



IGNORANTIA NOCET

Cortiment MMX[®] (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Ferring Pharmaceuticals Poland sp. z o.o.

Warszawa, 23.04.2021 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 90/11

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

W dniu 23.04.2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS.19. Pierwotnie analiza została zakończona 2 grudnia 2020 r. W ramach uzupełnienia do APD uzupełniono informacje odnośnie dodatkowego komparatora.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; ⊗ Opis kierunków analiz.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatorów.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis interwencji.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wyboru komparatorów (analiza ankiet ekspertów).

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Pharmaceuticals Poland sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny	10
3.1. Populacja docelowa	10
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogenezę	12
3.4. Rozpoznawanie.....	13
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	15
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	15
3.5.2. Rokowanie i powikłania	16
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	17
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	25
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	44
4. Interwencja – budezonid	44
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania budezonidu	47
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	47

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	47
5. Komparatory	55
5.1. Mesalazyna.....	56
6. Efekty zdrowotne	59
7. Rodzaj i jakość dowodów	60
8. Kierunki analiz	62
8.1. Analiza kliniczna.....	62
8.2. Analiza ekonomiczna	66
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	66
9. Załączniki	68
9.1. Wyniki badania ankietowego	68
9.1.1. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących określenia wielkości populacji chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego.	68
9.1.2. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących interwencji stosowanych w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego, w przypadku, gdy terapia stosowana jest jako indukcja remisji	70
9.1.3. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących określenia wielkości populacji chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego, otrzymujących terapie stosowane w indukcji remisji.....	74
9.1.4. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących interwencji stosowanych w przypadku nieskuteczności / braku odpowiedzi na terapię budezonidem..	76
9.1.5. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących określenie kolejności wyboru wskazanych interwencji	78

9.1.6. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących określenia średniej liczby świadczeń związanych z leczeniem chorego na mikroskopowe zapalenie jelita grubego w określonym czasie występowania objawów choroby oraz leczenia	79
9.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	86
10. Spis tabel	87
11. Bibliografia.....	89

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
ADA	adalimumab
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
AIAT	aminotransferaza alaninowa
anty-TNF	inhibitor czynnika martwicy nowotworu
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii
C&CUK	ang. <i>Crohn's & Colitis UK</i> – Organizacja charytatywna w Wielkiej Brytanii na rzecz choroby Crohna i WZJG
CA	ang. <i>clinical activity</i> – aktywność kliniczna
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>clinical remission</i> – remisja kliniczna
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne, białko ostrej fazy
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja ds. Leków
EMCG	ang. <i>European Microscopic Colitis Group</i> – Europejska Grupa Mikroskopowego Zapalenia Jelita
ESP	ang. <i>European Society of Pathology</i> – Europejskie Towarzystwo Patologii
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków
GIQLI	ang. <i>Gastrointestinal Quality of Life Index</i> – kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GVHD	ang. Graft-Versus-Host Disease – przeszczep przeciwko gospodarzowi
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IEL	ang. <i>intraepithelial lymphocytes</i> – limfocyty śród nabłonkowe
INF	infliksymab

