IGNORANTIA NOCET

Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 – 661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Takeda Pharma sp. z o.o.

Warszawa, 28.04.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

Streszczenie 7

1. Cel analizy 9

2. Metodyka 9

3. Uzasadnienie wnioskowanego wskazania 10

3.1. Populacja docelowa 10

4. Problem zdrowotny 11

4.1. Definicja i klasyfikacja 11

4.2. Etiologia i patogeneza 12

4.3. Rozpoznawanie 14

4.3.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby 16

4.4. Rokowanie i czynniki rokownicze 19

4.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz monitorowanie postępu choroby 20

4.5.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania 20

4.5.2. Wpływ choroby na jakość życia 21

4.5.3. Monitorowanie postępu choroby 22

4.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą 23

4.7. Aktualne postępowanie medyczne 25

4.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce 25

4.7.2. Rekomendacje AOTMiT 48

4.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce 60

5. Interwencja – wedolizumab 63

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania wedolizumabu 66

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji 66

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów 72

6.1. Komparatory 73

6.1.1. Leczenie standardowe 73

7. Efekty zdrowotne 82

8. Rodzaj i jakość dowodów 86

9. Kierunki analiz 86

9.1. Analiza kliniczna 86

9.2. Analiza ekonomiczna 90

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia 91

10. Załączniki 93

10.1. Badanie ankietowe 93

10.1.1. Ekspert 1 – prof. hab. n. med. Anita Gąsiorowska 94

10.1.2. Ekspert 2 – lek. med. Maria Kopertowska-Majchrzak 98

10.1.3. Ekspert 3 – dr hab. n. med. Piotr Eder 102

10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ* 106

11. Spis tabel 107

12. Bibliografia 108

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii
ADA	Adalimumab
AGA	ang. *American Gastroenterological Association* – amerykańskie stowarzyszenie gastroenterologiczne
AlAT	ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZA	Azatiopryna
BMI	ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała
BSG	ang. *British Society of Gastroenterology* – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CD4	ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. *cluster of differentiation 8* – antygen różnicowania komórkowego 8
CDAI	ang. *Crohn's Disease Activity Index* – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CJSG	ang. *Committee of the Japanese Society of Gastroenterology* – komitet japońskiej organizacji ds. Gastroenterologii
CRP	ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne
ECCO	ang. *European Crohn's and Colitis Organisation* – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków
GESA	ang. *Gastroenterological Society of Australia* – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
GRKK/PTG	Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HAS	fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych
HB	ang. *Harvey-Bradshaw Index* – wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa
HMMC	ang. *Hertfordshire Medicines Management Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
HRQoL	ang. *health related quality of life* – jakość życia związana z chorobą
HTA	ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych
IBDQ	ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	Infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JSGE	ang. *Japanese Society of Gastroenterology* – japońska organizacja ds. gastroenterologii
MAdCAM-1	ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* – cząsteczka adhezyjna błon śluzowych-1
MP	Merkapturyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOD2/CARD15	ang. *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain family* – oligomeryzacyjne białka wiążące nukleotydy
PBAC	ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. *Physician's Global Assessment* – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
PTWO NZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistym Zapaleniem Jelit
QALY	ang. *quality-adjusted life years* – lata życia skorygowane jakością
RSS	ang. *risk sharing scheme* – instrumenty dzielenia ryzyka
SF-36	ang. *36-Item Short-Form Survey* – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stany zdrowia
SMC	ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TNF-alfa	ang. *tumor necrosis factor alpha* – czynnik martwicy nowotworu alfa
WED	Wedolizumab
WGO	ang. *World Gastroenterology Organisation* – Światowa Organizacja Gastroenterologii
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10 K50) leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym programie lekowym B.32., u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. Mając na uwadze różny status chorych znajdujących się w programie lekowym względem uprzedniej terapii inhibitorami TNF alfa (wynikający z odmiennych ścieżek leczenia) analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach: • **niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa;** • **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**.
	Populacja docelowa została wyselekcjonowana na podstawie analizy obecnego sposobu refundacji leków biologicznych, stanowiących standard leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej oraz z uwzględnieniem wytycznych klinicznych odnoszących się do określania adekwatnego czasu stosowania terapii w tej grupie chorych. Wskazana populacja docelowa została wyodrębniona tak, aby jak najlepiej wpisać się w obecny sposób refundacji leczenia biologicznego ChLC, przy jednoczesnym uwzględnieniu wytycznych krajowych i zagranicznych.
INTERWENCJA	Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym jako kontynuacja terapii, zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.
	Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego. Wedolizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka stworzonym w celu rozpoznawania i przyłączania określonej struktury (zwanej antygenem) w organizmie. Wedolizumab został opracowany tak, aby przyłączał się do alfa-4-beta-7 integryny – białka występującego głównie na powierzchni białych krwinek w jelicie. Integryna alfa-4-beta-7 ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny. Wedolizumab, wiążąc się z alfa-4-beta-7 na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej błon śluzowych-1 (MAdCAM-1, ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), która ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonka naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego.

KOMPARATOR	Leczenie standardowe (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną. Jak wynika z zapisów aktualnego programu lekowego, możliwa jest ponowna kwalifikacja do programu w przypadku wystąpienia u dorosłego chorego kolejnego zaostrzenia, jednak nie wcześniej niż16 i 8 tyg. odpowiednio dla wedolizumabu, infliksymabu i ustekinumabu oraz adalimumabu od zakończenia poprzedniej terapii. Do tego momentu chorzy mogą otrzymywać jedynie leczenie standardowe, odpowiednio dobrane do chorego. W ramach leczenia standardowego, obecnie finansowane leki to: glikokortykosteroidy, aminosalicylany oraz tiopuryny. Biorąc pod uwagę, iż wedolizumab jest już finansowany u chorych na ChLC, wnioskowanym wskazaniem jest populacja chorych, którzy aktualnie są skutecznie leczeni przez maksymalny warunkowany obecnymi zapisami programu czas leczenia, a następnie zaprzestają stosowania tej terapii i podejmują leczenie standardowe. Zatem uznano, iż potencjalnym komparatorem dla kontynuacji leczenia wedolizumabem w obu wskazanych wcześniej podgrupach chorych w niniejszym raporcie **jest leczenie standardowe (glikokortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).**
PUNKTY KOŃCOWE	**Punkty kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa: remisja i odpowiedź kliniczna, wygojenie błony śluzowe, stosowanie kortykosteroidów, jakość życia, parametry laboratoryjne, profil bezpieczeństwa.** Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.
METODYKA	• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), w których wedolizumab stosowano przez 2 lata, a następnie zaprzestawano skutecznej terapii. • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie) oraz badanie jednoramienne będące fazą przedłużoną badania randomizowanego, w których łączny czas ekspozycji na lek wynosił co najmniej 2 lata. **Komentarz:** Z uwagi na fakt, że populację docelową zdefiniowano w oparciu o specyficzną sytuację refundacyjną w Polsce, mało prawdopodobne jest zidentyfikowanie badań eksperymentalnych o ww. konstrukcji (stosowanie wedolizumabu przez 2 lata, a następnie przerwanie skutecznej terapii), dlatego też uwzględniano również badania niezależnie od czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na lek. W przypadku badań jednoramiennych i obserwacyjnych uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Entyvio® (WED, wedolizumab), stosowanego w leczeniu chorych z chorobą Leśniowskiego – Crohna jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. Lek ten jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.32. (*Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50))* w ww. wskazaniu, nie dłużej niż przez 104 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki. Celem raportu jest zniesienie ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego, pozostawiając lekarzom decyzję co do właściwego czasu leczenia i umożliwiając im tym samym prowadzenie optymalnej i zindywidualizowanej ścieżki leczenia uzależnionej wyłącznie od stanu klinicznego chorego. Mając na uwadze różny status chorych znajdujących się w Programie lekowym B.32. względem uprzedniej terapii inhibitorami TNF-alfa (wynikający z odmiennych ścieżek leczenia) analizę przeprowadzono w dwóch podgrupach:

- chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-alfa;
- chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka (PICOS, ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcome*, *study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Uzasadnienie wnioskowanego wskazania

Populacja docelowa została wyselekcjonowana na podstawie analizy obecnego sposobu refundacji leków biologicznych, stanowiących standard leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej oraz z uwzględnieniem wytycznych klinicznych odnoszących się do określania adekwatnego czasu stosowania terapii w tej grupie chorych. Wskazana populacja docelowa została wyodrębniona tak, aby jak najlepiej wpisać się w obecny sposób refundacji leczenia biologicznego ChLC, przy jednoczesnym uwzględnieniu wytycznych krajowych i zagranicznych. Tym samym populację docelową określono jak poniżej.

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla wedolizumabu, określoną we wniosku refundacyjnym, stanowią dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10 K50) [Klasyfikacja ICD-10] leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym Programie lekowym B.32., u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. W ramach tej populacji ze względu ma zróżnicowanie możliwych ścieżek terapeutycznych uwzględniono następujące **podgrupy chorych**:

- **niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa;**
- **po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.**

Wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce. Oszacowanie populacji docelowej znajduje się w rozdziale 4.6, natomiast szczegółowe obliczenia zamieszczono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [AWSOZ].

4. Problem zdrowotny

4.1. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) należy do grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego. Wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zalicza się do grupy przewlekłych nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). ChLC cechuje duża różnorodność objawów, obrazu klinicznego i zmian patologicznych. Zmiany chorobowe mają charakter ogniskowy i mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego przewodu pokarmowego. Często występują także zmiany okołoodbytowe, pozajelitowe i objawy ogólnoustrojowe [Baumgart 2007, Knutson 2003, Szczeklik 2012].

ChLC zazwyczaj charakteryzuje naprzemienne występowanie okresów zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas trwania remisji oraz skłonność do występowania powikłań różnią się u poszczególnych chorych. Dotychczas nie udało się ustalić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania [Łodyga 2012a].

Wyróżniamy dwa typy ChLC:

- ograniczony – zmiany chorobowe znajdują się na odcinku jelita nieprzekraczającym 30 cm, najczęściej w okolicy krętniczo-kątniczej;
- rozlany – zmiany obejmują powyżej 100 cm jelita cienkiego [Łodyga 2012a].

Wyróżnia się również 3 postacie ChLC: zapalną, zwężającą oraz przetokową (penetrującą). Zgodnie z wynikami badań postać zapalna często podlega przekształceniu w pozostałe postaci choroby. Umiejscowienie zmian makroskopowych ma wartość prognostyczną w stosunku do późniejszego przebiegu klinicznego choroby. Lokalizacja wyłącznie w jelicie cienkim związana jest częściej z postacią zwężającą, a umiejscowienie zmian wyłącznie w okrężnicy zazwyczaj powikłane jest postacią przetokową [Hebzda 2011].

Ponadto wyróżnia się rzuty choroby o nasileniu ciężkim, umiarkowanym lub łagodnym. Szczegółowo aspekt ten opisano w Rozdziale 4.3.1.

4.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie została w pełni poznana. Uważa się, że do powstania przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego przyczyniają się m.in. czynniki środowiskowe, immunologiczne oraz genetyczne. Uszkodzenie zaczyna się w błonie śluzowej jelita, natomiast z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita, co może powodować powstanie przetok, ropni i zwężeń. Cechą charakterystyczną ChLC jest jej fazowy przebieg, tj. okresy zaostrzeń objawów klinicznych występują na przemian z okresami remisji choroby [Hanauer 2006b, Mierzwa 2007, Szczeklik 2012].

Uważa się, że na wystąpienie ChLC mogą wpływać następujące czynniki:

Czynniki środowiskowe:

- zamieszkiwanie w krajach wysoko rozwiniętych – nieswoiste zapalenia jelit są najbardziej rozpowszechnione w krajach wysoko rozwiniętych np. w Stanach Zjednoczonych czy w Anglii, co prawdopodobnie związane jest z zanieczyszczeniem środowiska przemysłowymi substancjami chemicznymi oraz ze stresującym trybem życia;
- dobre warunki sanitarne – istnieje przekonanie, że dobre warunki higieniczne wpływają na zmiany flory jelitowej poprzez zwiększenie narażenia na działanie niektórych bakterii, co może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC;
- dieta – istnieją dowody na to, że np. dieta wysokotłuszczowa zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Niektóre doniesienia wskazują także, iż spożywanie żywności typu *fast-food* zwiększa 3-4-krotnie ryzyko zachorowania na NChZJ;
- palenie papierosów – palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC. Co więcej u czynnych palaczy, u których rozwinęła się ChLC widoczny jest cięższy przebieg choroby, z wyższą nawrotowością, częstszymi interwencjami chirurgicznymi oraz większym zapotrzebowaniem na stosowanie leków immunosupresyjnych;
- siedzący tryb życia (pracy) – uważa się, że praca fizyczna na powietrzu zmniejsza ryzyko wystąpienia NChZJ, natomiast praca siedząca w warunkach domowych zwiększa to ryzyko [Hanauer 2006b, Szczeklik 2012, Van Assche 2010].

Czynniki genetyczne:

- występowanie NChZJ wśród członków rodziny – ryzyko jest zwiększone u krewnych w I lub II linii oraz w przypadku rodzeństwa bliźniaczego. Ponadto od wielu lat podnoszony jest fakt rodzinnego występowania ChLC. Wielu autorów uznało za

możliwe istnienie predyspozycji genetycznych na działanie czynników szkodliwych pochodzenia egzogennego;

- mutacje genu oligomeryzacyjnych białek wiążących nukleotydy (NOD2/CARD15, ang. *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain family*) – o podatności na zachorowanie na NChZJ mają potencjalnie decydować geny zlokalizowane na chromosomach: 1., 5., 6., 12., 14., 16. i 19. Mutacje genu NOD2/CARD15 położonego na chromosomie 16. zwiększają 20-40-krotnie ryzyko zachorowania na ChLC oraz warunkują wcześniejszy początek choroby;
- pochodzenie etniczne – choroba Leśniowskiego-Crohna częściej występuje u osób rasy białej. Ponadto w Stanach Zjednoczonych stwierdza się ją 3-5 razy częściej u Żydów aszkenazyjskich niż u przedstawicieli pozostałych grup etnicznych. W sumie przemawia to za tym, że istnieją wrodzone predyspozycje genetyczne do zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohn'a [Fedak 2010, Hanauer 2006b, Szczeklik 2012, Żurawski 2009].

Inne czynniki:

- przyjmowanie niektórych leków – istnieją badania, które sugerują, że przyjmowanie antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub środków antykoncepcyjnych może nieznacznie zwiększyć ryzyko wystąpienia ChLC [Hanauer 2006b, Żurawski 2009].

Patomechanizm

Patomechanizm choroby nie został dobrze poznany. Uważa się jednak, że śluzówkowy układ immunologiczny jelit, aktywowany przez antygeny pokarmowe lub bakteryjne może odgrywać kluczową rolę w patogenezie ChLC. Nie wyklucza się również wpływu nieprawidłowej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym chorego. W chorobie tej bowiem zanika naturalna tolerancja na niektóre antygeny bakterii flory jelitowej, zależna najprawdopodobniej od zachodzących w grasicy procesów wiodących do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny, znajdujące się fizjologicznie w przewodzie pokarmowym. Zapalenie rozwija się w efekcie dysfunkcji śluzówkowego układu immunologicznego i reakcji krzyżowych z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka. Pozostające w mikrokrążeniu śluzówkowym limfocyty B i T, jak również komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile, przechodzą do tkanek objętych zapaleniem, ulegając dalszej aktywacji i stymulując lokalny proces zapalny. Procesy niszczenia błony śluzowej jelita przebiegają ze zwiększeniem liczby efektorowych komórek układu limfatycznego we krwi obwodowej. Należą do nich aktywowane limfocyty T antygenu różnicowania komórkowego 4 (CD4, ang. *cluster of differentiation 4* –

antygen różnicowania komórkowego 4) (wśród których dominują limfocyty Th1 produkujące interferon γ, interleukinę 2 oraz czynnik martwicy nowotworów alfa, charakterystyczne dla komórkowej odpowiedzi immunologicznej), limfocyty antygenu różnicowania komórkowego 8 (CD8, ang. *cluster of differentiation 8)* i cytotoksyczne, nabłonkowe limfocyty cytolityczne oraz limfocyty T zawierające białko porotwórcze [Fedak 2010].

Zjawiskami, których rolę także podkreśla się w patogenezie NChZJ są: zjawisko angiogenezy (proces tworzenia naczyń krwionośnych) i antyangiogenezy (proces uniemożliwiający rozwój naczyń krwionośnych). W wycinkach tkankowych pobranych od chorych wykazano zaburzenia mikrounaczynienia błony śluzowej jelit, szczególnie w miejscach gdzie toczył się aktywny proces zapalny. W ostatnich latach w patomechanizmie zmian NChZJ podkreśla się również rolę komórek tucznych (mastocytów). Zaobserwowano zwiększoną ich liczbę w błonie śluzowej jelit oraz zwiększenie stężenia wydzielanych przez nie substancji (histamina, tryptaza, interleukina-16, substancja P, heparyna) u osób chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Oprócz wszystkich wymienionych zaburzeń należy pamiętać także o procesie fibrogenezy (włóknienia), który jest jednak wtórnym mechanizmem względem przewlekłego procesu zapalnego w ścianie jelit [Swora 2012].

4.3. Rozpoznawanie

Obecnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania ChLC. Ze względu na zróżnicowaną symptomatologię oraz nawrotowy charakter, rozpoznanie choroby może być bardzo trudne. Jak wskazują informacje zawarte w polskich wytycznych klinicznych opracowanych przez Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (GRKK/PTG), rozpoznanie opiera się na całokształcie obrazu klinicznego oraz na wynikach badań dodatkowych [Łodyga 2012].

Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego. Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne oraz ocena śródoperacyjna umożliwiają identyfikację zmienionych zapalnie odcinków jelita. Przed rozpoznaniem ChLC konieczne jest wykonanie diagnostyki eliminacyjnej innych chorób o podobnym obrazie klinicznym (choroba trzewna, jersinioza, gruźlica, choroby rozrostowe, niektóre zakażenia bakteryjne i wirusowe) [Łodyga 2012, Szczeklik 2012].

Do podstawowych badań laboratoryjnych zalicza się: morfologię krwi obwodowej, wykładniki stanu zapalnego, tj. stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C Reactive Protein*), kalprotektyna w stolcu, a także wykładniki stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (np. stężenie białka całkowitego i albumin, żelaza) [Łodyga 2012].

Badania endoskopowe

Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem wycinków). Przyjmuje się, że każdemu choremu z rozpoznaną ChLC powinno się wykonać gastroskopię, której celem jest ocena ewentualnych zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Wartość diagnostyczną ma szczególnie stwierdzenie zmian o charakterze brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita krętego oraz okołoodbytowych. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń [Łodyga 2012, Szczeklik 2012].

Typowy obraz endoskopowy, po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania ChLC i rozpoczęcia leczenia. Potwierdzenie histopatologiczne z wycinków pobranych w trakcie badań endoskopowych uzyskuje się jedynie u mniej niż 1/3 chorych. Prawidłowy wynik kolonoskopii nie wyklucza jednak ChLC. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna także obejmować ocenę części zaopuszkowej dwunastnicy wraz z pobraniem wycinków z tej okolicy (diagnostyka choroby trzewnej). W jelicie cienkim rozpoznanie ChLC zwykle przeprowadza się na podstawie badań radiologicznych – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [Łodyga 2012, Szczeklik 2012].

Kontrastowe badania radiologiczne

U wszystkich chorych z podejrzeniem ChLC należy wykonać badanie rentgenograficzne jelita cienkiego i grubego. W typowych przypadkach badania te ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego, w tym: pojedyncze lub mnogie zwężenia, charakterystyczne, głębokie owrzodzenia, dające obraz „kolców róży” lub „spinek do mankietów” oraz przetoki [Szczeklik 2012].

Ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny

Badania te umożliwiają uwidocznienie ściany jelita, ocenę jego grubości i szerokości światła. Główną zaletą tych metod obrazowania w porównaniu z badaniami radiologicznymi jest możliwość ujawnienia zmian położonych poza światłem przewodu pokarmowego, zwłaszcza ropni i przetok. Czułość tych metod określa się w granicach 80% [Szczeklik 2012].

Optymalnym badaniem diagnostycznym w ocenie zmian okołoodbytowych jest rezonans magnetyczny. Ultrasonografia transrektalna może być cennym badaniem uzupełniającym [Łodyga 2012].

Enterografia lub enterokliza w rezonansie magnetycznym i tomografia komputerowa są optymalnymi badaniami obrazowymi w ocenie zmian zapalnych, zwężeń i przetok w jelicie cienkim. Wskazane jest jednakże ograniczenie wykonywania tomografii komputerowej do niezbędnego minimum [Łodyga 2010].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Ocenie mikroskopowej poddaje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii (ich wartość jest ograniczona, ponieważ zawierają one jedynie powierzchowne warstwy jelita – błonę śluzową i podśluzową) oraz pełnościenne preparaty operacyjne (badanie znacznie bardziej wiarygodne). Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennego, ziarniniakowego procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie ChLC [Łodyga 2010, Szczeklik 2012].

4.3.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

Do oceny aktywności klinicznej choroby stosuje się wiele skal, które są oparte na ocenie objawów klinicznych oraz na prostych testach laboratoryjnych. W niniejszej analizie przedstawione zostaną: CDAI, klasyfikacja wiedeńska, klasyfikacja montrealska, wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*) oraz skala oceny klinicznej dokonanej przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*). Spośród nich najpopularniejszą jest klasyfikacja CDAI [Baumgart 2007, Łodyga 2010].

Ocena aktywności choroby na podstawie zwalidowanej skali CDAI została oparta na parametrach, takich jak: liczba płynnych stolców, bóle brzucha, ogólne samopoczucie, występowanie objawów i powikłań pozajelitowych, potrzeba zażywania środków przeciwbólowych, obecność wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, wartość hematokrytu oraz masa ciała. Obliczanie liczby punktów w skali stopniowanej opiera się na 7-dniowej obserwacji chorego. Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 600 [Baumgart 2007].

Na podstawie wartości skali CDAI klasyfikuje się chorobę jako aktywną lub będącą w remisji, a dodatkowo w ramach choroby aktywnej, ze względu na nasilenie objawów klinicznych, wyróżnia się postać łagodną (CDAI=150-220 punktów), umiarkowaną (CDAI=220-450 punktów) i ciężką (CDAI>450 punktów) [Baumgart 2007, Łodyga 2010].

Klasyfikację aktywności choroby na podstawie skali CDAI przedstawiono w poniższej tabeli [Van Assche 2010].

Tabela 1
Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI

Aktywność choroby	Postać	CDAI [punkty]	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	• u chorego nie występują objawy lub chory nie wykazuje powikłań zapalnych; • chorzy, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie.
Choroba aktywna	Łagodna	150-220	• chory leczony ambulatoryjnie, jedzący i pijący, utrata masy ciała poniżej 10%; • brak objawów niedrożności, gorączki, odwodnienia, wyczuwalnego oporu lub tkliwości w obrębie jamy brzusznej; • stężenie białka C-reaktywnego zwykle powyżej górnej granicy normy.
	Umiarkowana	220-450	• sporadyczne wymioty lub utrata masy ciała powyżej 10%; • nieskuteczne leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; • brak jawnej niedrożności; • stężenie CRP powyżej górnej granicy normy.
	Ciężka	powyżej 450	• wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) poniżej 18 kg/m^2) lub • dowody na istnienie niedrożności lub ropnia; • objawy utrzymujące się pomimo intensywnego leczenia; • podwyższony stężenie CRP.

Na podstawie wartości wyniku w skali CDAI definiuje się również odpowiedź kliniczną na leczenie. Określa się ją zazwyczaj jako zmniejszenie wartości CDAI na skutek zastosowanego leczenia o co najmniej 100 punktów. Z kolei zaostrzenie definiuje się jako pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC, będącej w remisji klinicznej. Wczesne zaostrzenie to takie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji [Łodyga 2012].

Stopień nasilenia choroby ocenia się również na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa [Harvey 1980, Rosenbach 2010]. Wynik stanowi suma uzyskanych zgodnie z poniższą tabelą punktów. Za remisję uważany jest wynik poniżej 4 punktów. Wynik w zakresie od 5 do 7 punktów stanowi o łagodnej postaci choroby, w zakresie od 8-16 o umiarkowanej postaci choroby, a wynik powyżej 16 świadczy o ciężkiej postaci choroby [Harvey 1980].

Charakterystykę oceny aktywności ChLC na podstawie wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli [Harvey 1980].

Tabela 2
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB

Cecha	Punktacja	Opis
A: Ogólny stan zdrowia	0	Bardzo dobry

Cecha	Punktacja	Opis
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
B: Ból w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany
	3	Silny
C: Liczba płynnych stolców na dzień		n/d
D: Opór w obrębie jamy brzusznej	0	Brak
	1	Obecność niepewna
	2	Obecność pewna
	3	Obecność pewna i wyczuwalna
E: Powikłania: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień	1 punkt za każde powikłanie	n/d

Ocena stanu zdrowia chorych z ChLC jest dokonywana także w oparciu o skalę oceny klinicznej dokonanej przez lekarza (PGA). Zgodnie z tą skalą lekarz ocenia aktywność choroby w czterech stopniach jako: nieaktywną, łagodną, umiarkowaną lub ciężką [Walters 2011].

Warto zwrócić uwagę na rozbieżności w klasyfikacji nasilenia ciężkości choroby wg skali CDAI jako umiarkowanej oraz ciężkiej. Najczęściej w literaturze, chorobę **umiarkowaną** uznaje się jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI 220-450 punktów, a **ciężką** jako wynik >450 punktów. Natomiast w publikacji *Best 1976*, opisującej proces tworzenia skali, wynik >450 punktów pierwotnie uznano za chorobę o **bardzo ciężkim nasileniu** [Best 1976]. Należy również zauważyć, iż w dokumencie opublikowanym przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) w 2016 roku, ciężką postać ChLC definiuje jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). Wg NICE definicja **ciężkiego** nasilenia choroby obejmuje osoby z wynikiem w skali CDAI ≥300 punktów (lub wskaźnikiem HB ≥8), a umiarkowanego nasilenia choroby obejmuje osoby z wynikiem CDAI od 220 do 300 punktów [NICE 2010].

Choroba może obejmować cały przewód pokarmowy, jednak najczęściej zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego i w jelicie grubym [Łodyga 2012a]. W celu usystematyzowania oceny lokalizacji oraz aktywności klinicznej choroby wprowadzone zostały

międzynarodowe klasyfikacje: wiedeńska oraz montrealska, które przedstawiono w tabeli poniżej [Bartnik 2007].

Tabela 3
Wiedeńska i montrealska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Wiedeń (1998r.)	Montreal (2005 r.)
Wiek w czasie rozpoznania	A_1: poniżej 40 r.ż. A_2: powyżej 40 r.ż.	A_1: poniżej 17 r.ż. A_2: między 17-40 r.ż. A_3: powyżej 40 r.ż.
Lokalizacja	L_1: jelito kręte L_2: okrężnica L_3: jelito kręte i okrężnica L_4: górny odcinek przewodu pokarmowego	L_1: jelito kręte L_2: okrężnica L_3: jelito kręte i okrężnica L_4: wyizolowana choroba górnego odcinka*
Manifestacja	B_1: postać niezwężająca, niepenetrująca B_2: postać zwężająca B_3: postać penetrująca	B_1: postać zapalna B_2: postać zwężająca B_3: postać penetrująca p: modyfikator postaci okołoodbytowej choroby
Wzrost	n/d	n/d

*w klasyfikacji montrealskiej L_4 i L_4a/L_4b mogą odpowiednio współistnieć z L_1, L_2, L_3

4.4. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się określić czynników, które w sposób pewny pozwalałyby przewidzieć przebieg choroby w chwili jej rozpoznania. Wyniki badań na dużych grupach chorych z ChLC pozwoliły jednak na powiązanie ciężkiego przebiegu choroby z takimi czynnikami ryzyka jak:

- palenie tytoniu;
- młody wiek w chwili rozpoznania;
- postać zwężająca i przetokowa choroby;
- rozległe zajęcie jelita [Łodyga 2012a].

Istnieją również dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u chorych z ChLC zlokalizowaną w okrężnicy. Nie wykazano go natomiast u chorych, u których choroba umiejscowiona była w jelicie krętym. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują rzadko (do 13%), jednak ich obecność jest czynnikiem prognozującym niekorzystny przebieg i należy zawsze brać je pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych [Harvey 1980, Łodyga 2012a].

Obecnie przyjmuje się, że zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji u chorych [Szczeklik 2012].

Rokowanie odnośnie wyleczenia jest w przypadku ChLC niepomyślne. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. W czasie swojego życia co najmniej połowa chorych musi być operowana, przy czym wyniki zabiegu nie są w pełni zadowalające. W przypadku zajęcia jelita cienkiego, częstość nawrotów wynosi około 70%. Prawie co drugi chory leczony operacyjnie wymaga powtórzenia zabiegu. W ChLC obejmującej jelito grube, rokowanie wydaje się bardziej pomyślne, jednak nawet po proktokolektomii, wznowy w jelicie krętym dotyczą od 7 do 10% chorych [Szczeklik 2012].

4.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz monitorowanie postępu choroby

4.5.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się zapaleniem wszystkich warstw jelita. Uszkodzenie ma swój początek w błonie śluzowej. Z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita. Zmiany zapalne mogą dotyczyć wszystkich odcinków przewodu pokarmowego, stąd objawy kliniczne zależą głównie od umiejscowienia tych zmian oraz stopnia ich zaawansowania. W 25-30% przypadków zmiany dotyczą tylko jelita cienkiego, w 40-55% jelita krętego i okrężnicy, w 20-25% wyłącznie okrężnicy, a w 30-40% przypadków obserwuje się zmiany okołoodbytowe (przetoki, szczeliny, ropnie) [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2012].

Głównymi objawami choroby są:

- biegunka bez domieszki krwi, występująca u 70-90% chorych;
- bóle brzucha o różnym nasileniu i umiejscowieniu – u 1/3 chorych bóle występują w prawym dole biodrowym;
- gorączka;
- brak łaknienia;
- utrata masy ciała;
- uczucie osłabienia i wyczerpania;
- nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [Kosińska 2006, Swora 2012].

W zależności od manifestacji klinicznej, wyróżnia się postać zapalną (dominuje zapalenie), postać zwężającą oraz postać z przetokami. W ChLC zmiany zapalne mogą występować w jamie ustnej w postaci aft Suttona, natomiast w żołądku, w jelicie cienkim i grubym, w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft. Charakterystyczną zmianą stwierdzaną w przebiegu

choroby są przetoki wewnętrzne i zewnętrzne. Do innych powikłań należą ropnie między pętlami jelita i zwężenie jego światła. Rzadziej występuje ostra niedrożność jelit, krwotok lub perforacja jelita. Ponadto, objawem choroby Leśniowskiego-Crohna może być biegunka tłuszczowa, niedokrwistość, niedobory białka i witamin prowadzące do obrzęków i ubytku masy ciała. Często też występują powikłania pozajelitowe (20-30% chorych), które mogą wyprzedzać wystąpienie zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej pojawiają się zmiany stawowe (w postaci zapalenia stawów obwodowych i osiowych), skórne (piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty) oraz oczne (zapalenie błony naczyniowej oka) [Kosińska 2006, Łodyga 2012a, Mierzwa 2007].

Cechą charakterystyczną jest nawrotowy przebieg choroby składający się z okresów zaostrzeń objawów klinicznych naprzemiennie występujących z okresami remisji. Jako zaostrzenie rozumiane jest pojawienie się objawów choroby u osoby z rozpoznaną ChLC będącej wcześniej w stanie remisji klinicznej. Objawy zaostrzenia powinny zostać potwierdzone jako zależna od nieswoistej choroby zapalnej, za pomocą badań laboratoryjnych, obrazowych i/lub endoskopowych. Wczesnym zaostrzeniem nazywane jest zaostrzenie, które wystąpiło przed upływem 3 miesięcy od uzyskania remisji [Łodyga 2012a].

4.5.2. Wpływ choroby na jakość życia

Jak wspomniano powyżej, rokowania w przebiegu ChLC są niepomyślne, a w przypadku większości chorych wymagane jest przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych. Co więcej wraz z czasem trwania choroby i liczbą zaostrzeń dochodzi do kumulacji uszkodzeń jelita i w konsekwencji zwiększa się liczba koniecznych interwencji chirurgicznych [Łodyga 2012a].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jako choroba o charakterze przewlekłym i postępującym ma istotny wpływ na jakość życia chorych. Może prowadzić do przewlekłej niepełnosprawności. Badania wskazują, iż u osób z rozpoznaniem NChZJ, jakość życia związana z chorobą (HRQoL, ang. *health related quality of life*) jest znacząco niższa w porównaniu ze osobami zdrowymi. Wskazuje na to nie tylko analiza nasilenia objawów choroby, ale także ocena stanu psychicznego chorych. U wielu chorych niemożliwe lub utrudnione jest również utrzymanie aktywności zawodowej. Niektóre dane literaturowe wskazują nawet na istotnie gorszą jakość życia u chorych z ChLC w porównaniu z chorymi na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z uwagi na większy ból czy problemy psychiczne [Andrzejewska 2009].

Ocenę jakości życia u chorych z ChLC przeprowadza się za pomocą specjalnych, zwalidowanych kwestionariuszy, tj. kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od

stany zdrowia (SF-36, ang. *36-Item Short-Form Survey*) oraz kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (IBDQ, ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Kwestionariusz IBDQ

Kwestionariusz IBDQ służy do oceny jakości życia w chorobach zapalnych jelit. Składa się z 32 pytań, na które udziela się odpowiedzi stosując 7-punktową skalę Likerta. Ocenie poddaje się 4 domeny – objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi od 32 do 224 punktów, a wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia chorego [Bąk 2015].

Kwestionariusz SF-36

Do ogólnej oceny jakości życia stosuje się również zwalidowany kwestionariusz SF-36. Kwestionariusz składa się z 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, zgrupowanych w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Otrzymany wynik mieści się w przedziale 0-100 punktów, przy czym wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia [Bąk 2015].

4.5.3. Monitorowanie postępu choroby

Jednym z podstawowych elementów monitorowania postępu choroby powinno polegać na wykonywaniu badań laboratoryjnych (morfologia krwi, wykładniki stanu zapalnego i stanu odżywienia (stężenie CRP, stężenie białka, albumin, żelaza)). Zwraca się również uwagę na pomiar poziomu kalprotektyny w stolcu, która, jak wykazano, dobrze koreluje z aktywnością zmian zapalnych w jelicie, zwłaszcza przy zmianach w jelicie grubym. Ponadto, wskazuje się na przydatność monitorowania wykładników cholestazy (fosfataza alkaliczna), mogących świadczyć o współwystępowaniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [Łodyga 2012a].

Jak wynika z informacji zawartych w wytycznych klinicznych, uzyskanie jedynie remisji klinicznej nie zapobiega niektórym zmianom tj. pojawienie się ropni, przetok czy zwężeń. Aby zapobiec trwałym uszkodzeniom przewodu pokarmowego, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, należy osiągnąć zarówno remisję kliniczną, jak i biochemiczną i endoskopową [Łodyga 2012a].

W monitorowaniu choroby pod względem jej aktywności klinicznej jako przydatne uznaje się zastosowanie skali CDAI oraz wskaźnika HB [Łodyga 2012a, Szymańska 2014]. Skale te zostały szczegółowo opisane w rozdziale 4.3.1. Jak wspomniano wcześniej odpowiedź

kliniczną na leczenie definiuje się jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 punktów, natomiast uzyskanie remisji klinicznej jako wynik CDAI ≤150 punktów. Za remisję wg wskaźnika HB uważany jest wynik poniżej 4 punktów.

Ocena wygojenia śluzówkowego (ang. *mucosal healing*), obok oceny klinicznej, powinna stanowić ważny parametr służący do monitorowania skuteczności terapii ChLC. Najlepszą ocenę wygojenia śluzówkowego zapewniają badania endoskopowe. Dodatkowo o stanie błony śluzowej jelita świadczą wyniki oznaczeń markerów stanu zapalnego. Udowodniono dobrą korelację pomiędzy wygojeniem śluzówkowym a stężeniem kalprotektyny w stolcu, dlatego też marker ten może stanowić właściwą alternatywę do wykonywania kolonoskopii w procesie monitorowania przebiegu ChLC [Łodyga 2012a].

Biorąc pod uwagę powyższe, jako punkty końcowe w badaniach klinicznych, jako istotne klinicznie lub mające pośredni wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe należy uznać:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- jakość życia;
- ocena parametrów laboratoryjnych (CRP, kalprotektyna);
- profil bezpieczeństwa (częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych).

4.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane. Choroba Leśniowskiego-Crohna występuje przede wszystkim w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Od lat 70. i 80. ubiegłego wieku obserwuje się wyraźny wzrost zapadalności, który dotyczy głównie ChLC jelita grubego [Bartnik 2007].

Na podstawie danych z odnalezionego przeglądu systematycznego wynika, że najwyższe roczne wskaźniki zapadalności na ChLC odnotowuje się w bardziej uprzemysłowionych częściach świata takich jak: Europa Północna (10,6/100 000 osób – dane dla Wielkiej Brytanii), Ameryka Północna (20,2/100 000 osób – dane dla Kanady) oraz Australia (29,3/100 000 osób). Podobną tendencję obserwuje się w odniesieniu do chorobowości – najwyższą zanotowano w Europie (322/100 000 osób) oraz w Kanadzie (319/100 000 osób). Zapadalność na NChZJ wzrasta lub jest na stałym poziomie w każdym z badanych regionów

świata. Ponieważ współcześnie śmiertelność z powodu NChZJ jest niska, a chorobę najczęściej rozpoznaje się w młodym wieku można przypuszczać (przy uwzględnieniu wzrostu zapadalności na NChZJ w krajach rozwiniętych), że globalna chorobowość na te choroby będzie zasadniczo wzrastała [Molodecky 2012].

W przypadku państw azjatyckich, częstość występowania ChLC zawiera się w przedziale 0,5-4,2/100 000 osób, lecz rośnie [Bąk 2015]. Najniższe wskaźniki obserwuje się z kolei w Afryce Południowej (0,3-2,6/100 000 osób) oraz w Ameryce Łacińskiej (0-0,03/100 000 osób) [Ghazi 2019].

Choroba pojawia się najczęściej u ludzi młodych. Szczyt zachorowań przypada między 15. a 25. rokiem życia. ChLC niekiedy rozpoczyna się w okresie dziecięcym, a nawet niemowlęcym - u 15% chorych. Częstość jej występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna, z niewielką tylko przewagą płci żeńskiej [Baumgart 2007, Jankowski 2006, Łodyga 2012a, Mierzwa 2007, Szczeklik 2012].

W Polsce dane epidemiologiczne nie są dokładnie znane, jednak częstość zachorowań wzrasta. Szacuje się, że na ChLC choruje około 15 tysięcy osób, przy czym ostatnie obserwacje wskazują, że są to dane zaniżone [Szczeklik 2012]. Wskaźnik zapadalności dla Polski nie został odnaleziony na podstawie danych literaturowych, jednakże można przyjąć, że jest zbliżony do podanych powyżej danych dla Wielkiej Brytanii: 10,6/100 000 osób. Natomiast *Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z NZJ* "*J-elita*" opublikowało informację, iż zakładając, że zapadalność na ChLC nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznanie około 180 - 250 nowych przypadków ChLC [PTWO NZJ].

Od sierpnia 2005 roku w Polsce prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna. Zgodnie z przedstawionymi danymi (dane na dzień 17 maja 2018 roku), aktualnie w 95 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru, zarejestrowano łącznie 6 324 osób z ChLC [Rejestr choroby Crohna].

W procesie szacowania liczebności populacji wykorzystano dane z analiz AOTMiT wyznaczone na podstawie danych NFZ udostępnionych Agencji, dotyczące liczby chorych i kosztów związanych z realizacją Programu Lekowego B.32./B.32.a[1]w latach 2014-2018 [AOTMiT 2019]. Dane zostały przedstawione z uwzględnieniem populacji pediatrycznej i

[1] „*Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)*”

dorosłych chorych, które przedstawiono oddzielnie. Stanowią one najaktualniejsze dane w tym zakresie za rok 2018 oraz pokazują, że leczeniem objętych było 1 407 dorosłych chorych.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

W związku występowaniem zaostrzeń choroby, blisko połowa chorych sygnalizuje następujące ograniczenia wpływające na jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie: nieustanne odczuwanie intensywnego stresu, ciągły niepokój, utrata dobrego samopoczucia lub depresja. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż w populacji ogólnej. Największe obawy tych chorych dotyczą rozwoju raka lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub wyłonienia sztucznego odbytu (stomii), a także takich aspektów jak ograniczony dostęp do opieki specjalistycznej, jakość opieki zdrowotnej oraz dostęp do leczenia refundowanego [Andrzejewska 2009].

Jak wynika z badań na populacji polskiej, 35% kobiet oraz 42% mężczyzn chorych z ChLC oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego przedwcześnie kończy aktywność zawodową przed osiągnięciem wieku emerytalnego. Jako czynnik najsilniej determinujący sytuację zawodową chorych, uznano czas trwania zaostrzeń choroby [Andrzejewska 2009].

4.7. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych z ChLC przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich dostępność i sposób finansowania w Polsce. Opisano również polską praktykę kliniczną w oparciu o aktualne zapisy Programu lekowego B.32.