Skrót	Rozwinięcie
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	jednorodne grupy pacjentów
KZJG	kolagenowe zapalenie jelita grubego
LZJG	limfocytowe zapalenie jelita grubego
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
MZJG	mikroskopowe zapalenie jelita grubego
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
OPR	Opinia Rady Przejrzystości
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
QALY	liczba lat życia skorygowana jego jakością
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
SHS	ang. <i>Short Health Scale</i> – kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
SMCG	ang. <i>Spanish Microscopic Colitis Group</i> – Hiszpańska Grupa ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor α</i> – czynnik martwicy nowotworów
UEG	ang. <i>United European Gastroenterology</i> – Europejskie towarzystwo zajmujące się gastroenterologią
URPLWMI ⁺ PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji w Uppsali
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	<p>Populację docelową obejmują dorośli chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego.</p> <p>Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG) to termin używany do identyfikacji grupy przewlekłych, zapalnych zaburzeń jelit przejawiających się występowaniem chronicznej lub nawracającej wodnistej biegunki przy poprawnych wynikach badań radiologicznych. Liczne badania wskazują na różne czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na MZJG. Najczęściej choroba ta rozwija się u chorych z pewnymi predyspozycjami genetycznymi. Często zgłaszane są przypadki współistniejących chorób autoimmunologicznych.</p>
INTERWENCJA	<p>Cortiment MMX[®] tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 9 mg/dobę stosowany w indukcji remisji zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Cortiment MMX[®] (budezonid) należy do grupy leków przeciwzapalnych stosowanych w chorobach przewodu pokarmowego, kortykosteroidów działających miejscowo. Budezonid hamuje wiele procesów związanych ze stanem zapalnym, w tym wytwarzanie cytokin, aktywację komórek biorących udział w procesie zapalnym oraz ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna i nabłonka.</p> <p>Dane z badań farmakologicznych i farmakokinetycznych wskazują, że mechanizm działania tabletek Cortiment MMX[®] opiera się na działaniu miejscowym w jelitach.</p>
KOMPARATOR	<p>Analiza treści wytycznych klinicznych wskazuje, że jedyną opcją terapeutyczną, dla której wykazano bezsprzeczną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu MZJG jest budezonid. W przypadku pozostałych opcji terapeutycznych zapisy wytycznych nie są już tak jednoznaczne.</p> <p>mesalazyna. Tym samym została ona wybrana jako komparator w niniejszej analizie.</p> <p>W związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS w ramach uzupełnienia analizy jako dodatkowy komparator uwzględniono również BSC.</p>

OBCIĄŻENIE CHOROBA

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowalności na MZJG, co wynika nie tylko z lepszej diagnostyki, ale również z rzeczywistego wzrostu zachorowalności na tę jednostkę chorobową wynikającą m.in. z nagminnego stosowania leków prawdopodobnie sprzyjających rozwojowi choroby zapalnej jelit.

Objawy MZJG wiążą się ze znacznym obniżeniem jakości życia związanej ze zdrowiem, zredukowaniem wydajności pracy i wysokimi kosztami opieki zdrowotnej chorego. Przewlekła wodnista, biegunka, zgłaszana przez 84%-100% chorych, jest dominującym objawem MZJG. Do częstych objawów towarzyszących należy pilna potrzeba wypróżnienia (55%), nocne wypróżnienia (35,3%) oraz nietrzymanie stolca (26,3%). Rzadziej występujące dolegliwości to bóle brzucha, utrata masy ciała i wzdęcia.

Terapia oparta na zastosowaniu budezonidu, jest obecnie najbardziej skutecznym sposobem leczenia MZJG. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi budezonid zalecany jest jako leczenie pierwszego rzutu w aktywnym mikroskopowym zapaleniu jelita grubego. W wytycznych zwracano uwagę na fakt, iż jest to najlepiej poznany i przebadany w badaniach klinicznych wariant leczenia MZJG. Ponadto w wytycznych UEG opublikowanych w 2020 roku podkreślono, że stosowanie budezonidu nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, ani zwiększonym ryzykiem złamań kości spowodowanych osteoporozą. W przypadku nawrotu choroby po odstawieniu leku, można ponownie zastosować budezonid.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach analizy klinicznej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (częstość występowania remisji klinicznej, czas do osiągnięcia remisji klinicznej, zmiana w nasileniu objawów MZJG, częstość występowania nawrotu choroby);
- jakość życia związana z chorobą (częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

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 Cortiment MMX[®] (budezonid) stosowanego w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 PICOS (populacja, interwencja, komparator, 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. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Cortiment MMX[®] jest wskazany do stosowania w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego [ChPL Cortiment MMX[®]].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cortiment MMX[®] (budezonid) stosowanego w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Cortiment MMX[®].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG) to termin używany do identyfikacji grupy przewlekłych, zapalnych zaburzeń jelit przejawiających się występowaniem chronicznej lub nawracającej wodnistej biegunki przy poprawnych wynikach badań radiologicznych, z prawidłowym lub praktycznie prawidłowym wyglądem endoskopowym i charakterystycznymi mikroskopowymi nieprawidłowościami obecnymi w biopsjach okrężnicy [Guagnozzi 2016]. Wyróżnia się dwa główne podtypy histologiczne MZJG: kolagenowe zapalenie jelita grubego (KZJG) i limfocytowe zapalenie jelita grubego (LZJG) [Miehlke 2019]. Kluczową cechą histologiczną KZJG jest znacznie pogrubiona warstwa kolagenu (>10 µm) w obrębie błony podstawnej nabłonka. Z kolei najważniejszą cechą histologiczną limfocytowego zapalenia jelita grubego jest śródnabłonkowa limfocytoza, która charakteryzuje się zwiększoną liczbą powierzchniowych limfocytów śródnabłonkowych (IEL, ang. *intraepithelial lymphocytes*) bez lub z niewielkim zniekształceniem architektury krypty jelitowej [Miehlke 2019].

Chociaż cechy histopatologiczne dwóch głównych podtypów mogą występować jednocześnie, większość patologów uważa obecność zagęszczonego pasma kolagenu za główną determinantę diagnostyczną i, gdy tylko jest ono identyfikowane, ukierunkowują diagnostykę na KZJG. Długoterminowa obserwacja chorych z MZJG wykazuje niewielką konwersję z jednego wariantu choroby na drugi. Klinicznie różne podtypy wykazują podobne objawy i reagują analogicznie na ten sam rodzaj leczenia.

Wyróżnia się również niekompletne formy mikroskopowego zapalenia jelita grubego, obejmujące chorych, którzy przejawiają wyraźne cechy kliniczne MZJG, ale których wyniki histopatologiczne nie spełniają kryteriów morfologicznych limfocytowego lub kolagenowego zapalenia jelita grubego. W tej populacji, wartości wspomnianych wyników histologicznych charakteryzują się: większą niż prawidłowa liczbą IEL, bez przekroczenia wartości 20 na 100 komórek nabłonkowych (niekompletne LZJG) lub nieprawidłowością i pogrubieniem podnabłonkowego pasma kolagenu, które jednak wciąż pozostaje węższe niż 10 µm (niekompletne KZJG). W 2015 r. grupa ekspertów z ESP i EMCG określiła zalecane wartości graniczne służące do jednoznacznego określenia tej jednostki chorobowej tj. liczbę 10 IEL dla

niekompletnego limfocytowego zapalenia jelita grubego i grubość pasma kolagenu równą 5 μm dla niekompletnego kolagenowego zapalenia jelita grubego [Miehlke 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

Liczne badania wskazują na różne czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na MZJG. Najczęściej choroba ta rozwija się u chorych z pewnymi predyspozycjami genetycznymi — prawdopodobna jest determinacja obecności ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, ang. *human leukocyte antigen*) [Szymańska 2014]. Często zgłaszane są przypadki współistniejących chorób autoimmunologicznych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie tarczycy i celiakia, cukrzyca typu 1 oraz rzadziej: zespołu CREST (postać ograniczona twardziny: ogniskowe wapnienie, objaw Raynauda, zaburzenia czynności przełyku, sklerodaktylia, teleangiektazje), zespołu Sjögrena, łuszczycy, tocznia układowego, czy ziarniniaka Wegenera. Jednak pomimo powyższego faktu, brak jest przekonujących dowodów immunologicznych leżących u podstaw zależności pomiędzy występowaniem chorób autoimmunologicznych a MZJG [Miehlke 2019, Chreptowicz 2016].