4.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską

organizację. Dokumenty te opisują aktualne standardy leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego – Crohna o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.[2]

Wytyczne zagraniczne

Organizacja[3]	Rok wydania	Cel
ECCO	2020 [ECCO 2020]	Postępowanie w ChLC
BSG	2019 [BSG 2019]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
CAG	2019 [CAG 2019]	Postępowanie w ChLC
NICE	2019 [NICE 2019]	Postępowanie w ChLC
ACG	2018 [ACG 2018]	Postępowanie w ChLC
GESA	2018 [GESA 2018]	Leczenie nieswoistych stanów zapalnych jelit
JSGE	2018 [JSGE 2018]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
WGO	2015 [WGO 2015]	Leczenie nieswoistych stanów zapalnych jelit
AGA	2013 [AGA 2013]	Stosowanie leków z grupy tiopuryn, metotreksatu, inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym w ChLC
CJSG	2013 [CJSG 2013]	Leczenie ChLC

[2] terapie biologiczne stosowane w leczeniu ChLC rejestrowane są w leczeniu choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i dla takiej postaci tworzone są też wytyczne kliniczne. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że ze względu na ograniczenia systemowe warunkowane opisem programu lekowego populacja docelowa w Polsce obejmuje wyłącznie chorych z ciężką postacią choroby

[3] ACG, ang. *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii, JSGE, ang. *Japanese Society of Gastroenterology* – japońska organizacja ds. gastroenterologii; CJSG, ang. *Committee of the Japanese Society of Gastroenterology* – komitet japońskiej organizacji ds. gastroenterologii; ECCO, ang. *European Crohn's and Colitis Organisation* – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna; GESA, ang. *Gastroenterological Society of Australia* – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WGO, ang. *World Gastroenterology Organisation* – Światowa Organizacja Gastroenterologii; AGA, ang. *American Gastroenterological Association* – amerykańskie stowarzyszenie gastroenterologiczne; BSG, ang. *British Society of Gastroenterology* – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
GRKK/PTG	2012 [Łodyga 2012b]	Leczenie ChLC

Leczenie pierwszego wyboru

Lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby, szczególnie w przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej, są doustne leki steroidowe o działaniu układowym (w dawce odpowiadającej 0,75-1 mg/kg prednizonu) [Łodyga 2012b].

Nieskuteczność terapii steroidowych określa się jako:

- steroidooporność – brak remisji mimo zastosowania pełnej dawki steroidów przez 4 tygodnie;
- steroidozależność – brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej odpowiednika 10 mg prednizonu lub 3 mg budezonidu przez 3 miesiące lub zaostrzenie w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.

Stwierdzenie co najmniej 2 głównych czynników ryzyka (wymienione w rozdziale 4.4), stanowi podstawę do wyboru bardziej agresywnej terapii: wcześniejszego włączenia leczenia immunosupresyjnego (przy pierwszym rzucie choroby) i/lub wcześniejszego rozważenia terapii inhibitorami TNF-alfa. Na każdym etapie terapii należy rozważyć u chorego leczenie operacyjne [Łodyga 2012b].

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W momencie stwierdzenia steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna (AZA), 6-merkaptopuryna (6-MP)) – ECCO 2020, NICE 2019, ACG 2018, WGO 2015, CJSG 2013, GRKK/PTG 2012 – lub inhibitory TNF-alfa (adalimumab, infliksymab, certolizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem standardowym – ECCO 2020, CAG 2019, NICE 2019, ACG 2018, JSGE 2018, WGO 2015, CJSG 2013, AGA 2013, GRKK/PTG 2012. W przypadku steroidooporności wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych i próba redukcji dawki steroidów po kolejnych 4–6 tygodniach [ACG 2018, GRKK/PTG 2012].

Preferowaną zalecaną opcją terapeutyczną jest leczenie skojarzone lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym, w szczególności u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby [NICE 2019, ACG 2018, JSGE 2018, AGA 2013,

GRKK/PTG 2012]. Wytyczne ECCO 2020 zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z immunosupresantami w przypadku infliksymabu, natomiast podczas stosowania adalimumabu podejście to jest odradzane. Ponadto, jeśli chory uzyskał długotrwałą remisję podczas terapii INF lub ADA zaleca się stosowanie tych leków w monoterapii. NICE przedstawia jako populację wskazaną do leczenia inhibitorami TNF-alfa, chorych z ChLC o ciężkim nasileniu, definiowaną poprzez wynik w skali CDAI >300 punktów.

W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leków immunosupresyjnych należy zweryfikować dawkowanie oraz rozważyć leczenie alternatywne metotreksatem [NICE 2019, WGO 2015, GRKK/PTG 2012) lub inhibitorami TNF-alfa [ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019, GESA 2018, AGA 2013, GRKK/PTG 2012]. Wytyczne WGO 2015 wskazują, iż metotreksat nie powinien być stosowany w monoterapii, a jedynie jako terapia dodana do kortykosteroidów lub terapii biologicznej. Spośród inhibitorów TNF-alfa dostępnymi w Polsce i wykazującymi porównywalną skuteczność są: INF oraz ADA. W następnej kolejność powinno się rozważyć zmianę preparatu inhibitora TNF-alfa, intensyfikację terapii lub włączenie dodatkowego leczenia.

W wytycznych ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, ACG 2018 w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi wymieniane są również ustekinumab[4] oraz w wytycznych ACG 2018 natalizumab.

Jak wskazują zagraniczne wytyczne kliniczne, w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego zaleca się również zastosowanie wedolizumabu [ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, ACG 2018, GESA 2018, WGO 2015].

W leczeniu podtrzymującym wskazane jest stosowanie leków immunosupresyjnych z grupy tiopuryn (AZA w dawce 2-2,5 mg/kg, 6-MP w dawce 1-1,5 mg/kg) [GESA 2018, GRKK/PTG 2012]. Natomiast w terapii podtrzymującej u chorych steroidozależnych, nieleczonych uprzednio lekami immunosupresyjnymi lub z nietolerancją na te leki zalecane są inhibitory TNF-alfa, jak również metotreksat [ACG 2018, WGO 2015, AGA 2013, GRKK/PTG 2012].

Zgodnie z powyższym leki biologiczne stanowią standard leczenia po niepowodzeniu terapii standardowej, jednakże zgodnie z najnowszymi wytycznymi ECCO 2020 dopuszczalne jest wczesne wprowadzenie terapii lekami biologicznymi, w tym

[4] w ramach Programu Lekowego B.32. ustekinumab jest refundowany przy braku odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa

wedolizumabem. Podejście to jest rekomendowane w przypadku chorych z agresywnym przebiegiem choroby lub wysokim ryzykiem, na które składają się: złożona postać choroby, przetoki odbytu, wiek poniżej 40 lat w momencie rozpoznania. **Ponadto organizacja ECCO 2020 uznała wedolizumab i ustekinumab jako leki biologiczne pierwszego rzutu.**

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

W przypadku nieskuteczności jednego z inhibitorów TNF-alfa, zaleca się rozważyć rozpoczęcie podawania alternatywnego leku tej grupy [WGO 2015, CJSG 2013, GRKK/PTG 2012].

Wśród leków zalecanych w populacji chorych z ChLC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub przerwanie odpowiedzi lub też brak tolerancji terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa wskazuje się wedolizumab [ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019, ACG 2018, WGO 2015].

W wytycznych ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019, ACG 2018 w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się również zastosowanie ustekinumabu.

Inne możliwości terapeutyczne

W zagranicznych wytycznych klinicznych [GESA 2018, WGO 2015] w leczeniu czynnej postaci ChLC uwzględnia się również terapię inhibitorami kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna A). Jednakże są to leki wskazane jedynie w wyjątkowych sytuacjach, tj. brak skuteczności innych sprawdzonych metod leczenia czy sytuacji ratowania życia chorego. W wytycznych JSGE 2018 wskazuje się również na możliwość przeprowadzenia aferezy granulocytowo-monocytowej u chorych z ogólną opornością lub brakiem tolerancji na dotychczasowe leczenie lub terapię żywieniową.

Ponadto, w odnalezionych wytycznych zwraca się uwagę, iż na każdym etapie terapii ChLC powinno się rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia).

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego co najmniej po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
Niepowodzenie leczenia standardowego (steroidy, leki immunosupresyjne)			
ECCO 2020	**Wedolizumab**	U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe w celu indukcji remisji zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia wedolizumabem zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Brak jest wystarczających dowodów na stosowanie wedolizumabu w przypadku złożonych przetok okołoodbytniczych (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	**TAK** Finansowany w ramach Programu Lekowego B.32.: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*
BSG 2019		<u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u> U chorych opornych na leczenie immunosupresyjne pomimo zastosowania optymalizacji dawki leku zaleca się rozważenie terapii biologicznej. Wybór pomiędzy inhibitorami TNF-alfa, UST i WED powinien być dokonany na podstawie indywidualnych czynników takich jak: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%). Wedolizumab może być stosowany u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Wybór leczenia u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi powinien być zindywidualizowany (faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%).	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli pełnej remisji podczas stosowania kortykosteroidów, tiopuryn, metotreksatu zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Sugeruje się, aby zbadać chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie WED pomiędzy 10. a 14. tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U chorych z ChLC, u których uzyskano odpowiedź objawową na leczenie indukcyjne WED, zaleca się kontynuowanie leczenia WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
ACG 2018		Wedolizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem, którą należy rozważyć w celu indukcji objawowej remisji choroby (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych z postacią zwężającą, u których zastosowano WED w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody umiarkowanej jakości).	
GESA 2018		Wedolizumab można zastosować w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym u chorych z postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.	
WGO 2015		W indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC opornych na leczenie kortykosteroidami lub kortykosteroidozależnych.	
ECCO 2020	**Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa**	U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowe zaleca się terapię inhibitorami TNF-alfa – infliksymabem, adalimumabem i certolizumabem pegol (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). W celu uzyskania remisji i odpowiedzi klinicznej zaleca się stosowanie ADA w monoterapii zamiast leczenia skojarzonego z tiopurynami (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe zaleca się podczas rozpoczynania terapii INF stosowanie leku w skojarzeniu z tiopurynami w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Jeśli chory uzyskał remisję podczas terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się kontynuację terapii również podczas leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	**TAK** (adalimumab i infliksymab) Finansowane w ramach Programu Lekowego: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Jeśli chory osiągnął długotrwałą remisję podczas terapii INF/ADA w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi zaleca się zastosowanie INF/ADA w monoterapii (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości). Zarówno INF jak i ADA rekomenduje się w indukcji i leczeniu podtrzymującym w przypadku złożonych przetok okołoodbytniczych. Dla infliksymabu – słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, natomiast dla adalimumabu – słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości. Brak jest wystarczających dowodów na zasadność zastosowania terapii skojarzonej z lekami immunosupresyjnymi w przypadku złożonych przetok okołoodbytniczych (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	
BSG 2019		<u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u> U chorych z ChLC opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leku z grupy immunosupresantów zaleca się rozważenie terapii biologicznej. Wybór pomiędzy inhibitorami TNF-alfa, UST i WED powinien być dokonany na podstawie indywidualnych czynników takich jak: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%). Zaleca się stosowanie terapii skojarzonej infliksymabu z tiopuryną, ponieważ jest ona skuteczniejsza niż monoterapia infliksymabem w indukcji i utrzymaniu remisji w aktywnej postaci ChLC (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%). Terapia skojarzona infliksymabu z metotreksatem może być stosowana w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas terapii kortykosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem rekomenduje się terapię inhibitorami TNF-alfa (infliksymab i adalimumab) (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych z aktywną postacią ChLC rozpoczynających leczenie inhibitorami TNF-alfa, sugeruje się zastosowanie w terapii skojarzonej z tiopuryną, aby wywołać całkowitą remisję (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). Stosowanie inhibitorów TNF-alfa wpływa na poprawę parametrów farmakokinetycznych (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Zaleca się ocenę chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na indukcyjną terapię inhibitorami TNF-alfa między 8. a 12. tygodniem, aby określić potrzebę modyfikacji leczenia (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		U chorych, którzy uzyskali odpowiedź objawową za pomocą terapii indukcyjnej inhibitorami TNF-alfa, zaleca się kontynuowanie terapii inhibitorami TNF-alfa w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych, którzy wykazują nieoptymalną odpowiedź na terapię indukcyjną inhibitorami TNF-alfa, sugeruje się zwiększenie dawki w celu uzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie podtrzymujące inhibitorami TNF-alfa, zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Odradza się zmianę leku na inny z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych z dobrymi wynikami podczas danej terapii (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	
NICE 2019		Chorzy z ciężką postacią ChLC nieodpowiadający na terapię standardową lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania (w tym leki immunosupresyjne i/lub kortykosteroidy). ADA lub INF należy stosować tak długo jak jest skuteczny lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy. Można rozważyć leczenie skojarzone ADA lub INF z lekami immunosupresyjnymi. Ciężką postać ChLC NICE definiuje jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). Wg NICE definicja ta obejmuje chorych z wynikiem CDAI ≥300 (lub wskaźnikiem HB ≥8).	
ACG 2018		Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC oporni na leczenie kortykosteroidami (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC oporni na leczenie tiopurynami lub metotreksatem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U chorych z postacią zwężającą, u których zastosowano leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (zwłaszcza infliksymab, adalimumab i certoluzmab pegol) w indukcji remisji, zaleca się kontynuowanie podawania tych leków w terapii podtrzymującej (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). W ramach leczenia podtrzymującego za skuteczne uznaje się podawanie leków z tej grupy w monoterapii. Jednakże ze względu na ryzyko immunogenności i utraty odpowiedzi należy rozważyć terapię skojarzoną AZA/6-MP (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Jako opcjonalna terapia dodana w przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwężającą ChLC, leczonych tiopurynami lub metotreksatem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
JSGE 2018		Chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowany do ciężkiego oraz z chorobą piorunującą, oporni na leczenie steroidami (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A). U chorych, u których zastosowano leki z grupy inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji zaleca się podawanie leków z tej grupy w terapii podtrzymującej zgodnie ze schematem leczenia (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: B).	
GESA 2018		Terapię inhibitorami TNF-alfa można zastosować u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, chorych z wysokim wynikiem w skali CDAI, stomią, zaawansowaną chorobą jelita cienkiego oraz z oporną na leczenie postacią choroby z przetokami.	
WGO 2015		U chorych na postać umiarkowaną do ciężkiej ChLC w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym, u chorych, u których zastosowano inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, certolizumab) w indukcji remisji.	
CJSG 2013		W indukcji remisji i terapii podtrzymującej w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC (A) lub w przypadku steroidooporności w postaci piorunującej (C1).	
AGA 2013		W indukcji remisji u chorych z umiarkowanie ciężką postacią ChLC opornych na leczenie standardowe mesalazyną, antybiotykami, kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi. Preferowana monoterapia inhibitorami TNF-alfa względem monoterapii przy użyciu tiopuryn w indukcji remisji u chorych z umiarkowanie ciężką postacią ChLC. (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)	
		Preferowana terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa z tiopurynami względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa w indukcji remisji u chorych na postać umiarkowanie ciężką ChLC. (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Preferowana terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa z tiopurynami względem monoterapii tiopuryn w indukcji remisji u chorych z umiarkowanie ciężką ChLC. W leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC, u których indukcję remisji uzyskano po zastosowaniu kortykosteroidów lub leków z grupy inhibitorów TNF-alfa. (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości)	
GRKK/PTG 2012		Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Zalecane jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn. Infliksymab oraz adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym. Stosowanie w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi zwiększa szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia.	
ECCO 2020	**Ustekinumab**	U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe w celu indukcji remisji zaleca się terapię UST (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). Jeśli chory uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia UST zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Brak jest wystarczających dowodów ma stosowanie UST u chorych ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	Brak finansowania u chorych z ChLC po niepowodzeniu leczenia standardowego
BSG 2019		<u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u> U chorych opornych na leczenie immunosupresyjne pomimo zastosowania optymalizacji dawki leku zaleca się rozważenie terapii biologicznej. Wybór pomiędzy UST a inhibitorami TNF i WED powinien być dokonany na podstawie indywidualnych czynników takich jak: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%). Ustekinumab rekomendowany jest w indukcji i utrzymaniu remisji u chorych niestosujących wcześniej leczenia inhibitorami TNF-alfa. Brak danych bezpośredniego porównujących UST z innymi terapiami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania kortykosteroidów, tiopuryn lub metotreksatu, zaleca się terapię UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Sugeruje się badanie chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie UST pomiędzy 6. a 10. tyg. w celu określenia potrzeby modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U chorych, u których uzyskano odpowiedź objawową podczas terapii indukcyjnej UST, zaleca się kontynuowanie terapii UST w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
ACG 2018		Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych z postacią zwężającą, u których zastosowano ustekinumab w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody umiarkowanej jakości).	
ECCO 2020	**Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA i/lub 6-MP)**	Zaleca się stosowanie tiopuryn w utrzymaniu remisji u chorych na steroidozależną postacią ChLC (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości) Chorym na luminalną postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego sugeruje się niestosowanie tiopuryn w monoterapii w celu indukcji remisji (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Nie zaleca się stosowania tiopuryn w celu zamknięcia przetok oraz u chorych z przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	**AZA** Finansowana we wskazaniu pozarejestracyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt **6-MP** Finansowana we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna Poziom odpłatności: ryczałt
BSG 2019		ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej Nawrót choroby jest powszechny po zaprzestaniu leczenia glikokortykosteroidami, szczególnie u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dlatego należy szybko rozpocząć leczenie ograniczające glikokortykosteroidy. Zaleca się stosowanie AZA lub 6-MP w monoterapii w celu utrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, poziom zgodności 100%).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
NICE 2019		Azatiopryna lub merkaptopuryna jako terapia dodana do glikokortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji u chorych ze steroidozależnością. Należy zastosować azatioprynę lub merkaptopurynę w leczeniu podtrzymującym, jeśli uprzednio leki te stosowano w indukcji remisji w terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami lub budezonidem.	
ACG 2018		Tipouryny wykazują skuteczność i powinny być rozważane w celu zmniejszenia dawek steroidów w leczeniu ChLC (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości). U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego AZA (w dawce 1,5-2,5 mg/kg/dzień) i 6-MP (w dawce 0,75-1,5 mg/kg/dzień) w indukcji krótkotrwałej, objawowej remisji nie są skuteczniejsze od placebo i nie powinny być stosowane w tym celu w tym schemacie (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości). Podawanie AZA i 6-MP należy rozważyć w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). W przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwężającą należy zastosować leczenie tiopurynami, które można skojarzyć z leczeniem inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
GESA 2018		Leki immunosupresyjne stosuje się jeżeli: choroba od początku ma ciężki przebieg, wystąpiła steroidozależność, konieczne jest zastosowanie drugiego cyklu leczenia steroidami w ciągu 12 miesięcy po pierwszym cyklu w celu indukcji remisji lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania steroidów ze względu na poważne problemy zdrowotne (otyłość, osteoporoza, cukrzyca, choroba psychiczna wywołana stosowaniem steroidów). Leki immunosupresyjne nie stanowią jednak najlepszej opcji terapeutycznej w indukcji remisji ze względu na ich opóźnione działanie (w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi należy je stosować przez minimum 2-3 miesiące).	
WGO 2015		W indukcji remisji i terapii podtrzymującej jako terapia dodana do kortykosteroidów u chorych z ChLC ze stwierdzoną steroidozależnością lub steroidoopornością.	
CJSG 2013		Jako terapia w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów (steroidozależność) (A).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
GRKK/PTG 2012		Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji wskazane jest zweryfikowanie dawkowania oraz innych przyczyn objawów. W przypadku steroidooporności wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych i próba redukcji dawki steroidów po kolejnych 4–6 tygodniach.	
ECCO 2020	**Metotreksat**	Zaleca się stosowanie metotreksatu w utrzymaniu remisji u chorych na steroidozależną postacią ChLC (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)	**Metotreksat** Finansowana we wskazaniu pozarejestracyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt
BSG 2019		ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej Metotreksat może być stosowany u chorych po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami. Metotreksat może być stosowany w celu podtrzymania remisji, a dawka powinna wynosić co najmniej 15 mg tygodniowo. Podanie podskórne wykazuje lepszą biodostępność niż podanie doustne, szczególnie w przypadku wyższych dawek (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 88,4%). Terapia skojarzona infliksymabu z metotreksatem może być stosowana w ChLC w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazują steroidozależność i steroidooporność sugeruje się stosowanie metrotreksatu drogą pozajelitową, aby wywołać całkowitą remisję (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	
NICE 2019		Jako terapia dodana do glikokortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji u chorych ze steroidozależnością, nietolerujących terapii lekami z grupy tiopuryn lub u których aktywność metylotransferazy tiopurynowej jest niewystarczająca. Jako terapia podtrzymująca u chorych z ChLC otrzymujących metotreksat w indukcji remisji lub chorych nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do leczenia tiopurynami.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ACG 2018		Metotreksat (do 25 mg/tydzień s.c. lub iniekcji domięśniowej) jest skuteczny i powinien być brany pod uwagę w łagodzeniu objawów u chorych ze steroidozależnością oraz w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości). W przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwężającą ChLC należy zastosować leczenie metotreksatem, które można połączyć z leczeniem inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
GESA 2018		Leki immunosupresyjne stosuje się jeżeli: choroba od początku ma ciężki przebieg, wystąpiła steroidozależność, konieczne jest zastosowanie drugiego cyklu leczenia steroidami w ciągu 12 miesięcy po pierwszym cyklu w celu indukcji remisji lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania steroidów ze względu na poważne problemy zdrowotne (otyłość, osteoporoza, cukrzyca, choroba psychiczna wywołana stosowaniem steroidów). Leki immunosupresyjne nie stanowią jednak najlepszej opcji terapeutycznej w indukcji remisji ze względu na ich opóźnione działanie (w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi należy je stosować przez minimum 2-3 miesiące). Metotreksat nie jest jednak preferowaną opcją terapeutyczną w porównaniu do leków z grupy tiopuryn (istnieją dowody świadczące o wyższej skuteczności tiopuryn w leczeniu ChLC).	
WGO 2015		Jako terapia dodana do kortykosteroidów u chorych z ChLC w indukcji remisji w przypadku nietolerancji leków immunosupresyjnych (AZA i 6-merkaptopuryna) oraz steroidooporności lub steroidozależności. W terapii podtrzymującej w przypadku konieczności zastosowania metotreksatu w indukcji oraz u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania leków immunosupresyjnych. Metotreksat może być stosowany jednocześnie z terapią biologiczną w celu zwiększenia efektywności i zmniejszenia prawdopodobieństwa powstawania przeciwciał. Nie należy stosować metotreksatu w monoterapii w celu indukcji remisji u chorych.	
GRKK/PTG 2012		Metotreksat zalecany jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ACG 2018	**Natalizumab**	Natalizumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którą należy rozważyć w celu indukcji remisji choroby oraz w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). W leczeniu podtrzymującym natalizumab zaleca się tylko, jeżeli w surowicy nie stwierdzono przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama. Badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama należy powtarzać co 6 miesięcy i przerwać leczenie, jeżeli wynik będzie pozytywny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	Brak finansowania we wskazaniu
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa			
ECCO 2020	**Wedolizumab**	U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa w celu indukcji remisji zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U chorych z aktywną luminalną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa sugeruje się stosowanie WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia wedolizumabem zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	**TAK** Finansowany w ramach Programu Lekowego B.32.: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*
BSG 2019		<u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u> Wedolizumab może być stosowany u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. (faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%) Gdy wymagana jest zmiana terapii inhibitorami TNF-alfa na inną klasę leków wybór WED jako opcji terapeutycznej może być wykonany na podstawie indywidualnych czynników. Czynniki te powinny obejmować: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, pozom zgodności 97,8%).	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-alfa, zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		U chorych, którzy nie osiągają lub nie utrzymują remisji objawowej bez konieczności stosowania kortykosteroidów podczas terapii inhibitorami TNF-alfa sugeruje się stosowanie WED w celu indukcji całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). Sugeruje się, aby zbadać chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie WED pomiędzy 10. a 14 tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji tej terapii (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U chorych z ChLC, u których uzyskano odpowiedź objawową na leczenie indukcyjne WED, zaleca się kontynuowanie leczenia WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
NICE 2019		Zaleca się stosowanie wedolizumabu u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. WED należy stosować tak długo jak jest skuteczny lub do momentu, gdy koniecznie będzie przeprowadzenie operacji lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy. Leczenie należy kontynuować o ile istnieją dowody na ciągłą korzyść kliniczną. W przypadku chorych z całkowitą remisją po 12 miesiącach należy rozważyć przerwanie leczenia WED i wznowienie terapii, jeśli wystąpi nawrót choroby. Chorzy, którzy kontynuują stosowanie WED, powinni być poddawani ponownej ocenie co min. 12 miesięcy, aby zdecydować, czy dalsze leczenie jest uzasadnione.[5]	
ACG 2018		Wedolizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie inhibitorami TNF-alfa, którą należy rozważyć w celu indukcji objawowej remisji choroby (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).	
WGO 2015		Chorzy z ChLC w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym po niepowodzeniu terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.	
WGO 2015	**Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa**	Chorzy po niepowodzeniu lub nietolerancji jednego z leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab).	**TAK** (adalimumab i infliksymab) Finansowane w ramach Programu Lekowego: *Leczenie*