Mechanizmy biologiczne prowadzące do mikroskopowego zapalenia jelita grubego są nadal niejasne i prawdopodobnie niejednorodne. Charakterystyczny profil immunologiczny oraz cechy choroby sugerują niekontrolowaną odpowiedź immunologiczną organizmu na różne czynniki ze światła jelita i jego śluzówki u osób z odpowiednimi predyspozycjami genetycznymi [Miehlke 2019]. Uważa się, że narażenie na określone produkty lecznicze i antygeny bakteryjne wyzwała kaskadę zapalną. Chociaż nie znalazło to potwierdzenia, sugeruje się, że napływ antygenów ze światła jelita przez ich błonę śluzową staje się zwiększony na skutek zmniejszonej funkcjonalności bariery nabłonkowej, co ostatecznie prowadzi do zwiększonej przepuszczalności nabłonka oraz przenikania bakterii [Miehlke 2019]. Postuluje się, iż występuje związek pomiędzy MZJG, a przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), inhibitorów pompy protonowej, statyn i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*), które uważane są za czynniki wyzwalające mikroskopowe zapalenie jelita grubego [Jaruvongvanich 2018]. Wiele innych powszechnie stosowanych leków, takich jak: salicylany, tiklopidyna, akarboza, flutamid, bentazepam, tardyferon i winburnina również może mieć związek z występowaniem MZJG [Capurso 2011].

Uważa się również, że u podłoża MZJG mogą leżeć: zaburzenia flory bakteryjnej jelit, zmniejszone wchłanianie kwasów żółciowych w jelicie, a w przypadku kolagenowego

zapalenia jelita grubego nieprawidłowości w metabolizmie samego kolagenu (jego nadprodukcja lub zmniejszona degradacja) [Szymańska 2014]. W literaturze można również znaleźć informacje o związku pomiędzy występowaniem MZJG a paleniem papierosów, jednak wyniki tych badań nie są jednoznaczne [Jaruvongvanich 2018]. W badaniu *Fernández-Bañares 2013* oceniającym wpływ palenia na objawy MZJG wzięło udział 118 chorych z KZJG i 66 chorych z LZJG. Zaobserwowane wyniki wskazywały na dwa ważne aspekty: u aktywnych palaczy MZJG rozwijało się o ponad dekadę wcześniej niż u osób niepalących – to wiek w chwili rozpoznania, a nie palenie tytoniu lub jego brak, był niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu u chorych z KZJG [Fernández-Bañares 2013].

3.4. Rozpoznawanie

Objawy i obraz kliniczny obu postaci MZJG są podobne. Oprócz tego, wspólną cechą obu form tej choroby jest obecność mikroskopowych zmian histopatologicznych przy jednoczesnym prawidłowym obrazie endoskopowym i radiologicznym, u chorych z przewlekłą biegunką bez zmian patologicznych [Chruścielewska-Kiliszek 2009]. W związku z faktem, iż obraz makroskopowy pozostaje prawidłowy, ostateczne rozpoznanie MZJG opiera się na zidentyfikowaniu charakterystycznych zmian histopatologicznych, stwierdzonych w wyniku wykonania biopsji błony śluzowej okrężnicy. W przypadku podejrzenia MZJG, u chorego to właśnie wyniki histopatologiczne ostatecznie doprowadzają do zdiagnozowania choroby [Shor 2019, Bohr 2014]. Nie jest do końca jasne, czy istnieje idealny fragment okrężnicy do uzyskania z niej biopsji i czy konieczne jest pobranie materiału zarówno z jej lewej, jak i z prawej części. Zapalenie i pogrubienie warstwy kolagenu nie zawsze są jednolite w całym jelicie grubym. Istnieją dane sugerujące, iż obecność zapalenia w LZJG i grubsza warstwa kolagenu w KZJG mogą być bardziej zaawansowane w prawej lub lewej części okrężnicy [Pardi 2016].

Badania laboratoryjne

Rutynowe testy laboratoryjne nie są przesłanką do zdiagnozowania MZJG – po ich wykonaniu wykryte mogą zostać tylko niespecyficzne parametry, takie jak umiarkowanie zwiększone stężenie CRP czy łagodna anemia [Bohr 2014]. Oprócz powyższych, wystąpić mogą także nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych tj. wzrost wartości OB (odczynu Biernackiego) i stężenia auto przeciwciał, takich jak: przeciwciała przeciwjądrowe, czynnik reumatoidalny, przeciwciała antymitochondrialne, przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* i przeciwciała przeciwko

tyreoperoksydazie. Odbiegające od przyjętych norm wyniki dla wymienionych parametrów mogą wystąpić nawet u 50% chorych na MZJG, dlatego też nie uważa się ich ani za czułe, ani za swoiste, ani też za niezbędne do diagnozy [Shor 2019, Pardi 2016]. W przypadku MZJG w kale nie występują żadne patologiczne mikroorganizmy, a określenie poziomu biomarkerów kałowych, takich jak kalprotektyna i laktoferyna, ma małe znaczenie diagnostyczne, jednak może przyczynić się do właściwego rozróżnienia postaci aktywnego MZJG od jego nieaktywnego wariantu, czy MZJG od zespołu jelita drażliwego [Shor 2019, Pardi 2016, Bohr 2014].