[5] Wytyczne NICE 2019 odwołują się do oceny technologii z 2015, jednakże należy pamiętać, że opierają się na dowodach, które nie są już aktualne dla wedolizumabu

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
CJSG 2013	(zmiana na inny lek z tej grupy)	U chorych po niepowodzeniu leczenia infliksymabem, adalimumab może stanowić skuteczną terapię w indukcji remisji (A).	*Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*
GRKK/PTG 2012		Chorzy z ChLC z pierwotną nieskutecznością jednego z leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (infliksymab lub adalimumab). W przypadku wtórnej utraty skuteczności inhibitorów TNF-alfa należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację dawki podawanego leku lub włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego.	
ECCO 2020	**Ustekinumab**	U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa zaleca się terapię UST w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych na aktywną luminalną postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa sugeruje się stosowanie UST lub WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Jeśli chory uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia UST zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	**TAK** Finansowany w ramach Programu Lekowego B.32.: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*
BSG 2019		<u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u> Ustekinumab rekomendowany jest w indukcji i utrzymaniu remisji w ChLC u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Brak danych bezpośredniego porównujących UST z innymi terapiami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%). Gdy wymagana jest zmiana terapii inhibitorami TNF-alfa na inną klasę leków wybór UST może być wykonany na podstawie indywidualnych czynników. Czynniki te powinny obejmować: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%).	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania inhibitorów TNF-alfa, zaleca się terapię UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Sugeruje się badanie chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie UST pomiędzy 6. a 10 tyg., aby określić potrzebę modyfikacji terapii (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). U chorych, u których uzyskano odpowiedź objawową podczas terapii indukcyjnej UST, zaleca się kontynuowanie terapii UST w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
NICE 2019		Zaleca się stosowanie UST u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Wybór leczenia między ustekinumabem lub inną terapią biologiczną powinien być dokonywany indywidualnie. Jeśli odpowiednie jest więcej niż jedno leczenie, należy wybrać najtańsze (biorąc pod uwagę koszty podawania, dawkę i cenę za dawkę). UST należy stosować tak długo, jak jest skuteczny lub do momentu, gdy koniecznie będzie przeprowadzenie operacji lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy. W celu określenia czy należy kontynuować leczenie, wykonuje się ocenę stanu chorego zgodną z wytycznymi NICE dotyczącymi INF, ADA.[6]	
ACG 2018		Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).	
Leczenie ratunkowe lub w przypadku oporności na dotychczasowe leczenie			
GESA 2018	**Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna A)**	Stosowanie inhibitorów kalcyneuryny jest zasadniczo ograniczone do wyjątkowych sytuacji ratowania życia, gdy choroba o ciężkim nasileniu nie odpowiada na dożylne podawanie wysokich dawek steroidów podczas hospitalizacji. W celu zapewnienia bezpieczeństwa leki te należy stosować tylko pod nadzorem eksperta oraz po konsultacji chirurgicznej, ponieważ w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie konieczne jest wykonanie kolektomii.	**Takrolimus** Brak finansowania we wskazaniu **Cyklosporyna A**

[6] Wytyczne NICE 2019 odwołują się do oceny technologii z 2017 roku

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
WGO 2015		Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, np. w przypadku chorych, u których zawiodły inne sprawdzone metody leczenia. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności.	Finansowana we wskazaniu pozarejestracyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt
BSG 2109	**Afereza granulocytowo-monocytowa**	Nie zaleca się wykonywania aferezy leukocytowej u chorych z aktywną postacią ChLC z powodu braku skuteczności (silna rekomendacje, dowody wysokiej jakości, zgodność:100%).	Brak finansowania we wskazaniu
JSGE 2018		Chorzy z czynną, umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, oporni na leczenie lub z brakiem tolerancji na leczenie lub terapię żywieniową (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: C).	
BSG 2019	**Zabieg chirurgiczny**	ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej Chorzy z ustaloną optymalną dawką leków biologicznych, u których występuje steroidozależność (szczególnie w przypadku terapii trójlekowej podczas leczenia immunosupresyjnego) są narażeni na znaczne ryzyko zakażeń oportunistycznych. Należy rozważyć alternatywne metody leczenia lub zabieg chirurgiczny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 97,8%).	**TAK** Finansowanie w ramach JGP: F51 (kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit), F52 (duże i endoskopowe zabiegi w

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Chorzy z zaostrzeniem ChLC w obrębie jelita cienkiego powinni zostać poddani konsultacji lekarskiej i chirurgicznej w celu zoptymalizowania terapii i zaplanowania resekcji lub zabiegu w postaci plastyki miejsc zwężenia jelita (tzw. strikturoplastyka) (zgodność: 100%). Strikturoplastykę zaleca się jako alternatywę dla resekcji u chorych z ChLC ze zwężeniami jelita cienkiego krótszymi niż 10 cm w przypadku, gdy istnieją ograniczenia wykonania resekcji lub istnieje potrzeba zachowania długości jelita. Dłuższe zwężenia można leczyć za pomocą niestandardowej strikturoplastyki (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów, zgodność: 97,3%). Natomiast jeśli występuje blisko siebie wiele zwężeń w odcinku jelita cienkiego preferuje się wykonanie resekcji zamiast wielu zabiegów strikturoplastyki (zgodność: 100%). W przypadku wystąpienia ropni w jamie brzusznej (powikłanie ChLC) konieczne może być wykonanie drenażu chirurgicznego, przy czym należy unikać przeprowadzenia natychmiastowej resekcji (bardzo słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 91,9%). W przypadku przetok jelitowo-pochwowych należy kontrolować stan zapalny oraz przeprowadzić resekcję chirurgiczną (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 100%). Duże przetoki zwykle wymagają zabiegu chirurgicznego w celu uzyskania kontroli objawów (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 100%).	chorobach zapalnych jelit), F58 (choroby zapalne jelit)
CSJG 2018		U chorych z ciężką lub piorunującą postacią ChLC po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa i złym stanie ogólnym zaleca się wczesną konsultację chirurgiczną (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: D).	
GESA 2018		Zabieg chirurgiczny należy rozważyć w przypadku gdy leczenie farmakologiczne nie prowadzi do redukcji nasilenia objawów oraz w przypadku wystąpienia powikłań, tj. perforacje, krwawienie czy przetoki. Zabiegi nie powinny być stosowane u wszystkich chorych, szczególnie jeżeli zabieg nie prowadzi do całkowitego wyeliminowania objawów choroby. Należy jednakże postrzegać zabiegi operacyjne jako użyteczne narzędzie terapii, a nie jedynie ostatnią z możliwości.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
WGO 2015		U 70-75% chorych z ChLC w całym czasie trwania choroby, wymagane jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego w celu ustąpienia objawów, w przypadku nieskuteczności leczenia lub wystąpienia powikłań. Niemniej jednak częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych u chorych z ChLC zmniejsza się. Zabieg chirurgiczny rzadziej prowadzi do ustąpienia objawów, a stan kliniczny nawraca z wysoką częstością, uznaje się że zabieg może prowadzić do długo utrzymującej się remisji u chorych z ChLC.	
CJSG 2013		Chorzy oporni na leczenie ze stwierdzonymi nieustępującymi powikłaniami (B).	
GRKK/PTG 2012		Leczenie operacyjne powinno być brane pod uwagę na każdym etapie terapii ChLC, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia). Leczenie chirurgiczne powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach przez zespół doświadczony w leczeniu tego typu chorych.	

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne ECCO 2020/BSG 2019/CAG 2019/ACG 2018:

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka

Siła dowodów:

dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o bardzo niskiej jakości – jakikolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny

Wytyczne JSGE 2018 [Guyatt 2008]:

Poziom rekomendacji:

1 – silna rekomendacja, korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

2 – słaba rekomendacja, korzyści najprawdopodobniej przeważają nad ryzykiem

Siła dowodów:

A – dowody o wysokiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów

B – dowody o umiarkowanej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów, jednakże nie należy wykluczyć istnienia znaczących różnic

C – dowody o niskiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny może istotnie różnić się od oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów

D– dowody o bardzo niskiej jakości, efekt oszacowany na podstawie dostępnych dowodów jest bardzo niepewny

Wytyczne CJSG 2013:

Poziomy rekomendacji:

A – silna rekomendacja, wydana w oparciu o dowody naukowe o wysokiej sile

B – umiarkowana rekomendacja wydana w oparciu o pewne dowody naukowe, poparte o dowody naukowe o umiarkowanej sile i klinicznie użyteczne oraz o dowody naukowe o wysokiej sile lecz o niskiej użyteczności klinicznej / niska siła dowodów, ale użyteczność udowodniona w praktyce klinicznej

C1 – rekomendacja ma zostać wydana, niepoparta dowodami klinicznymi o wysokiej sile

4.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji[7] wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanych wskazaniach. Łącznie odnaleziono 13 dokumentów.

Lek		Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Wedolizumabum (Entyvio®)		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019a]
Program Lekowy „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”		Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2017 [AOTMiT 2017]
Infliksymab	Remicade®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [AOTMiT 2012]
	Remsima®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT 2018a]
		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [AOTMiT 2015b]
	Inflectra®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT 2018b]
		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [AOTMiT 2015c]
Ustekinumab (Stelara®)		Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019b]
		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT 2018c]
Adalimumab (Humira®)		Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019c]
		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [AOTMiT 2013]
		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [AOTMiT 2015d]
Tioguanina (Lanvis®)		Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [AOTMiT 2015a]

Prezes AOTMiT wydał 6 pozytywnych i 3 negatywne rekomendacje oraz jedną pozytywną opinię dla finansowania leków w populacji docelowej.

[7] W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Pięć rekomendacji dotyczyło infliksymabu. Prezes AOTMiT w 2018 roku wydał pozytywne rekomendacje dla produktów Remsima® i Inflectra® dla rozszerzenia populacji leczonej w ramach programu lekowego o chorych z umiarkowaną postacią ChLC. W 2012 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację odnoszącą się do produktu leczniczego Remicade® w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci ChLC w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. W rekomendacjach podkreślono, że INF jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności, umożliwiającą poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach chorych, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Rekomendacje z 2015 r. odnoszące się do produktów leczniczych Remsima® i Inflectra® dotyczyły wydłużenia czasu stosowania INF w ramach programu lekowego z 12 do 24 miesięcy. Z uwagi na brak odpowiednich dowodów wyższej skuteczności wydłużonej terapii INF, rekomendacje te były negatywne. Niemniej jednak pomimo negatywnej rekomendacji, leki te są aktualnie finansowane w okresie do 24 miesięcy w ramach Programu lekowego: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*.

W odniesieniu do ADA stosowanego w leczeniu dorosłych osób z ChLC uczestniczących w programie lekowym wydano dwie rekomendacje w 2013 oraz 2015 roku. Rekomendacja wydana w roku 2013 była pozytywna i dotyczyła finansowania ADA w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych na ciężką lub umiarkowaną, czynną postać ChLC przy braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż ADA inhibitorami TNF-alfa, lub występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub występowaniu steroidozależności lub steroidooporności, lub obecności przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby. Natomiast wydana w 2015 r. rekomendacja była negatywna i odnosiła się, podobnie jak w przypadku INF, do wydłużenia terapii z 12 miesięcy do 24 miesięcy (również wynikała z braku wystarczających dowodów świadczących o wyższej skuteczności wydłużonej terapii). W 2019 roku została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.32./B32.a „Leczenie choroby Lesniewskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej ADA do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem z zaznaczeniem, że przedłużone leczenie podtrzymujące powinno być stosowane jedynie w przypadku potwierdzonej badaniami, aktywnej postaci choroby.

Rada Przejrzystości AOTMiT w 2015 r. wydała negatywną opinię dotyczącą produktu

leczniczego Lanvis® (tioguanina). Jako uzasadnienie podano, iż stosowanie tioguaniny w przypadkach choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinno być ograniczone do sytuacji wyjątkowych, w ramach nadzorowanych badań klinicznych i za zgodą komisji bioetycznej. Chorzy poddani tej terapii muszą być systematycznie kontrolowani pod kątem hepatotoksyczności i innych działań niepożądanych leku. Ponadto, w dostępnych rekomendacjach klinicznych i terapeutycznych nie wymienia się stosowania tioguaniny w rozpatrywanych wskazaniach.

W 2017 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię w sprawie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)". Zmiany dotyczyły możliwości ponownego włączania do programu lekowego chorego odpowiadającego na wcześniejsze leczenie INF, u którego wystąpiło ponowne zaostrzenie. Wyszczególniono również możliwość ponownej kwalifikacji do programu chorego, u którego w ramach poprzedniej terapii w ramach programu wystąpiły działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii. Warunkiem jest ustąpienie działań po odstawieniu leku lub zastosowania dodatkowej terapii oraz opinia lekarza prowadzącego o braku ryzyka rozpoczęcia ponownego leczenia tą substancją. Nieskuteczność wcześniejszego leczenia INF przyjęto jako przeciwwskazanie do ponownej kwalifikacji do leczenia tym lekiem.

W 2018 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dla ustekinumabu we wskazaniu obejmującym chorych na ciężką, czynną postać ChLC, u których stwierdzono niepowodzenie terapii co najmniej 1 preparatem z grupy inhibitorów TNF-alfa. W 2019 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną opinię dla UST we wskazaniu choroba Crohna (ICD: K50.0) w populacji chorych dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W 2019 roku Prezes AOTMiT biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ze środków publicznych wedolizumabu we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna. Wedolizumab jest jedną z opcji leczenia chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ChLC. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazała na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu bezpośrednim z placebo dla punktów końcowych obejmujących remisję kliniczną oraz odpowiedź kliniczną.

Szczegółowy opis dokumentów wydanych przez AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab (Entyio®)	Rekomendacja Prezesa 2019	Pozytywna	Populację stanowią dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), po niepowodzeniu terapii standardowej i/lub inhibitorami TNF-alfa, definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wedolizumabu we wskazaniu: choroba Leśniowskiego – Crohna. Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają wedolizumab jako jedną z opcji leczenia u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazała na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w porównaniu bezpośrednim z placebo dla punktów końcowych obejmujących remisję kliniczną oraz odpowiedź kliniczną. W przypadku porównania pośredniego wedolizumabu z komparatorami nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. W zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy klinicznej wynikające m.in. z braku badań bezpośrednio porównujących wedolizumab z adalimumabem i infliksimabem, brak możliwości wykonania porównania pośredniego z infliksimabem w populacji ogólnej oraz brak danych długookresowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Ograniczenie stanowi również charakterystyka populacji uczestniczącej w badaniach – była to populacja obejmująca pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, jak i tych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF-alfa. Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego w wariancie bez RSS. Warto wskazać, że wykorzystany do oceny efektywności kosztowej model nie odpowiada w pełni zapisom programu lekowego, w ramach którego stosowany ma być wedolizumab, co ogranicza wnioskowanie na podstawie uzyskanych wyników analizy ekonomicznej. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego. Należy jednak wskazać, że analiza opiera się na niepewnych założeniach dot. wielkości populacji docelowej, która w oszacowaniach wnioskodawcy jest niższa niż wskazują na to dane NFZ. Zatem wyniki analizy mogą nie odzwierciedlać

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				faktycznych wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii.
Program lekowy: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”	Opinia Rady Przejrzystości, 2017	Pozytywna	Chorzy na ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach zmodyfikowanego programu lekowego.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie następujących zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”: • chory, u którego zaprzestano podawania INF, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu; • w ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii INF, jeżeli chory był w przeszłości leczony nieskutecznie, • do programu może być ponownie włączony chory, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancja czynną nie stanowi ryzyka dla chorego. Proponowane w programie zmiany dotyczące możliwości ponownego włączenia do programu leczenia INF lub ADA chorych, u których doszło do nawrotu choroby lub u których wystąpiły przemijające działania niepożądane, nie stanowiące w opinii lekarza prowadzącego przeciwwskazania do podjęcia kolejnej próby terapii, są zasadne.
Infliksymab (Remicade®)	Rekomendacja Prezesa, 2012	Pozytywna	Chorzy na umiarkowaną i ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6. roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią	Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ramicade® (infliksymab) w leczeniu średniej i ciężkiej postaci ChLC w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych chorych z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6. roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi. Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach chorych, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Prezes Agencji, w ślad

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
			ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi.	za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie programem dorosłych chorych z umiarkowaną postacią choroby oraz dzieci powyżej 6. roku życia, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do wnioskowanego programu. Jednocześnie, Prezes Agencji zgadza się z opinią Rady, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym chorych kwalifikowanych do programu. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady uważa za zasadne zmianę polegającą na podjęciu działań zmierzających do wdrożenia instrumentów dostosowanych do obecnie istniejących w Polsce zasad sprawozdawczo-rozliczeniowych oraz finansowanie wnioskowanego preparatu w obrębie już istniejącej grupy limitowej 1050.3, „blokery TNF – infliksimab”.
Infliksymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa, 2018	Pozytywna	Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. Rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego o chorych z umiarkowaną postacią choroby.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Ocenę skuteczności bezpieczeństwa INF w populacji dorosłych chorych przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych z grupą kontrolną placebo. Wyniki analizy wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść INF. Populacje kwalifikowane do badań rejestracyjnych obejmowały w przypadku dorosłych chorych, chorych z umiarkowaną postacią ChLC (CDAI 220-400). Ponieważ nie było możliwości wykonania porównania bezpośredniego z adalimumabem, przeprowadzono porównanie pośrednie. Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, iż stosowanie INF jest tańsze w porównaniu z adalimumabem. Co więcej najnowsze wytyczne kliniczne wskazują INF jako jedną z opcji leczenia chorych na umiarkowaną postać ChLC.
Infliksymab (Inflectra®)	Rekomendacja Prezesa, 2018	Pozytywna		Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Ocenę skuteczności bezpieczeństwa INF w populacji dorosłych chorych

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie	
				przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych z grupą kontrolną placebo. Wyniki analizy wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść INF. Populacje kwalifikowane do badań rejestracyjnych obejmowały w przypadku dorosłych chorych, chorych z umiarkowaną postacią ChLC (CDAI 220-400). Co więcej najnowsze wytyczne kliniczne wskazują INF jako jedną z opcji leczenia chorych na umiarkowaną postać ChLC.	
Infliksymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna	Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna". Kryteria włączenia chorych do programu lekowego obejmują dzieci i dorosłych – chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Cronha, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, a także chorych z ChLC cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie leku Remsima® **w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce adalimumabu stosowanego przez rok** jest terapią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej. Analogiczna analiza w stosunku do infliksymabu stosowanego przez rok wykazała, że oceniana technologia jest wysoce nieefektywna kosztowo. Jednakże, z powodu licznych ograniczeń analizy, jej wyników nie można uznać za wiarygodne. Analiza wpływu na budżet nie	Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności **wydłużonej terapii infliksymabem z 12 miesięcy (zgodnie z realizowanym aktualnie programem lekowym) do 24 miesięcy (zgodnie z propozycją wnioskodawcy)**, głównie z powodu braku możliwości porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata. Zasadniczą wadą opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sprecyzowane, brak jest też określenia momentu ewaluacji skuteczności, co może prowadzić do stosowania leczenia u chorych, którzy nie odnoszą korzyści z kontynuowania terapii. Należy mieć także na uwadze pozostałe ograniczenia jakim podlega analiza kliniczna, w tym niezgodności pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem dotyczącym populacji, czy definicji

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie	
				przedstawia wiarygodnych oszacowań obciążenia budżetu płatnika z uwagi na brak uwzględnienia chorych przechodzących na kolejny rok terapii w ramach proponowanego programu. Przy uwzględnieniu tej populacji chorych zmienia się wnioskowanie z analizy.	punktów końcowych. Istotne jest, że większość wytycznych klinicznych wskazuje, iż chorzy objęci leczeniem inhibitorami TNF-alfa powinni być poddani ocenie skuteczności terapii po upływie 12 miesięcy od wdrożenia leczenia. Nie ma przesłanek uzasadniających stosowanie terapii przez okres 24 miesięcy bez dokonania tejże oceny. Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii. Należy jednak zmodyfikować jego zapisy w taki sposób, aby chory gwałtownie pogarszający się miał możliwość niezwłocznego włączenia do leczenia – bez konieczności oczekiwania 8 tygodni na ponowne rozpoczęcie terapii.
Infliksymab (Inflectra®)	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna		Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie leku Inflectra® (infliksymabu) **w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce stosowania przez rok** jest terapią nieefektywną kosztowo. Analiza wpływu na budżet nieprecyzyjnie przedstawia szacunki dot. populacji docelowej, wobec czego nie można w sposób wiarygodny oszacować przewidywanego obciążenia budżetu płatnika. Jednocześnie wątpliwe wydają się być	

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				inne założenia analizy, takie jak odsetek utraty odpowiedzi na poziomie 65% (mimo iż w badaniach waha się on od kilku do kilkunastu procent rocznie), czy też sposób wyliczenia kosztów w oparciu o ten odsetek.
Ustekinumab (Stelara®)	Opinia Prezesa, 2019	Pozytywna	Populacji dorosłych chorych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe uważa za zasadne objęcie finansowaniem ustekinumabu we wskazaniu choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono dwa przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność ustekinumabu (UST) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Crohna w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *Best supportive care,* BSC) oraz z wedolizumabem (WED). W wyniku stosowania UST odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie wyższego odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie i z remisją choroby w porównaniu z BSC. Porównanie pośrednie UST z WED nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ocenianych punktach końcowych. W ramach analizy profilu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic zarówno pomiędzy UST i BSC, jak i w przypadku porównania UST vs WED w analizowanych punktach końcowych. Zidentyfikowano także badania potwierdzające skuteczność UST stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z chorobą Crohna wysoce oporną na leczenie inhibitorami TNF-alfa. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują ustekinumab jako opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.
	Rekomendacja Prezesa, 2018	Pozytywna	Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe i wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
			Kryteria włączenia chorych do leczenia ustekinumabu obejmują dorosłych chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Cronha, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.	Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z adalimumabem oraz bezpośrednie z leczeniem objawowym (BSC). Analizę kliniczną przeprowadzono na podstawie badań RCT. Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie ustekinumabu z infliksymabem. Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu z BSC oraz brak istotnych różnic względem adalimumabu w ocenie skuteczności leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykazała zbliżony profil obu porównywanych terapii biologicznych. Co więcej Prezes AOTMiT wskazał, iż najnowsze wytyczne kliniczne wskazują ustekinumab jako jedną z opcji leczenia chorych na umiarkowaną lub ciężką postać ChLC.
Adalimumab (Humira®)	Opinia Rady przejrzystości 2019	Pozytywna	Chorzy z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego – Crohna.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadną proponowaną zmianę w programie lekowym B.32/B32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)" w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem. Przedłużone leczenie podtrzymujące powinno być stosowane jedynie w przypadku potwierdzonej badaniami, aktywnej postaci choroby. Niektóre z międzynarodowych wytycznych wskazują, że leczenie podtrzymujące adalimumabem może być kontynuowane w przypadku jasnych dowodów świadczących o aktywnej postaci choroby. Na zasadność wydłużenia okresu podawania adalimumabu wskazują także podnoszone przez ekspertów argumenty praktyczne. W związku ze stopniowym spadkiem ceny leku, rzeczywiste koszty związane w finansowaniem programu lekowego B.32. powinny, w perspektywie średnioterminowej, ulec obniżeniu.
	Rekomendacja Prezesa, 2013	Pozytywna	Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna". W programie uczestniczyły osoby powyżej 18 r. ż. chore na ciężką lub umiarkowaną, czynną postać choroby	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym pozwalającym uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u 40-80% chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność adalimumabu jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
			Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub występowaniu steroidozależności lub steroidooporności, lub obecności przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby.	Przejrzystości sugeruje rozważenie finansowania leku Humira® (adalimumab) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab).
	Rekomendacja Prezesa, 2015	Negatywna		Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo – ICUR, (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio* – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów) przekracza blisko trzykrotnie ustawowy próg opłacalności kosztowej dla technologii medycznych. Jednocześnie wiąże się z dużym obciążeniem budżetu płatnika publicznego, gdyż **stosowanie adalimumabu zgodnie z zaproponowanym programem lekowym oznacza przedłużenie dotychczasowej terapii z 12 do 24 miesięcy** u blisko 600 – 640 chorych, zwiększając tym samym inkrementalne wydatki NFZ o około 11,6 mln – 12,4 mln złotych rocznie (w wersji bez instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)). Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie wpływa na zmianę wnioskowania w zakresie efektywności kosztowej ocenianej technologii i nie redukuje znacząco wydatków płatnika z nią związanych. Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii ADA z 12 miesięcy (zgodnie z realizowanym aktualnie programem lekowym) do 24 miesięcy (zgodnie z propozycją wnioskodawcy), głównie z powodu braku możliwości porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii ADA prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata. Zasadniczą wadą opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sprecyzowane, brak jest też określenia momentu ewaluacji skuteczności, co może prowadzić do stosowania leczenia u chorych, którzy nie odnoszą korzyści z kontynuowania terapii. Należy mieć także na uwadze pozostałe ograniczenia jakim podlega analiza kliniczna, w tym niezgodności pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem dotyczącym populacji, czy definicji punktów końcowych.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				Istotne jest, że większość wytycznych klinicznych wskazuje, iż chorzy objęci leczeniem inhibitorami TNF-alfa powinni być poddani ocenie skuteczności terapii po upływie 12 miesięcy od wdrożenia leczenia Nie ma przesłanek uzasadniających stosowanie terapii przez okres 24 miesięcy bez dokonania tejże oceny. Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii. Należy jednak zmodyfikować jego zapisy w taki sposób, aby chory gwałtownie pogarszający się miał możliwość niezwłocznego włączenia do leczenia – bez konieczności oczekiwania 8 tygodni na ponowne rozpoczęcie terapii.
Tioguaninum (Lanvis®)	Opinia Rady Przejrzystości, 2015	Negatywna	Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenia jelita grubego, przypadku niepowodzenia terapii konwencjonalnymi tiopurynami.	Stosowanie tioguaniny w przypadkach choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinno być ograniczone do sytuacji wyjątkowych, w ramach nadzorowanych badań klinicznych i za zgodą komisji bioetycznej. Chorzy poddani tej terapii muszą być systematycznie kontrolowani pod kątem hepatotoksyczności i innych działań niepożądanych leku. W dostępnych rekomendacjach klinicznych i terapeutycznych nie wymienia się stosowania tioguaniny w rozpatrywanych wskazaniach.

4.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

4.7.3.1. Program lekowy

Zgodnie z zapisami *Obwieszczenia MZ* z dnia 26 października 2018 r. *w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r.* (zwanym dalej: *Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.*) aktualnie dla leczenia w chorobie Leśniowskiego-Crohna funkcjonuje Program lekowy: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)* – załącznik B.32.

Program obejmuje terapię lekami biologicznymi (wedolizumabem, ustekinumabem, infliksymabem i adalimumabem) chorych z ciężką i czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków. W ramach programu leczenie choroby realizowane jest u dzieci w wieku od 6. roku życia oraz u dorosłych chorych. Poniżej przedstawiono opis głównych warunków kwalifikacji do programu dla dorosłych chorych.

Kryteria włączenia do programu leczenia ChLC obejmują w przypadku wedolizumabu pkt. 1 i 2, infliksymabu i adalimumabu pkt. 1,2 lub 1 i 3 oraz w przypadku ustekinumabu pkt. 1, 2 i 4:

1) wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem;

2) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia albo wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia;
3) chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby;
4) udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa.

Określenie czasu leczenia inhibitorami TNF-alfa w ramach indukcji oraz terapii podtrzymującej:

1) terapia indukcyjna – 6 tygodni (INF), 8 tygodni (UST), 12 tygodni (ADA), 14 tygodni (WED);
2) leczenie podtrzymujące infliksymabem i wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 24 miesiące;
3) leczenie podtrzymujące adalimumabem i ustekinumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy;

Dawkowanie ww. leków zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Kryteria zakończenia leczenia infliksymabem lub adalimumabem:

- brak efektów leczenia;
- wystąpienie działań niepożądanych leczenia;
- wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa, dopuszczonego w omawianym programie lekowym, po spełnieniu kryteriów programu.

W przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni (wedolizumab, ustekinumab, infliksymab) lub 8 tygodni (adalimumab) od zakończenia poprzedniej terapii.

Warto zauważyć, iż wg aktualnego *Programu lekowego* ciężka postać choroby definiowana jest wynikiem CDAI >300 punktów. Niemniej jednak w wielu źródłach wartość 300 zawiera się w przedziale 220-450 określanym jako choroba o umiarkowanej aktywności. Jedynie NICE [NICE 2010] definiuje chorobę o ciężkiej aktywności wynikiem ≥300 punktów (≥8 punktów wg wskaźnika HB) – powyższe rozbieżności szczegółowo omówiono w rozdziale 4.3.1.

Pełną treść wyżej opisanego *Programu lekowego B.32* zamieszczono w załączniku (Rozdział 10.1).

4.7.3.2. Leczenie standardowe (BSC) – badanie ankietowe

W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na przedstawienie badań ankietowych wykonanych przez firmę Mahta Sp. z o.o. w ramach raportu z 2018 roku dotyczące leku Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Poniżej przedstawiono cel przeprowadzenia ankiet wśród ekspertów klinicznych oraz uzyskane wyniki.

W celu zweryfikowana praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród 3 ekspertów klinicznych[8] w leczeniu dorosłych chorych z ChLC. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 10.1). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

Pomimo, iż główne kierunki leczenia dla populacji docelowej są jasno określone w Polsce (leczenie w ramach Programu lekowego), badanie ankietowe posłużyło w celu przybliżenia opisu leczenia stosowanego w ramach BSC a także innych aspektów związanych z monitorowaniem chorego oraz postępowania w przypadku powikłań, uwzględniając warunki leczenia w Polsce.

Wyniki badania ankietowego jednoznacznie potwierdzają, iż do chorych z ChLC, a w szczególności w przypadku umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby, należy podchodzić kompleksowo, ponieważ wymagają oni częstych wizyt lekarskich oraz wykonywania specjalistycznych badań monitorujących stan zdrowia.

Spośród leków najczęściej stosowanych w ramach BSC w Polsce u chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wymienia się:

- mesalazynę – 5-70%;
- azatioprynę – 0-70%;

[8] prof. hab. n. med. Anita Gąsiorowska – kierownik Kliniki Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; lek. med. Maria Kopertowska-Majchrzak – Oddział Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego, Endokrynologii i Gastroenterologii, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim; dr. hab. n. med. Piotr Eder – Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych UMP, Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego w Poznaniu

- budezonid – 20-35% (w opinii jednego z ekspertów, stosowanie wyłącznie u chorych z umiarkowanym nasileniem choroby);
- prednizolon – 70-100%.

Sulfasalazyna, merkaptopuryna oraz metotreksat wymieniane były przez ekspertów jako stosowane u niewielkiego, a nawet marginalnego odsetka chorych (sulfasalazyna u 0-10%, metotreksat lub merkaptopuryna u 0-2% chorych). Tylko jeden z ekspertów w przypadku metotreksatu oraz merkaptopuryny wymienił częstość podawania na poziomie 15%.

Jeden z ekspertów wymienił również infliksymab jako lek stosowany u chorych z nasileniem umiarkowanym do ciężkiego, jednakże nie można uznać tego leku jako BSC, a jako leczenie aktywne w ramach *Programu lekowego B.32*. Dodatkowo klinicysta ten wymienił stosowanie hydrokortyzonu u wszystkich chorych, jednakże wymienił on również stosowanie u wszystkich chorych prednizolonu. Należy zwrócić uwagę, iż nie stosuje się jednocześnie różnych kortykosteroidów. Ekspert ten wymienił także leki podawane w przypadku ciężkiego rzutu: cyklosporyna, antybiotykoterapia szerokowidmowa, heparyna drobnocząsteczkowa. Nie należy leków tych zaliczyć do BSC, a jako terapia w sytuacji ciężkiego ostrego rzutu u chorych.

Warto podkreślić, że wszyscy eksperci wskazują, że wprowadzenie do leczenia wedolizumabu, spowoduje zmniejszenie dawkowania, a także odsetka chorych, u których konieczne jest stosowanie BSC od 15%, nawet do 60%.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej ankiety zaprezentowano w załączniku 10.1.

5. Interwencja – wedolizumab

Charakterystyka wedolizumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®* [ChPL Entyvio®] oraz na podstawie danych z Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [EMA Entyvio®].

Produkt leczniczy Entyvio® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 22 maja 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Takeda Pharma A/S. Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

Kod ATC[9]	Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33).
Działanie leku	Substancja czynna produktu Entyvio®, wedolizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka stworzonym w celu rozpoznawania i przyłączania określonej struktury (zwanej antygenem) w organizmie. Wedolizumab został opracowany tak, aby przyłączał się do alfa-4-beta-7 integryny – białka występującego głównie na powierzchni białych krwinek w jelicie. Integryna alfa-4-beta-7 ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny. Wedolizumab, wiążąc się z alfa-4-beta-7 na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej błon śluzowych-1 (MAdCAM-1, ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), która ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonka naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w wskazaniach: • w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa; • w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio® podawane w trwającym 30 minut wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni. W razie braku widocznej odpowiedzi na leczenie u chorych z ChLC korzystne może być podanie leku w 10. tygodniu. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni, należy przerwać leczenie. U części chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio® co 4 tygodnie. U chorych, którzy zareagowali na leczenie WED, można zmniejszyć dawkę i/lub odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami. *Wznowienie leczenia* W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia można rozważyć podawanie leku co 4 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność WED, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji

[9] klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	związanych z wlewem.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępny w ramach programu lekowego: Leczenie *choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem (chLC) (ICD-10 K 50)*. Według wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego. Wedolizumab stosuje się po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Szczegóły znajdują się w rozdziale 4.7.1.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.
Monitorowanie stosowanej technologii	W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumab należy podawać w placówkach ochrony zdrowia. W trakcie podawania wedolizumabu należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania chorego i postępowania medycznego. Podczas wlewu wszyscy chorzy powinni być objęci ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch wlewów chorych należy także obserwować przez około dwie godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach chorych należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia wedolizumabem zalicza się: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00.3), ból głowy (ICD-10: R51), bóle stawów (ICD-10: M25.5). Produkt leczniczy Entyvio® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt Entyvio® jest finansowany w ramach: • ***Programu lekowego B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50)*, jednakże leczenie jest ograniczone czasowo, a maksymalny czas stosowania WED wynosi 104 tygodnie (2 lata);** • ***Programu lekowego B.55: Leczenie pacjentów z wrzodziejących zespołem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K.51).***

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Entyvio® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020* [ChPL Entyvio®

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania wedolizumabu

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji[10] wydanych przez zagraniczne organizacje zajmujące się oceną technologii medycznych. Łącznie odnaleziono 7 rekomendacji.

Lek	Organizacja[11]	Rok wydania
Wedolizumab	**HAS**	2017 [HAS 2017]
	CADTH	2016 [CADTH 2016]
	HMMC	2015 [HMMC 2015]
	NCPE	2015 [NCPE 2015]
	NICE	2015 [NICE 2015]
	PBAC	2015 [PBAC 2015]
	SMC	2015 [SMC Entyvio®]

Rekomendacje wydane przez: PBAC, HAS, CADTH, NICE, HMMC i SMC były pozytywne.

Spośród odnalezionych rekomendacji, 4 dokumenty (PBAC 2015, CADTH 2016, HMMC 2015, SMC 2015) odnosiły się do wskazania obejmującego chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu leczenia standardowego. Analitycy NICE 2015 i HAS 2017 oceniali pełną populację analizowaną w badaniach klinicznych dla WED, tj. chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa. Jednakże

[10] Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych
[11] HAS, *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych; HMMC, ang. *Hertfordshire Medicines Management Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; NCPE, ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych; NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych *w* Wielkiej Brytanii; PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; SMC, *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

ostatecznie wydane rekomendacje dotyczyły wyłącznie zasadności stosowania terapii po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa.

Finansowanie WED rekomendowane jest z uwzględnieniem niezaspokojonych potrzeb klinicznych, w szczególności w przypadku chorych z brakiem lub z utratą odpowiedzi lub też z brakiem tolerancji na dotychczas stosowane leczenie. Natomiast jako wskaźnik pozytywnej decyzji refundacyjnej wskazywano dostarczenie przez producenta leku w odpowiedniej cenie. Według odnalezionych rekomendacji chorych należy leczyć do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego. Po 12 miesiącach należy ocenić zasadność dalszego stosowania terapii.

Jedyna negatywna rekomendacja została wydana przez NCPE w 2015 roku w populacji chorych w przypadku nieskuteczności leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa i wynikała ona z przedstawienia niewystarczających danych pozwalających na porównanie skuteczności WED z inhibitorami TNF-alfa, a w związku z tym określenia efektywności kosztowej WED w populacji chorych z ChLC. W październiku 2017 roku po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, WED otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną na terenie Irlandii, we wnioskowanym wskazaniu.

Podsumowując warto podkreślić, iż pomimo wskazywanych ograniczeń w zakresie dowodów czy możliwości porównań względem technologii opcjonalnych rekomendacje były pozytywne co świadczy o dużym znaczeniu klinicznym ocenianej technologii.