Badania obrazowe

Badania obrazowe przeprowadza się przy pomocy technik radiologii lub endoskopii. Zazwyczaj nie stwierdza się w nich nieprawidłowości, chociaż sporadycznie można zaobserwować niewielkie zmiany w obrazie błony śluzowej, takie jak: rumień, obrzęk i nieprawidłowe połączenia naczyniowe (ang. *abnormal vascular pattern*). Na obrazie z kolonoskopii czasem zauważyć można tzw. łzy śluzówki okrężnicy (ang. *colonic mucosal tears*), które wskazywać mogą na podwyższone ryzyko perforacji jelita podczas zabiegu [Bohr 2014].

Badania histopatologiczne

Badaniem stanowiącym o ostatecznym rozpoznaniu choroby jest endoskopia jelita grubego z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Obraz mikroskopowy MZJG jest inny w zależności od tego, czy u chorego występuje zapalenie limfocytowe, czy kolagenowe. W przypadku kolagenowego zapalenia rutynowa diagnostyka opiera się na przeprowadzeniu biopsji barwionej hematoksyliną i eozyną, podczas której stwierdza się obecność pogrubiałej podnabłonkowej warstwy kolagenu, wybarwiającej się na różowo, która wskazuje na stan zapalny w jelicie [Szymańska 2014]. Kryterium rozpoznania jest pogrubienie warstwy kolagenu do ponad 10 μm (w zakresie 10 – 20 μm) [Shor 2019, Szymańska 2014], pod którą stwierdza się nacieki z komórek zapalnych w nabłonku oraz blaszce właściwej. Gęstość i skład nacieku ulega zmianom pod wpływem stosowanego leczenia [Szymańska 2014]. W przypadku limfocytowego zapalenia diagnoza opiera się na stwierdzeniu za pomocą badania histopatologicznego zwiększonej limfocytozy śródnabłonkowej, zdefiniowanej jako obecność >20 limfocytów śródnabłonkowych na 100 komórek nabłonka [Shor 2019, Pardi 2016] (prawidłowa ilość to od 4 do 10 limfocytów/100 komórek nabłonka) [Szymańska 2014]. Ponadto w chorobie tej blaszka właściwa zawiera ostre i przewlekłe komórki zapalne [Pardi 2016]. W przypadku niespełnienia kryteriów diagnostycznych zarówno kolagenowego, jak

i limfocytowego zapalenia, istnieje możliwość rozpoznania nietypowych form MZJG. Ma to miejsce przy następujących wynikach badania histopatologicznego: grubość warstwy kolagenu wynosząca 5–10 μm lub potwierdzona obecność 10–20 limfocytów/100 komórek nabłonka – diagnozuje się wtedy odpowiednio zapalenie kolagenowe niekompletne i zapalenie limfocytowe niekompletne [Shor 2019, Szymańska 2014].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Przebieg naturalny mikroskopowego zapalenia jelita grubego może być różny. Bardzo często odnotowuje się nagłe wystąpienie objawów, a sporadyczne epizody biegunki obserwowane są u większości chorych [Miehlke 2019]. Wystąpienie biegunki jest zwykle nagłe, a po tym, jak jej trwanie się rozpocznie, może być ona obecna ciągle przez kilka tygodni lub miesięcy, chociaż często ustępuje i nawraca z biegiem lat [Chang 2005]. Według jednego z badań, spontaniczną remisję notuje się u około 15% chorych z MZJG, jednak u większości z nich, okresy remisji przeplatają się z nawrotami choroby przed osiągnięciem trwałej remisji klinicznej [Miehlke 2019]. Zauważono także, iż w chorobie tej występują okresy zaostrzenia objawów związane z porą roku [Miehlke 2009].