Opis rekomendacji zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab			
HAS 2017	**Pozytywna**	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego oraz inhibitorami TNF-alfa.*	Według HAS leczenie WED jest zasadne w przypadku chorych z brakiem odpowiedzi na terapię konwencjonalną lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna i 6-merkaptopuryna) lub kortykosteroidami oraz co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa (adalimumab, infliksymab). W tak zdefiniowanej populacji brak jest obecnie alternatywnego leczenia, dlatego w praktyce możliwe jest podanie innego leku z grupy inhibitorów TNF-alfa. W ramach analizy WED oceniano również subpopulację chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Ostatecznie Komisja uznała za niezasadne stosowanie WED w populacji chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, z uwagi na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie z inhibitorami TNF-alfa, stanowiącymi w ocenie HAS komparator w tej populacji.
CADTH 2016	**Pozytywna**	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim	Rekomendacja pozytywna dla WED wydana z zaznaczeniem, że koszty leczenia WED nie mogą przekroczyć kosztów programu leczenia najtańszą alternatywną terapią biologiczną. Chorzy leczeni WED powinni być pod opieką lekarza specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, a leczenie należy przerwać jeżeli nie przynosi ono korzyści terapeutycznych do momentu podania 4. dawki. Skuteczność WED wykazano na podstawie randomizowanych badań klinicznych w indukcji (*GEMINI II* i *GEMINI III*) lub w indukcji i leczeniu podtrzymującym (*GEMINI II*) remisję w porównaniu z placebo, na podstawie oceny remisji klinicznej po 6 i 10 tygodniach. Nie ma jednakże wystarczających dowodów świadczących o istotnej klinicznie różnicy między WED a innymi lekami biologicznymi (CADTH dokonało przeglądu pięciu pośrednich porównań WED z innymi lekami biologicznymi – ograniczenia związane z tymi porównaniami uniemożliwiają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa WED w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa). Ocenę kosztów WED przeprowadzono na podstawie porównania względem innych leków biologicznych (ADA oraz INF). Zgodnie z zaproponowaną ceną leku, terapia WED niesie za sobą wyższe koszty względem komparatorów. W badaniach dla inhibitorów TNF-alfa nie wyszczególniono wyników dla subpopulacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa. W związku z powyższym analitycy agencji stwierdzili, iż nie jest możliwe stwierdzenie opłacalności WED względem komparatorów w tak zdefiniowanej subpopulacji chorych.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HMMC 2015	**Pozytywna**	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa)	Rekomendacja wydana w oparciu o rekomendacje opracowane przez NICE oraz SMC w 2015 roku. W rekomendacji zwraca się uwagę, iż w czasie stosowania WED należy ocenić jego skuteczność w 10. tygodniu. Chorzy, w przypadku których nie uzyskano odpowiedzi mogą otrzymać kolejną dawkę w 10. tygodniu. Począwszy od 14. tygodnia terapia kontynuowana jest tylko w przypadku chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, a lek podaje się co 8 tygodni. Leczenia nie należy kontynuować, jeżeli nie przyniosło ono korzyści terapeutycznych do 14. tygodnia. Odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wyniku HB w 14. tygodniu o więcej niż 2 punkty. Zasadność stosowania WED powinna zostać zweryfikowana również po 12 miesiącach leczenia. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia należy rozważyć przerwanie terapii.
NCPE 2015	**Negatywna**	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa)	Badania kliniczne WED wykazały niewielkie korzyści nad placebo w fazie indukcji, wyniki nie były jednak spójne w obrębie różnych podgrup chorych. Z powodu braku dostępności danych porównujących skuteczność WED z terapią inhibitorami TNF-alfa (przyjęty komparator), stwierdzono, iż brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności klinicznej i opłacalności (efektywności kosztowej) stosowania WED. Rekomendacja została wydana z uwzględnieniem powyższych ograniczeń dla porównania WED względem inhibitorów TNF-alfa oraz proponowanej przez wnioskodawcę ceny leku. Niemniej jednak warto dodać, iż w październiku 2017 roku po ustaleniu odpowiedniej ceny leku, WED otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną we wnioskowanym wskazaniu [NCPE Entyvio®].
NICE 2015	**Pozytywna**	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia inhibitorami TNF-alfa.*	Komitet, rozważając inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej dla WED w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (innym niż biologiczne) u chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, uznał, że stanowi on efektywną kosztowo terapię wg źródeł NHS. WED powinien być podawany w ramach odpowiedniego programu terapeutycznego do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (w zależności co nastąpiło jako pierwsze). Po 12 miesiącach leczenia, należy ponownie określić celowość kontynuacji leczenia. Terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku jasnych dowodów o uzyskiwaniu korzyści klinicznych. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii. Chorzy, którzy kontynuują terapię WED powinni być monitorowani co najmniej co 12 miesięcy, w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Biorąc pod uwagę wysoką niezaspokojoną potrzebę skutecznej terapii u chorych z ograniczonymi możliwościami leczenia, tj. chorych z utratą odpowiedzi, z przeciwwskazaniami lub chorych nietolerujących leczenia inhibitorami TNF-alfa, Komitet uznał że WED odpowiednią i jedyną dostępną opcję terapeutyczną dla tej grupy chorych. Komitet uznał za konieczne dostarczenie leku przez producenta po wcześniejszym uzgodnieniu jego ceny. W ramach analizy WED oceniano również subpopulację chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa. Ostatecznie rekomendacja nie uwzględniła tej subpopulacji chorych, ponieważ nie udowodniono opłacalności w stosowaniu WED względem inhibitorów TNF-alfa u chorych nieleczonych uprzednio lekami z tej grupy.
PBAC 2015	**Pozytywna**	Chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (również chorzy z zespołem krótkiego jelita, stomią lub rozległą chorobą jelita cienkiego, o ile nie kwalifikują się do leczenia adalimumabem lub infliksymabem).	Rekomendacja wydana na podstawie oceny minimalizacji kosztów względem infliksymabu oraz adalimumabu stosowanych w I linii leczenia biologicznego. WED powinien być rozpatrywany w ramach drugiej linii leczenia jako opcja alternatywna w przypadku chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkim, po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej, tj. w I linii leczenia biologicznego. Ponadto WED może stanowić bardziej odpowiednią alternatywną opcję leczenia dla zabiegu chirurgicznego. Nie wykazano widocznych różnic w wynikach w grupie chorych stosujących wcześniej leki z grupy inhibitorów TNF-alfa, a chorymi nie stosujących tych leków.
SMC 2015	**Pozytywna**	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa)	Zgodnie z wynikami 2 badań klinicznych, stwierdzono wyższy odsetek uzyskania remisji klinicznej w 6. tygodniu leczenia – indukcja remisji (wyniki istotne statystycznie w przypadku 1 z badań) oraz w 52. tygodniu w fazie leczenia podtrzymującego w porównaniu z placebo (wynik istotny statystycznie). Zasadność stosowania WED przez okres powyżej 1 roku, powinna zostać zweryfikowana po 12 miesiącach leczenia. W przypadku chorych z całkowitą remisją w 12 miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii. Rekomendacja ta jest zależna od utrzymania zawartego porozumienia podziału ryzyka (PAS) w Szkocji lub oficjalnej ceny na tym samym poziomie lub niższym.

*Populacje rozpatrywane przez HAS w 2017 roku oraz NICE w 2015 roku obejmowały również chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, jednakże ostateczne rekomendacje wydano dla populacji chorych wyłącznie po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa

6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

AOTMiT [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa o refundacji 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Leczenie wedolizumabem jest obecnie finansowane w ramach Programu lekowego B.32. nie dłużej niż przez 104 tygodnie od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Niniejszy wniosek dotyczy zniesienia tego kryterium czasowego i w ślad za najbardziej aktualnymi wytycznymi europejskimi, oparcia decyzji w zakresie długości kontynuacji terapii o parametry kliniczne [ECCO 2018].

Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego. W momencie przerwania terapii WED chorzy mogą znajdować się na różnych etapach ścieżki terapeutycznej tj. mogli stosować przed WED wyłącznie leczenie standardowe lub też mogli stosować wcześniej leczenie standardowe i finansowaną w ramach programu lekowego terapię inhibitorem TNF-alfa. W związku z tym w analizie uwzględniono podgrupę chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Po zakończeniu udziału w programie w trybie opisanym powyżej mogą zostać ponownie włączeni do tego programu jedynie, gdy ich stan chorobowy pogorszy się na tyle, aby ponownie spełnić kryteria włączenia do programu. Do tego momentu otrzymują jedynie leczenie standardowe, odpowiednio dobrane do stanu klinicznego. W ramach leczenia standardowego, obecnie finansowane leki to: kortykosteroidy, aminosalicylany oraz tiopuryny. W związku z czym to właśnie te terapie powinny być rozważane jako alternatywa do stosowania wedolizumabu bezterminowo.

W Programie lekowym B.32. finansowany jest również infliksymab, adalimumab i ustekinumab. Niemniej jednak leki te nie stanowią odpowiedniego komparatora dla WED we wnioskowanej populacji docelowej, ponieważ czas ich stosowania jest również ograniczony i wynosi dla INF – 24 miesiące, ADA, UST – 12 miesięcy. Zatem po tym czasie, chorzy także muszą zakończyć swój udział w programie lekowym, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wskazaniu dorosłych chorych na ChLC uznano, iż potencjalnym komparatorem dla kontynuacji leczenia wedolizumabem dla obu wskazanych podgrup chorych jest:

- **leczenie standardowe (kortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany)**.

6.1. Komparatory

W poniższych podrozdziałach zaprezentowano szczegółową charakterystykę leków stosowanych w ramach leczenia standardowego (glikokortykosteroidy, tiopuryny, aminosalicylany).

6.1.1. Leczenie standardowe

W poniższych tabelach zaprezentowano szczegółową charakterystykę wybranych substancji z poszczególnych grup leków stosowanych w ramach leczenia standardowego stosowanego u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim:

- glikokortykosteroidy:
  - budezonid;
  - prednizon;
  - prednizolon;
  - metyloprednizolon;
- tiopuryny:
  - azatiopryna;
  - merkaptopuryna;
- aminosalicylany:
  - mesalazyna;
  - sulfasalazyna.

Tabela 8
Charakterystyka komparatorów – glikokortykosteroidy

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metyloprednizolon
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteriod do stosowania miejscowego Kod ATC: A 07 EA 06	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteriody Kod ATC: H02 AB 07	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteriody Kod ATC: H02 AB 06	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego Kod ATC: H02 AB 04
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 23.07.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB	Data rejestracji: 28.08.1990 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Data rejestracji: 17.02.1972 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Data rejestracji: 02.10.1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG
Działanie leku	Dokładny mechanizm działania nie jest znany. Prawdopodobnie polega on na działaniu przeciwzapalnym. Wewnętrzna aktywność budezonidu, mierzona jako powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, jest około 15 razy większa niż prednizolonu. Dane z badań klinicznych wskazują, że produkt Entocort® ma działanie miejscowe. Przy porównywalnej z prednizolonem skuteczności klinicznej wykazuje znacząco mniejszy wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, ogólnoustrojowe wskaźniki reakcji zapalnej, stężenie glukozy i aktywność fosfatazy zasadowej.	Prednizon/prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Prednizon jest związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu. Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.		Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. Stosunek siły działania metyloprednizolonu do hydrokortyzonu wynosi co najmniej jak cztery do jednego. Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA (chromatyną), stymulując transkrypcję mRNA, a następnie syntezę białek

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metyloprednizolon
				enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów. Większość wskazań terapeutycznych opiera się na przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznych właściwościach glikokortykosteroidów, które odpowiadają za następujące działania: lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych, zmniejszenie światła naczyń krwionośnych, stabilizacja błon lizosomalnych, zahamowanie fagocytozy, zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz ich pochodnych.
Zarejestrowane wskazanie	Lek Entocort® wskazany jest w chorobie Leśniowskiego-Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą.	Lek Encorton® /Encortolon® wskazany jest w leczeniu: m.in. chorób przewodu pokarmowego (w tym ChLC), chorób układu endokrynnego, chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody leczenia, kolagenoz, chorób skóry i błon śluzowych, chorób układu krwiotwórczego, chorób nowotworowych, chorób neurologicznych, chorób układu oddechowego, chorób reumatycznych, chorób oka, chorób układu oddechowego, chorób reumatycznych czy innych, niereumatycznych stanów zapalnych.		Glikokortykosteroidy wskazane są do stosowania objawowego (z wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych) w: chorobach układu pokarmowego (w tym ChLC), w chorobach reumatycznych, układowych chorobach tkanki łącznej, chorobach dermatologicznych, alergicznych, nowotworowych, układu nerwowego, układu oddechowego, krwi, oczu, w obrzękach oraz przeszczepianiu narządów.

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metyloprednizolon
Dawkowanie i sposób przyjmowania^	Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego chorego, zależnie od nasilenia choroby. Zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Podczas zaostrzenia choroby zalecana dawka dobowa wynosi 9 mg/dobę. Produkt należy stosować w tej dawce nie dłużej niż 8 tygodni. Następnie, w celu utrzymania remisji, zaleca się podawanie leku w dawce 6 mg/dobę. W celu zastąpienia prednizolonu u chorych zależnych od steroidów zaleca się dawkę 6 mg/dobę. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać ani żuć. W razie trudności z połykaniem kapsułkę można otworzyć, a jej zawartość połknąć po wymieszaniu z łyżką stołową soku jabłkowego. Produkt należy zażywać rano Podczas odstawiania, należy stopniowo zmniejszać dawkę.	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia: o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Zwykle stosowane dawki: od 5 do 60 mg/dobę, maksymalnie do 250 mg/dobę.	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Zwykle stosowane dawki: od 5 do 60 mg/dobę, maksymalnie do 250 mg/dobę. Należy podawać w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.	Dawka początkowa zależy od stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi zazwyczaj od 4 do 48 mg na dobę. W przypadku poprawy stanu klinicznego należy ustalić dawkę podtrzymującą poprzez stopniowe zmniejszanie dawki początkowej w odpowiednich odstępach czasu.
Działania niepożądane	Spośród działań niepożądanych występujących często (≥1/100 do <1/10) wymienia się m.in.: kołatanie serca (ICD-10 R00.2), zahamowanie wydzielania endogennego ACTH i kortyzolu (ICD-10 E27.3), objawy charakterystyczne dla zespołu Cushinga (ICD-10 E24.2),	Krótkotrwałe stosowanie prednizonu podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko dotyczy przede wszystkim chorych otrzymujących prednizon długotrwale. Nie przedstawiono częstości występowania dla poszczególnych działań (brak informacji, które ze	Krótkotrwałe stosowanie prednizolonu, podobnie jak innych kortykosteroidów tylko sporadycznie powoduje działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczy przede wszystkim chorych otrzymujących prednizolon	Podczas krótkotrwałego leczenia działania niepożądane występują rzadko. Mogą jednak mieć charakter układowy. Podobnie jak w przypadku leczenia wszystkimi steroidami należy dokładnie monitorować działania niepożądane, także w czasie krótkotrwałego leczenia.

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metyloprednizolon
	niewyraźne widzenie (ICD-10 H53.8 H53.8), dyspepsja (ICD-10 R10.1), hipokaliemia (ICD-10 E87.6), skurcze mięśni (ICD-10 R25.2), zmiany zachowania takie jak nerwowość (ICD-10 R45.0), bezsenność (ICD-10 G47.0) i zmiany nastroju (ICD-10 F39), zaburzenia miesiączkowania (ICD-10 N92.6), reakcje skórne, tj. pokrzywka (ICD-10 L50), osutka (ICD-10 R21), osłabienie odporności na zakażenia (ICD-10 D89.9).	zdarzeń występują co najmniej często). Natomiast spośród działań niepożądanych wymienia się m.in.: Wtórna niedoczynność kory nadnerczy (ICD-10 E27.3) i przysadki (ICD-10 E23.1), objawy schizofrenii (ICD-10 F23.2), majaczenie (ICD-10 F05.8), nieostre widzenie (ICD-10 H53.8), wrzód trawienny (ICD-10 K25) i jego następstwa, rozstępy skórne (ICD-10 L90.6), trądzik (ICD-10 L70), osłabienie mięśni (ICD-10 M62.8), miopatie steroidowe (ICD-10 G72.0),reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość (ICD-10 T88.6).	długotrwale, jednakże nie u wszystkich chorych działania te występują. Nie przedstawiono częstości występowania dla poszczególnych działań (brak informacji, które ze zdarzeń występują co najmniej często). Natomiast spośród działań niepożądanych wymienia się m.in.: Wtórna niedoczynność kory nadnerczy (ICD-10 E27.3) i przysadki (ICD-10 E23.1), objawy schizofrenii (ICD-10 F23.2), majaczenie (ICD-10 F05.8), nieostre widzenie (ICD-10 H53.8), zespoły zakrzepowo-zatorowe (ICD-10 I74.9), owrzodzenie żołądka i jelit (ICD-10 K25), rozstępy skórne (ICD-10 L90.6), trądzik (ICD-10 L70), osłabienie mięśni (ICD-10 M62.8), miopatie steroidowe (ICD-10 G72.0),reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość (ICD-10 T88.6).	Spośród działań niepożądanych wymienia się m.in. (nie podano częstości występowania): Zakażenia oportunistyczne (ICD-10 B99), reakcje nadwrażliwości (ICD-10 T88.6), leukocytoza (ICD-10 D72.8), retencja sodu (ICD-10 E87.8), zaburzenia afektywne (ICD-10 F30-F39), zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (ICD-10 G93.2), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (ICD-10 R42), zdarzenia zakrzepowe (ICD-10 I74), zator tętnicy płucnej (ICD-10 I26), wrzody trawienne (ICD-10 K25), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (ICD-10 R74), obrzęk naczynioruchowy (ICD-10 T78.3), osłabienie mięśni (ICD-10 M62), zaburzone gojenie się ran (ICD-10 T81.3), złamania kompresyjne kręgosłupa (ICD-10 G95.2).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności: ryczałt: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, Choroba Leśniowskiego-Crohna, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Poziom odpłatności: ryczałt: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym ChLC) Wskazanie pozarejestracyjne: m.in. miastenia; zespół miasteniczny, miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego), obturacyjne choroby płuc (w	Poziom odpłatności: ryczałt: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym ChLC) Wskazanie pozarejestracyjne: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18. roku życia, autoimmunizacyjne	Poziom odpłatności: ryczałt, 50% We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym ChLC)

Komparator	Budezonid	Prednizon	Prednizolon	Metyloprednizolon
	Wskazanie pozarejestracyjne: m.in. postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi; mikroskopowe zapalenie jelit Poziom odpłatności: 30%: Wskazanie pozarejestracyjne: wirusowe zapalenie krtani u dzieci do 18. roku życia	przypadkach innych niż określone w ChPL), choroby autoimmunizacyjne (w przypadkach innych niż określone w ChPL), stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu: Wskazanie: nowotwory złośliwe.	zapalenie trzustki u dzieci do 18. roku życia, eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia, stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18. roku życia	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Entocort®, ChPL Encorton®*, *ChPL Encortolon®*, *ChPL Medrol®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.* [ChPL Encorton®, ChPL Encortolon®, ChPL Entocort®, ChPL Medrol®, Obwieszczenie MZ 2020]
^dawkowanie jeżeli było podane, zaprezentowane wyłącznie dla omawianego wskazania

Tabela 9
Charakterystyka komparatorów – tiopuryny oraz aminosalicylany

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne Kod ATC: L 04 AX 01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe – analogi puryny Kod ATC: L 01 BB 02	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego. pochodne kwasu aminosalicylowego Kod ATC: A 07 EC 01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit Kod ATC: A 07 EC 02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 8 listopada 1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „Vis”® Spółka z o.o., Polska”	Data rejestracji: 5 czerwca 1979 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „Vis”® Spółka z o.o., Polska”	Data rejestracji: 1 marca 2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Data rejestracji: 30 stycznia 2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Ferring GmbH
Działanie leku	Działanie immunosupresyjne azatiopryny jest wielostronne. Polega na uwolnieniu merkaptopuryny, blokowaniu grup –SH przez alkilację, hamowanie	Merkaptopuryna jest nieaktywnym prolekiem. Metabolity 6-merkaptopuryny hamują syntezę *de novo* puryny i interkonwersję nukleotydów purynowych.	Sulfasalazyna jest połączeniem kwasu 5-aminosalicylowego z sulfapirydyną, wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne.	Mechanizm działania mesalazyny nie jest w pełni zrozumiały, jednakże wskazuje się na takie mechanizmy zachodzące w

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
	licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zmniejszenie proliferacji komórek związanych z odpowiedzią immunologiczną oraz powoduje uszkodzenie DNA przez wbudowanie tioanalogów puryn.	Nukleotydy tioguaniny są również wbudowywane w kwasy nukleinowe co przyczynia się do cytotoksycznego działania tego leku.	Mechanizm działania sulfasalazyny w chorobach zapalnych jelit związany jest z działaniem przeciwzapalnym powstającej miejscowo mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów i granulocytów oraz zahamowania różnych układów enzymatycznych. Znaczenie kliniczne może mieć również działanie bakteriostatyczne sulfapirydyny powstającej miejscowo w okrężnicy. Produkt wpływa zarówno na tlenową, jak i na beztlenową florę bakteryjną.	śluzówce jelita, jak aktywacja izoformy-gamma receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PRAR-gamma) i hamowanie czynnika jądrowego kappa B (NF-κB). Farmakologiczne działania mesalazyny i*n vitro* i *in vivo* polegają na hamowaniu chemotaksji leukocytów, zmniejszeniu wytwarzania cytokin i leukotrienów oraz usuwaniu wolnych rodników. Nie wiadomo, który z tych mechanizmów, jeśli którykolwiek, ma dominujący wpływ na skuteczność kliniczną mesalazyny.
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie chorób o podłożu autoimmunologicznym m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, gdy przeciwskazane są kortykosteroidy, występuje oporność lub nietolerancja. Zastosowanie po przeszczepie narządów. Ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe, pęcherzycę	Leczenie ChLC oraz WZJG. Merkaptopuryna wskazana jest również w leczeniu ostrych białaczek: limfoblastycznej, mieloblastycznej, przewlekłej białaczce granulocytowej.	Leczenie chorób zapalnych jelit (w tym ChLC) oraz reumatoidalnego zapalenia stawów, opornego na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Leczeni chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w CHPL	Leczenie ChLC oraz WZ JG.

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
	zwykłą, guzkowe zapalenie tętnic, przewleką samoistną plamicę małopłytkową oporną na leczenie. Nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza			
Dawkowanie i sposób przyjmowania^	Lek stosuje się w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Jeżeli po 3 miesiącach stan chorego nie poprawia się należy rozważyć odstawienie leku. Lek w postaci tabletek należy stosować, gdy tylko pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą.	Merkaptopurynę stosuje się doustnie, po posiłku. Dawka początkowa przeważnie wynosi 2,5 mg/kg/dobę lub 50-75 mg/m^2 powierzchni ciała/dobę. W leczeniu ChLC stosowana jest dawka: 1 do 1,5 mg/kg/dobę.	Dawkowanie należy dostosować indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego, tolerancji leku oraz reakcji na leczenie. Dobowa dawka powinna być rozłożona równomiernie w ciągu dnia. W ciężkich zaostrzeniach: 2-4 tabletek, 3-4 razy/dobę (3-8 g/dobę). Łagodne i umiarkowane rzuty: 2 tabletki, 3-4 razy/dobę. Leczenie podtrzymujące: 2 tabletki, 2-3 razy/dobę. Stosowanie długotrwałe.	Dawkowanie w ChLC w czynnej fazie choroby i w leczeniu podtrzymującym: Dawkę należy ustalać indywidualnie, do 4 g/dobę w dawkach podzielonych.
Działania niepożądane	Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często (≥1/10) lub często (≥1/100 do <1/10) wymienia się: Leukopenię (ICD-10 R72), małopłytkowość (ICD-10 D69.5), gorączka (ICD-10 R50), ból mięśni (ICD-10 M79.1), ból stawów (ICD-10 M25.5), spadki ciśnienia krwi (ICD-10 I95.2), zaburzenia rytmu serca (ICD-10 R00.8), nudności	Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często (≥1/10) lub często (≥1/100 do <1/10) wymienia się: Zahamowanie czynności szpiku (ICD-10 D61.9), leukopenia (ICD-10 R72), trombocytopenia (ICD-10 D69.6), hyperurykemia (ICD-10 E79.0), hyperurykozuria (ICD-10 R39.8), napad dny moczanowej (ICD-10 M10), nudności (ICD-10	Spośród działań niepożądanych raportowane bardzo często (≥1/10) lub często (≥1/100 do <1/10) wymienia się: Leukopenia (ICD-10 R72), utrata apetytu (ICD-10 R63.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), ból głowy (ICD-10 R51), zaburzenia smaku (ICD-10 R43.2), szum w uszach (ICD-10 H93.1), kaszel (ICD-10 R05), zaburzenia żołądkowe (ICD-10	Spośród działań niepożądanych raportowane często (≥1/100 do <1/10) wymienia się: Biegunka (ICD-10 K52.9), nudności (ICD-10 R11), ból brzucha (ICD-10 R10.4), ból głowy (ICD-10 R51), wymioty (ICD-10 R11), wzdęcie (ICD-10 R14) oraz wysypka (ICD-10 L27.0).

Komparator	Tiopuryny		Aminosalicylany	
	Azatiopryna	Merkaptopuryna	Sulfasalazyna	Mesalazyna
	(ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), jadłowstręt (ICD-10 R63.0), zastój żółci (ICD-10 K71.0), zaburzenia czynności wątroby (ICD-10 R94.5).	R11), wymioty (ICD-10 R11), utrata apetytu (ICD-10 R63.0), żółtaczka (ICD-10 R17), zwiększenie stężenia bilirubiny związanej (ICD-10 R80.6), zwiększenie stężenia transaminaz (ICD-10 R74.0), zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej (ICD-10 R74.8). Zahamowanie czynności szpiku mogą utrzymywać się dość długo po odstawieniu leku. Zaburzenia czynności wątroby i żółtaczka cholestatyczna zwykle szybko ustępują po przerwaniu leczenia.	K31.9), nudności (ICD-10 R11), ból brzucha (ICD-10 R10.4), biegunka (ICD-10 K52.9), wzdęcia (ICD-10 R14), wymioty (ICD-10 R11), skaza krwotoczna (ICD-10 D69.9), świąd (ICD-10 L29), bole stawów (ICD-10 M25.5), proteinuria (ICD-10 R80), gorączka (ICD-10 R50).	Ważne jest, aby mieć na uwadze, iż szereg z raportowanych zaburzeń może być również przypisanych samej chorobie zapalnej jelita.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności: ryczałt: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, oraz m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne) Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu: Wskazanie: nowotwory złośliwe	Poziom odpłatności: ryczałt: Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu: Wskazanie: nowotwory złośliwe	Poziom odpłatności: ryczałt: Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (wskazanie pozarejestracyjne) Poziom odpłatności: 30%: Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydawania decyzji	Poziom odpłatności: ryczałt: Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, mikroskopowe zapalenie jelit (wskazanie pozarejestracyjne), choroba uchyłkowa jelit (wskazanie pozarejestracyjne)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Azathioprine VIS®*, *ChPL Mercaptopurinum VIS®*, *ChPL Salazopyrin EN®*, *ChPL Pentasa®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.* [ChPL Azathioprine VIS®, ChPL Mercaptopurinum VIS®, ChPL Pentasa®, ChPL Salzopyrin EN® Obwieszczenie MZ 2020]
^dawkowanie jeżeli było podane, zaprezentowane wyłącznie dla omawianego wskazania

7. Efekty zdrowotne

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skali lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

Po uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższych rozdziałach, w szczególności w podrozdziale dotyczącym objawów choroby (podrozdział 4.5), a także na podstawie analizy *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®*, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- remisja kliniczna;
- trwała remisja kliniczna;

- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- wygojenie błony śluzowej;
- ocena aktywności choroby na podstawie skali CDAI lub wskaźnika HB;
- stosowanie kortykosteroidów;
- jakość życia;
- parametry laboratoryjne;
- częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych spośród wskazanych powyżej efektów zdrowotnych, na podstawie rejestracyjnych badań *GEMINI II* i *GEMINI III* [Sandborn 2013, Sands 2014]. W ramach oceny istotności klinicznej, w przypadku punktów końcowych będących surogatami, przedstawione zostaną również dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby lub jakością życia chorych. Jeżeli nie będzie możliwa walidacja surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego, przedstawione zostaną jak najbardziej wiarygodne dane w populacji chorych z ChLC.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie częstości występowania remisji) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Tabela 10.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność			
Remisja kliniczna	**Skala CDAI**	Im niższy wynik według skali CDAI oraz większa redukcja objawów aktywności choroby, tym skuteczniejsze leczenie. Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów [Sandborn 2002] stanowi zmianę istotną klinicznie świadczącą o remisji klinicznej, natomiast redukcja wyniku według skali CDAI o ≥100 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie świadczącą o odpowiedzi na leczenie. Skala CDAI uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Vermeire 2010].
	Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤150 punktów.		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (definiowana jak remisja kliniczna powyżej) oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52. tyg. (w badaniu *GEMINI II*).		
Trwała remisja kliniczna	Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako remisja kliniczna stwierdzona podczas ≥80% wizyt kontrolnych w tym podczas wizyty w 52. tyg.		
Odpowiedź kliniczna	**Skala CDAI**		
	Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥100 punktów.		
Profil bezpieczeństwa	Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji. Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną (ang. *good clinical practice*) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane Związek z badanym lekiem: • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [Higgins 2019]

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	wątpliwy sposób związane z lekiem • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. *severity*): • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. *seriousness*) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne.		

8. Rodzaj i jakość dowodów

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego, który zostanie przeprowadzony w ramach analizy klinicznej, jest odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji. Do oceny skuteczności praktycznej włączane będą badania obserwacyjne.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach. Szczegółowe dane na temat rodzaju poszukiwanych badań zostaną przedstawione w ramach opisu kryteriów włączenia i wykluczenia badań w *Analizie klinicznej*.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo kontynuacji terapii wedolizumabem z leczeniem standardowym stosowanym po przerwaniu skutecznego leczenia wedolizumabem w populacji chorych na ChLC w podgrupach chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem*

MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w *„Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions", wersja 6.0* [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.32. (przez 2 lata). Do analizy włączano badania, w których przedstawiono wyniki z uwzględnieniem podziału na dwie podgrupy: • niestosujący wcześniej inhibitorów TNF-alfa; • po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. **Komentarz (1)**: w związku z tym, iż populacja docelowa została przyjęta na podstawie specyficznej sytuacji refundacyjnej w Polsce, do analizy włączano również badania przeprowadzone z udziałem chorych niezależnie od długości ich wcześniejszej ekspozycji na WED. W przypadku braku wcześniejszej ekspozycji na wedolizumab, badania włączano pod warunkiem, że łączny czas leczenia wynosił co najmniej 2 lata (104 tygodnie) gwarantowane zapisami obecnie funkcjonującego programu lekowego. **Komentarz (2):** mając na uwadze możliwość odnalezienia nielicznych opracowań wtórnych dot. analizowanych podgrup chorych, zdecydowano o uwzględnieniu badań przeprowadzonych w populacji ogółem, niezależnie od statusu względem leczenia inhibitorami TNF-alfa (niestosujący wcześniej/po niepowodzeniu).	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
Interwencja	Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym jako kontynuacja terapii, zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego przedstawionego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entyvio®. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną. **Komentarz (1):** za nadrzędne w analizach traktowano dawkowanie wedolizumabu co 8 tygodni zalecane w ChPL jako podstawowe, jednak mając na uwadze możliwość odnalezienia niewystarczających wyników dla rozważanych podgrup chorych włączano też badania, w których dokonywano intensyfikacji leczenia, która jest dopuszczalna zgodnie z zapisami ChPL w określonej populacji chorych.	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	**Leczenie standardowe** (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodny z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	Niezgodny z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • ocena aktywności choroby na podstawie wyniku w skali CDAI; • ocena aktywności choroby na podstawie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*); • stosowanie kortykosteroidów; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa. **Komentarz (1):** Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiano w postaci liczby zdarzeń (n) w przeliczeniu na liczbę chorych ogółem (N). Nie włączano danych przeliczonych na pacjentolata.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), w których wedolizumab stosowano przez 2 lata a następnie zaprzestawano skutecznej terapii. **Komentarz (1):** z uwagi na fakt, że populację docelową zdefiniowano w oparciu o specyficzną sytuację refundacyjną w Polsce, mało prawdopodobne jest zidentyfikowanie badań o takiej konstrukcji, dlatego też uwzględniano również badania niezależnie od czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na WED	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie). **Komentarz (1):** Uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji[12]) trwające co najmniej 2 lata (104 tygodnie) oraz badanie jednoramienne będące fazą przedłużoną badania randomizowanego, w których łączny czas ekspozycji na lek wynosił co najmniej 2 lata. **Komentarz (1):** Uwzględniano badania dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej tyle ile wynosi czas	

[12] nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	terapii WED finansowany w ramach Programu lekowego B.32.	
	Publikacje pełnotekstowe. **Komentarz (1):** Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla dłuższego okresu obserwacji, względem publikacji pełnotekstowej (uzupełniająca analiza długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa).	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, uzupełniające w stosunku do publikacji pełnotekstowych m.in.: • jakość życia; • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z wynikiem wstępnego przeglądu oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®* wskazano, że analizę kliniczną będzie można przeprowadzić na podstawie randomizowanego badania *GEMINI II* [*Sandborn 2013*, *Sand 2017*], porównującego

wedolizumab z leczeniem standardowym, u chorych skutecznie leczonych wedolizumabem przez okres indukcji z uwzględnieniem podziału na rozważane podgrupy chorych.

Odnaleziono również badanie *GEMINI LTS* [Vermeire 2017] dotyczące długoterminowego (wieloletniego) stosowania wedolizumabu u chorych na choroby zapalne jelit, w tym chorych z ChLC.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: Europejska Agencja Leków (EMA), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków[13] (ADRReports), Agencja np. Żywności i Leków (FDA) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej, spełniającej wymogi formalne, będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, finansowanego w ramach Programu lekowego B.32.: *Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50).*

[13] informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego i włączonych do analizy klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych liczby lat życia skorygowana jego jakością (QALY) zostanie wykorzystany model wykonany *de novo*. W modelu uwzględnione zostaną dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego - Crohna, w ramach wnioskowanego Programu lekowego B.32. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrywane dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której wedolizumab jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu w czasie maksymalnie 104 tygodni. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której WED stosowany w leczeniu chorych z ChLC będzie finansowany ze środków publicznych bez ograniczenia czasowego, w oparciu jedynie o parametry kliniczne wyrażone w postaci odpowiedzi klinicznej.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Entyvio® ze środków publicznych w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Badanie ankietowe

ANKIETA

LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH Z CHOROBĄ LEŚNIOWSKIEGO - CROHNA

Firma MAHTA, przygotowująca na zlecenie firmy Takeda Polska Sp. z o. o. raport oceny technologii medycznej dla leku Entyvio® (wedolizumab), zwraca się z uprzejmą prośbą o podzielenie się osobistą, ekspercką opinią, która mogłaby się przyczynić do lepszego wykonania analiz skuteczności i opłacalności stosowania wyżej wspomnianego leku u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC).

Wyniki ankiety będą uwzględnione tylko i wyłącznie w przygotowywanym przez nas raporcie oceny technologii medycznej dla leku Entyvio® (wedolizumab).

Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż uzyskane od respondentów informacje nie będą publicznie wykorzystywane, a szczególnie w celu jakiegokolwiek porównania z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny. Wyniki ankiety będą natomiast – jako część raportu zaprezentowanego Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) – znane Agencji, lecz nie zostaną upublicznione (raport HTA z ankietami zostanie zmieszczony w domenie publicznej AOTMiT, lecz Państwa odpowiedzi zostaną ukryte, podobnie jak dane osobowe). W raporcie zostaną wykorzystane opinie wszystkich ankietowanych ekspertów (wszystkie zebrane odpowiedzi zostaną poddane analizie ilościowej).

10.1.1. Ekspert 1 – prof. hab. n. med. Anita Gąsiorowska

1. Czy mogłaby Pani/Pan określić jak często (**ile razy w roku**) w Pani/Pan opinii chorzy w poszczególnych okresach nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna korzystają z następujących świadczeń:

Świadczenia	Remisja (CDAI<150)	Łagodna (CDAI 150-220)	Umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)
Wizyta u gastrologa	***3***	***4-5***	***6-10***
Wizyta u chirurga	***0***	***1-2***	***4***
RTG klatki piersiowej	***0***	***1***	***1***
Hospitalizacja chorego*	***0***	***2***	***4***
Endoskopia	***0***	***1-2***	***2-3***
Badania laboratoryjne**	***2***	***4***	***6-10***
EKG z opisem	***1***	***1***	***2***
Inne:…kalprotektyna…	***1***	***2***	***4***
Inne:…USG jamy brzusznej……	***1***	***2***	***4-6***
Inne:…enterografia TK/ enterokliza MR……	***0***	***1***	***1-2***

*JGP: F58E (Choroby zapalne jelit >65r.ż.), F58F(Choroby zapalne jelit <66r.ż.)
**morfologia krwi obwodowej, CRP, AlAT[14], AspAT[15]

UWAGI: ……***gastroskopia 1x (diagnoza CD)***

Konsultacja dietetyk (1-2/rok)

Konsultacja psycholog (1-2/rok)

Konsultacja reumatolog (objawy stawowe) 1x

Konsultacja dermatolog (objawy skórne) 1x

……

[14] ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa
[15] ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginianowa

2. Czy mogłaby Pani/Pan określić jakie leki w Pani/Pan opinii chorzy stosują w ramach najlepszej terapii wspomagającej (BSC):

Lek	dawkowanie leku	odsetek chorych stosujących
Remisja (CDAI<150)		
Mesalazyna	***2 g/d***	***60%***
Sulfasalazyna	***2 g/d***	***10%***
Azatiopryna	***2-2,5 mg/kg***	***30%***
Merkaptopuryna	***1-1,5 mg/kg***	***2%***
Metotreksat	***15 mg 1x/tydz***	***1%***
Budezonid	-	-
Prednizolon	-	-
Inny:……		
Aktywność łagodna (CDAI 150-220)		
Mesalazyna	***4 g/d***	***60%***
Sulfasalazyna	***4 g/d***	***10%***
Azatiopryna	***2-2,5 mg/kg***	***20%***
Merkaptopuryna	***1-1,5 mg/kg***	***2%***
Metotreksat	***25 mg 1x/tydz***	***1%***
Budezonid	***9 mg-6 mg-3 mg (max 3-6msc)***	***20%***
Prednizolon	***0,5-1 mg/kgmc***	***30%***
Inny:……		
Aktywność umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)		
Mesalazyna	***4 g/d***	***70%***
Sulfasalazyna	***4 g/d***	***10%***
Azatiopryna	***2-2,5 mg/kg***	***60%***
Merkaptopuryna	***1-1,5 mg/kg***	***2%***
Metotreksat	***25 mg 1x/tydz***	***1%***
Budezonid	***Umiarkowana: 9 mg (nie w ciężkiej)***	***30%***
Prednizolon	***Jako kontynuacja po sterydach iv, dawki jw.***	***100%***
Inny:……***Hydrocortison***	***300-400 mg/d***	***100%***
Inny:…***Infliksymab***	***5 mg/kg, 0-2-6 tyg, co 8 tyg……***	***50%***

UWAGI: …***rzut ciężki: cyklosporyna, antybiotykoterapia szerokowidmowa, heparyna drobnocząsteczkowa***……

3. Czy w wyniku dodania do BSC (określonego w pytaniu nr 2) leczenia wedolizumabem (Entyvio®) dawkowanie leków w BSC lub odsetek chorych stosujących to leczenie według Pani/Pana uległby zmianie? ***TAK***/NIE

Dawkowanie zostanie ***zredukowane*** / zwiększone średnio o …***15-20%***

Odsetek chorych stosujących leki ***zmniejszy*** / zwiększy się średnio o ***15-20%***

UWAGI: ……

4. W przypadku konieczności wykonania u chorego operacji proszę wskazać jakiego rodzaju operacje według Pani/Pana są u chorego najczęściej wykonywane (określenie średniego odsetka chorych, u których wykonywana jest dana operacja):

Świadczenie	Czy jest stosowana w ChLC?	Czy operacja powoduje wykluczenie z leczenia w programie lekowym*?	Średni odsetek (%)
Miejscowe wycięcie zmiany lub tkanki jelita grubego	***tak***	***Nie***	
Operacja przetoki okołoodbytowej	***tak***	***Nie***	
Hemikolektomia prawostronna	***tak***	***Nie***	
Wycięcie kątnicy i końcowego odcinka jelita krętego	***tak***	***Nie***	
Częściowa resekcja jelita cienkiego	***tak***	***Nie***	
Częściowe wycięcie jelita grubego	***tak***	***Nie***	
Totalna śródbrzuszna kolektomia	***tak***	***Nie***	
Zespolenie jelito cienkie-jelito grube	***tak***	***Nie***	
Przednia resekcja odbytnicy			
Przednia resekcja odbytnicy z wytworzeniem kolostomii			
Inne: ……			
Inne: ……			
Inne: ……			

*w programie lekowym jako kryterium wykluczenia funkcjonuje zapis: *powikłanie wymagające zmiany postępowania*, np. **radykalne leczenie operacyjne** (przy czym chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).

UWAGI: ……

5. Proszę w poniższej tabeli wskazać najczęstsze powikłania wykonywanych operacji, określić częstość występowania tych powikłań oraz wskazać sposób ich leczenia:

Powikłanie	Sposób leczenia powikłania	Częstość powikłania (%)
Infekcja rany		
Niedrożność jelita cienkiego		
Wewnątrz brzuszny ropień		
Anastomotyczny wyciek		
Inne: ……		
Inne: ……		
Inne: ……		
Inne: ……		

UWAGI: ……

10.1.2. Ekspert 2 – lek. med. Maria Kopertowska-Majchrzak

1. Czy mogłaby Pani/Pan określić jak często (**ile razy w roku**) w Pani/Pan opinii chorzy w poszczególnych okresach nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna korzystają z następujących świadczeń:

Świadczenia	Remisja (CDAI<150)	Łagodna (CDAI 150-220)	Umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)
Wizyta u gastrologa	***4***	***4***	***10***
Wizyta u chirurga	***0***	***0***	***2***
RTG klatki piersiowej	***0***	***0***	***1***
Hospitalizacja chorego*	***0***	***0***	***3***
Endoskopia	***0***	***0***	***1***
Badania laboratoryjne**	***2***	***3***	***6***
EKG z opisem	***0***	***0***	***2***
Inne:…kalprotektyna…			
Inne:…USG jamy brzusznej……			
Inne:…enterografia TK/ enterokliza MR……			

*JGP: F58E (Choroby zapalne jelit >65r.ż.), F58F(Choroby zapalne jelit <66r.ż.)
**morfologia krwi obwodowej, CRP, AlAT, AspAT

UWAGI: ……

2. Czy mogłaby Pani/Pan określić jakie leki w Pani/Pan opinii chorzy stosują w ramach najlepszej terapii wspomagającej (BSC):

Lek	dawkowanie leku	odsetek chorych stosujących
Remisja (CDAI<150)		
Mesalazyna	***2x1,0***	***60%***
Sulfasalazyna	***0***	***0***
Azatiopryna	***1x75-150 mg/dobę***	***30%***
Merkaptopuryna	***1x50-100 mg/dobę***	***10%***
Metotreksat	***0***	***0***
Budezonid	***1x9 mg***	***30%***
Prednizolon	***1x40-60 mg/dobę***	***30%***
Inny:……		
Aktywność łagodna (CDAI 150-220)		
Mesalazyna	***2x1,0***	***80%***
Sulfasalazyna	***0***	***0***
Azatiopryna	***1x75-150 mg/dobę***	***10%***
Merkaptopuryna	***1x50-100 mg/dobę***	***5%***
Metotreksat	***0***	***0***
Budezonid	***1x9 mg***	***40%***
Prednizolon	***1x40-60 mg/dobę***	***60%***
Inny:……		
Aktywność umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)		
Mesalazyna	***2x1,0***	***60%***
Sulfasalazyna	***0***	***0***
Azatiopryna	***0***	***0***
Merkaptopuryna	***0***	***0***
Metotreksat	***0***	***0***
Budezonid	***1x9 mg***	***20%***
Prednizolon	***1x40-60 mg/dobę***	***80%***
Inny:……		

UWAGI: ……

3. Czy w wyniku dodania do BSC (określonego w pytaniu nr 2) leczenia wedolizumabem (Entyvio®) dawkowanie leków w BSC lub odsetek chorych stosujących to leczenie według Pani/Pana uległby zmianie? ***TAK***/NIE

Dawkowanie zostanie ***zredukowane*** / zwiększone średnio o ***60%***

Odsetek chorych stosujących leki ***zmniejszy*** / zwiększy się średnio o ***60%***

UWAGI: ……

4. W przypadku konieczności wykonania u chorego operacji proszę wskazać jakiego rodzaju operacje według Pani/Pana są u chorego najczęściej wykonywane (określenie średniego odsetka chorych, u których wykonywana jest dana operacja):

Świadczenie	Czy jest stosowana w ChLC?	Czy operacja powoduje wykluczenie z leczenia w programie lekowym*?	Średni odsetek (%)
Miejscowe wycięcie zmiany lub tkanki jelita grubego	***tak***	***nie***	***2%***
Operacja przetoki okołoodbytowej	***tak***	***nie***	***20%***
Hemikolektomia prawostronna	***tak***	***tak***	***20%***
Wycięcie kątnicy i końcowego odcinka jelita krętego	***tak***	***tak***	***30%***
Częściowa resekcja jelita cienkiego	***tak***	***tak***	***10%***
Częściowe wycięcie jelita grubego	***tak***	***tak***	***2%***
Totalna śródbrzuszna kolektomia	***tak***	***tak***	***1%***
Zespolenie jelito cienkie-jelito grube	***tak***	***tak***	***2%***
Przednia resekcja odbytnicy	***nie***	***-***	***-***
Przednia resekcja odbytnicy z wytworzeniem kolostomii	***nie***	***-***	***-***
Inne: ……			
Inne: ……			
Inne: ……			

*w programie lekowym jako kryterium wykluczenia funkcjonuje zapis: *powikłanie wymagające zmiany postępowania*, np. **radykalne leczenie operacyjne** (przy czym chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).

UWAGI: ……

5. Proszę w poniższej tabeli wskazać najczęstsze powikłania wykonywanych operacji, określić częstość występowania tych powikłań oraz wskazać sposób ich leczenia:

Powikłanie	Sposób leczenia powikłania	Częstość powikłania (%)
Infekcja rany	***Antybiotykoterapia***	***5%***
Niedrożność jelita cienkiego	***Reoperacja***	***3%***

Wewnątrz brzuszny ropień	***Reoperacja***	***5%***
Anastomotyczny wyciek	***Antybiotyki***	***2%***
Inne: ……		
Inne: ……		
Inne: ……		
Inne: ……		

UWAGI: ……

10.1.3. Ekspert 3 – dr hab. n. med. Piotr Eder

1. Czy mogłaby Pani/Pan określić jak często (**ile razy w roku**) w Pani/Pan opinii chorzy w poszczególnych okresach nasilenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna korzystają z następujących świadczeń:

Świadczenia	Remisja (CDAI<150)	Łagodna (CDAI 150-220)	Umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)
Wizyta u gastrologa	***1***	***3***	***5***
Wizyta u chirurga	***0***	***1***	***3***
RTG klatki piersiowej	***0***	***0***	***1***
Hospitalizacja chorego*	***1***	***2***	***4***
Endoskopia	***0***	***1***	***2***
Badania laboratoryjne**	***1***	***3***	***6***
EKG z opisem	***0***	***0***	***2***
Inne:…kalprotektyna…			
Inne:…USG jamy brzusznej……			
Inne:…enterografia TK/ enterokliza MR……			

*JGP: F58E (Choroby zapalne jelit >65r.ż.), F58F(Choroby zapalne jelit <66r.ż.)
**morfologia krwi obwodowej, CRP, AlAT, AspAT

UWAGI: ……

2. Czy mogłaby Pani/Pan określić jakie leki w Pani/Pan opinii chorzy stosują w ramach najlepszej terapii wspomagającej (BSC):

Lek	dawkowanie leku	odsetek chorych stosujących
Remisja (CDAI<150)		
Mesalazyna	***2 g***	***50%***
Sulfasalazyna	***-***	***0%***
Azatiopryna	***2 mg/kg***	***60%***
Merkaptopuryna	***1 mg/kg***	***10%***
Metotreksat	***15 mg***	***5%***
Budezonid	***9 mg-6 mg-3 mg***	***5%***
Prednizolon	***-***	***-***
Inny:……		
Aktywność łagodna (CDAI 150-220)		
Mesalazyna	***2-3 g***	***60%***
Sulfasalazyna	***2-3 g***	***5%***
Azatiopryna	***2 mg/kg***	***70%***
Merkaptopuryna	***1 mg/kg***	***15%***
Metotreksat	***15 mg***	***5%***
Budezonid	***9 mg-6 mg-3 mg***	***25%***
Prednizolon	***1 mg/kg***	***30%***
Inny:……		
Aktywność umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)		
Mesalazyna	***4 g***	***5%***
Sulfasalazyna	***4 g***	***5%***
Azatiopryna	***2 mg/kg***	***70%***
Merkaptopuryna	***1 mg/kg***	***15%***
Metotreksat	***25mg – 15 mg***	***15%***
Budezonid	***9 mg***	***35%***
Prednizolon	***1 mg/kg***	***70%***
Inny:……		

UWAGI: ……

3. Czy w wyniku dodania do BSC (określonego w pytaniu nr 2) leczenia wedolizumabem (Entyvio®) dawkowanie leków w BSC lub odsetek chorych stosujących to leczenie według Pani/Pana uległby zmianie? ***TAK***/NIE

Dawkowanie zostanie ***zredukowane*** / zwiększone średnio o ***30%***

Odsetek chorych stosujących leki ***zmniejszy*** / zwiększy się średnio o ***30%***

UWAGI: ……

4. W przypadku konieczności wykonania u chorego operacji proszę wskazać jakiego rodzaju operacje według Pani/Pana są u chorego najczęściej wykonywane (określenie średniego odsetka chorych, u których wykonywana jest dana operacja):

Świadczenie	Czy jest stosowana w ChLC?	Czy operacja powoduje wykluczenie z leczenia w programie lekowym*?	Średni odsetek (%)
Miejscowe wycięcie zmiany lub tkanki jelita grubego	***tak***	***tak***	***10%***
Operacja przetoki okołoodbytowej	***tak***	***nie***	***20%***
Hemikolektomia prawostronna	***tak***	***tak***	***10%***
Wycięcie kątnicy i końcowego odcinka jelita krętego	***tak***	***tak***	***20%***
Częściowa resekcja jelita cienkiego	***tak***	***tak***	***15%***
Częściowe wycięcie jelita grubego	***tak***	***tak***	***5%***
Totalna śródbrzuszna kolektomia*	***tak***	***tak***	***5%***
Zespolenie jelito cienkie-jelito grube	***tak***	***tak***	***20%***
Przednia resekcja odbytnicy	***nie***	***-***	***-***
Przednia resekcja odbytnicy z wytworzeniem kolostomii	***nie***	***-***	***-***
Inne: ……			
Inne: ……			
Inne: ……			

*w programie lekowym jako kryterium wykluczenia funkcjonuje zapis: *powikłanie wymagające zmiany postępowania*, np. **radykalne leczenie operacyjne** (przy czym chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).

UWAGI: ****uwaga do totalnej kolektomii śródbrzusznej:***

Częściej kolektomia subtotalna z pozostawieniem odbytnicy

5. Proszę w poniższej tabeli wskazać najczęstsze powikłania wykonywanych operacji, określić częstość występowania tych powikłań oraz wskazać sposób ich leczenia:

Powikłanie	Sposób leczenia powikłania	Częstość powikłania (%)
Infekcja rany	***antybiotyki***	***60%***
Niedrożność jelita cienkiego	***relaparotomia***	***5%***

Wewnątrz brzuszny ropień	***relaparotomia***	***5%***
Anastomotyczny wyciek	***relaparotomia***	***5%***
Inne: ……		
Inne: ……		
Inne: ……		
Inne: ……		

UWAGI: ……

10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 12.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 4
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 4.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

11. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI 17

Tabela 2 Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB 17

Tabela 3 Wiedeńska i montrealska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna 19

Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego co najmniej po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce 30

Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT 51

Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio® 64

Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje 68

Tabela 8 Charakterystyka komparatorów – glikokortykosteroidy 74

Tabela 9 Charakterystyka komparatorów – tiopuryny oraz aminosalicylany 78

Tabela 10. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych włączonych do analizy 84

Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji 87

Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ* 106

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Amiot 2019	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., *Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study,* Aliment Pharmacol Ther. 2019, 1-14
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/148/RPT/148_ot.4320.12.2019_k-50.pdf* (data dostępu 7.04.2020 r.)
Andrzejewska 2009	Andrzejewska J., Talarska D., Michalak M., Linke K., *Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza,* Przegląd Gastroenterologiczny 2009, 4 (5): 251-255
AWSOZ	Binowski G., Marcin Nałęcz, Strachota S. i in., Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego - Crohna – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, 2020 r.
Bartnik 2007	Bartnik W., *Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*, Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2 (5)
Baumgart 2007	Baumgart D, C., Sandborn W. J., *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*, Lancet 2007, 369: 1641-1657
Bąk 2015	Bąk E., Soszka A., Stelmaszuk T. i in., *Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, Nowa Med. 2015, 22 (2): 45-53
Best 1976	Best W. R., Becktel J. M., Singleton J. W., Gern F., *Development of a crohn's disease acticity index*, Gastroenterology 1976, 70: 439-444
ChPL Azathioprine VIS®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®*, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734 (data dostępu: 01.04.2020 r.)
ChPL Encorton®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®*, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1680 (data dostępu 01.04.2020 r.)
ChPL Encortolon®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®*, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2201 (data dostępu 01.04.2020 r.)
ChPL Entocort®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort®*, http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Entocort_3mg_kaps_przedl_uwaln.pdf (data dostępu 01.04.2020 r.)
ChPL Entyvio®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf (data dostępu 01.04.2020 r.)
ChPL Humira®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
ChPL Medrol®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®*, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4230 (data dostępu: 01.04.2020 r.)
ChPL Mercaptopurinum VIS®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS®*, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4276 (data dostępu: 01.04.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Pentasa®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentasa®*, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9966 (data dostępu: 01.04.2020 r.)
ChPL Remicade®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
ChPL Salzopyrin EN®	*Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®*, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10050 (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Colombel	Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., *Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial*, Gastroenterology 2007, 132: 52-65
EMA Entyvio®	EMA, *Entyvio Assessment report 2013*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002782/WC500168530.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Fedak 2010	Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., *Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne*, Przegląd Lekarski 2010, 67 (1)
Ghazi 2019	Ghazi I. J., *Crohn Disease*, Medscape http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Hanauer 2002	Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. i in., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*, Lancet 2002, 359: 1541-49
Hanauer 2006a	Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., *Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial*, Gastroenterology 2006, 130: 323-333
Hanauer 2006b	Hanauer S. B., *Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities*, Inflammatory Bowel Diseases 2006, 12 (1)
Harvey 1980	Harvey R. F., Bradshaw J. M., *A simple index of Crohn's-disease activity*, Lancet 1980, 1 (8167): 514
Hebzda 2011	Hebzda A., Szczeblowska D., Serwin D. i in., *Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie,* Pediatria i Medycyna Rodzinna 2011, 7 (2): 98-103
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, http://handbook-5-1.cochrane.org/ (data dostępu 20.02.2020 r.)
Jankowski 2006	Jankowski M., Zegarski W., *Choroba Leśniowskiego-Crohna a rak jelita grubego*, Współczesna Onkologia 2006, 10 (4): 160-163
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Knutson 2003	Knutson D., Greenberg G., Cronau H., *Management of Crohn's Disease - A Practical Approach*, American Family Physician 2003, 68 (4): 707-714
Kosińska 2006	Kosińska B., *Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń*, Nowiny Lekarskie 2006, 75 (4): 382-388
Lakatos 2011	Lakatos P. L., Kiss L. S., *Current status of thiopurine analogues in the treatment in Crohn's disease*, World J Gastroenterol 2011, 17 (39): 4372-4381
Lewis 2010	Lewis R. T., Maron D. J., *Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease*, Gastroenterology & Hepatology 2010, 6 (9): 587-596
Łodyga 2012a	Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące*

Referencja	Opis bibliograficzny
	postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7 (6): 317-338
Mierzwa 2007	Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., *Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne*, Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2 (1): 22-26
Molodecky 2012	Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M. i in., *Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time*, *Based on Systematic Review*, Gastroenterology 2012, 142: 46-54
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, Jednorodne Grupy Pacjentów, http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/jednorodne-grupy-pacjentow/ (data dostępu: 01.04.2020 r.)
NICE 2010	NICE, *Infliximab and adalimumab for the tratment of Crohn's disease, Technology appraisal guidance*, 19 May 2010, https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-pdf-82598501180869 (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Obwieszczenie MZ 2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
PTWZ NZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z NZJ "J-elita", https://j-elita.org.pl/czestosc-zachorowan (data dostępu 7.04.2020 r.)
Radwan 2015	Radwan P., *Steroidooporność i steroidozależność w nieswoistych chorobach zapalnych jelit,* Gastroenterologia Kliniczna 2015, 7 (2): 46-52
Rejestr choroby Crohna	Rejestr choroby Crohna, http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/ (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Rosenbach 2010	Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., *Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease*, Digestive Diseases and Sciences 2010, 55(3): 747-753
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sandborn 2013	Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease*, New England Journal of Medicine. 2013, 369 (8): 711-721
Sandborn 2002	Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., *A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease*, Gastroenterology 2002, 122: 512-530
Sands 2014	Sands B. E. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., *Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed*, Gastroenterology. 2014, 147 (3): 618-627
Crohn's & Colitis UK	Strona internetowa Crohn's & Colitis UK, *Surgery for Crohn's Disease – information sheet*, http://s3-eu-west-1.amazonaws.com/files.crohnsandcolitis.org.uk/Publications/surgery-for-crohns-disease.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Swora 2012	Swora E., *Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit*, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2012, http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Szczeklik 2012	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, 934-940
Szymańska 2014	Szymańska E., Kierkuś J., *Monitoring Crohn's disease activity: clinical, endoscopic and histological indices*, Postępy Nauk Medycznych 2014, 3: 181-185
Ustawa o refundacji 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Referencja	Opis bibliograficzny
Van Assche 2010	Van Assche G., Dignass A., Panes J., i in., *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*, Journal of Crohn's and Colitis 2010, 4: 7-27
Vermeire 2017	Vermeire S., Loftus E. V., Colombel J. F. i in., *Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease*, J Crohns Colitis. 2017, 11 (4): 412-424
Vermeire 2010	Vermeire S., Schreiber S., Sandborn W. i in., *Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010, 8: 357-363
Walters 2011	Walters T., Steinhart A., Bernstein C. i in., *Validating crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence*, Inflamm Bowel Dis 2011, 17: 1547-1556
Żurawski 2009	Żurawski J., *Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna*, Nowiny Lekarskie 2009, 78(1): 55-59
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 128/2017 z dnia 22 maja 2017 r. w sprawie oceny wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)”,* 2017
AOTMiT 2015a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 5/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Lanvis® (tioguaninum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2015
AOTMiT 2015b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 101/2015 z dnia 18 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”*, 2015
AOTMiT 2015c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 102/2015 z dnia 23 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”,* 2015
AOTMiT 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)*, 2013
AOTMiT 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”*, 2012
AOTMiT 2015d	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 94/2015 z dnia 3 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”,* 2015
AOTMiT 2018a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 102/2018 z dnia 29 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”,* 2018
AOTMiT 2018b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 107/2018 z dnia 9 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab), 100 mg, 1 fiolka proszku, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”,* 2018

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2018c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 114/2018 z dnia 16 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml; Stelara® (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”,* 2018
AOTMiT 2019a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 6/2019 z dnia 7 lutego 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50),* 2019
AOTMiT 2019b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia nr 48/2019 z dnia 18 czerwca 2019 r. Agencji Ocenty Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumabu), roztwór do podania dożylnego, fiolka à 130 mg, Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, fiolka à mg, we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej,* 2019
AOTMiT 2019c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady przejrzystości nr 377/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.32/B32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” , w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem*, 2019
ACG 2018	ACG, American College of Gastroenterology, *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults*, Am J Gastroenterol 2018, 113: 481-517
Bernstein 2015	Bernstein C., Eliakim A., Fedail S. i in., World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (WGO), *Inflammatory Bowel Disease*, Update August 2015, 1-36
BSG 2019	BSG, *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults*, Gut 2019, 68: s1-s106
CADTH 2016	CADTH, *Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedoliyumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.),* 27 October 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424355/pdf/Bookshelf_NBK424355.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
CAG 2019	CAG, *Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn’s Disease*, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, 17:1680-1713
CJSG 2013	CJSG, Committee of the Japanese Society of Gastroenterology, *Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn’s disease, integrated with formal consensus of experts in Japan*, J Gastroenterol 2013, 48: 31-72
ECCO 2020	ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22
GESA 2018	GESA, *Clinical Update for General Practitioners and Physicians – Inflammatory Bowel Disease,* 2018
Guvatt 2008	Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E. i in., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2008, 336: 924-926
HAS 2017	HAS, Commission de la Transparence, *Avis 6 Decembre 2017, Entyvio 300 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion*, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16483_ENTYVIO_PIC_REEV_Avis2_CT16483.pdf, (data dostępu: 01.04.2020 r.)
HMMC 2015	HMMC, Hertfordshire Medicines Management Committee (HMMC) *NICE technology appraisals – recommended NICE TAG 352 – Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn’s disease after prior therapy*, August 2015, http://www.enhertsccg.nhs.uk/sites/default/files/content_files/Prescribing/Local_Decisions

Referencja	Opis bibliograficzny
	/Gastro_Intestinal_System/Vedolizumab%20for%20Crohns%20disease%20TA352%2020 1512%20(HMMC).pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Matsuoka 2018	Matsuoka K., Kobayashi T., Ueno F. i in., Japanese Society of Gastroenterology (JSGE), *Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease*, J Gastroenterol 2018, 53: 305-353
Łodyga 2012b	Łodyga M., Eder P., Bartnik W. i in., (GRKK/PTG) *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, Przegląd Gastroenterologiczny 2012, 7(6): 317-338
NCPE 2015	NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, *Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) antagonist*, November 2015, http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/10/Summary-Crohns-disease.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
NCPE Entyvio®	NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, *Vedolizumab (Entyvio®) in Crohn's Disease*, http://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-in-crohns-disease/ (data dostępu: 01.04.2020 r.)
NICE 2012	NICE, *Crohn's disease: management, Clinical guideline*, published: 10 October 2012 (update: May 2016)
NICE 2015	NICE, *Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy*, August 2015, NICE technology appraisal guidance 352
NICE 2019	NICE, *Crohn's disease: management, Clinical guideline*, Published: 3 May 2019
PBAC 2015	PBAC, *Public Summary Document, Vedolizumab, 300 mg vial*, March 2015 PBAC Meeting, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/vedolizumab-1-psd-march-2015.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
SMC Entyvio®	SMC, *Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®), SMC No. (1064/15)*, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vedolizumab_Entyvio_FINAL_June_2015_for_website.pdf (data dostępu: 01.04.2020 r.)
Terdiman 2013	Terdiman J. P., Gruss C. B, Heidelbaugh J. J. i in., (AGA) *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alfa biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's Disease*, Gastroenterology 2013, 145: 1459-1463