Podstawowym objawem MZJG jest przewlekła lub przerywana wodnista biegunka bez śladów krwi o zazwyczaj łagodnym przebiegu, (choć zdarzają się także ciężkie epizody) z towarzyszącym odwodnieniem i dyselektrolitemią. Wypróżnienia są obfite, występują również w nocy i bywają poprzedzone nagłym parciem. Wśród innych objawów nierzadko obserwowane są bóle brzucha oraz wzdęcia, natomiast utrata masy ciała występuje sporadycznie (tylko okazjonalnie bywa dominującym objawem) i jest zazwyczaj umiarkowana (średnio wynosi około 5 kg) [Chreptowicz 2016]. Obecnie coraz częściej MZJG uznawane jest za jedną z najbardziej pospolitych przyczyn przewlekłej biegunki bez obecności krwi – odpowiada za około 10–20% jej przypadków [Jaruvongvanich 2018].

Inne objawy MZJG mogą obejmować: nagłą potrzebę oddania kału i nietrzymanie moczu. Ponadto u chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego zgłaszano występowanie zmęczenia o ciężkim nasileniu, lęku/niepokoju oraz depresji [Miehlke 2019]. Wszystkie te objawy wiążą się ze znacznym obniżeniem jakości życia związanej ze zdrowiem,

zredukowaniem wydajność pracy i wysokimi kosztami opieki zdrowotnej chorego [Stoicescu 2012].

Obraz kliniczny MZJG może być podobny i nakładać się, względem występujących objawów, z funkcjonalnym zaburzeniem jelit, a zwłaszcza z zespołem jelita drażliwego z dominującą biegunką i biegunką funkcjonalną [Miehlke 2019, Guagnozzi 2016, Kamp 2016].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego, w przeciwieństwie do innych nieswoistych chorób zapalnych jelit, nie jest związane ze zwiększoną śmiertelnością lub długoterminowymi niekorzystnymi skutkami, takimi jak rak jelita grubego czy konieczność operacji [Miehlke 2019], choć w skrajnie poważnych przypadkach KZJG (kiedy po zastosowaniu każdego możliwego rodzaju leczenia farmakologicznego nie zaobserwowano poprawy) należy rozważyć leczenie chirurgiczne, które polega na wyłonieniu stomii na jelicie krętym. Jednak istotny jest fakt, iż po odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego, istnieje możliwość nawrotu objawów [Chreptowicz 2016].

Istnieją badania sugerujące, iż MZJG nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania raka jelita grubego. Wśród chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego zgłaszano przypadki raka płuc, jednak prawdopodobnie ma to związek bezpośrednio z paleniem papierosów, które jest jedną z przyczyn MZJG [Pardi 2016]. Wielokrotnie zgłaszano ścisły związek między limfocytowym i kolagenowym zapaleniem jelita grubego a celiakią, jednak potwierdzono, iż to LZJG ma z nią silniejsze powiązanie. Wśród chorych z alergią na gluten, około jedna trzecia może przejawiać cechy histologiczne LZJG podczas biopsji, natomiast w populacji chorych z LZJG aż jedna czwarta może mieć towarzyszącą celiakię. Oprócz powyżej wspomnianych, zaobserwowano także zmiany histologiczne w końcowej części jelita krętego, poczynając od limfocytozy śródnamionkowej kończąc na całkowitym zaniku kosmków [Chang 2005].

Współistniejące choroby autoimmunologiczne są częste i występują u około 30–50% chorych z MZJG. Najczęstsze z nich to: celiakia (2–20%), choroby tarczycy (10–20%), a także inne schorzenia autoimmunologiczne, takie jak cukrzyca, zapalenie stawów i zespół Sjögrena. Zmęczenie jest częstym objawem zarówno w KZJG, jak i LZJG, zgłaszanym przez 50–60% chorych. Przyczyna takiego stanu nie jest dobrze zbadana, ale najprawdopodobniej jest ono wtórne do stanu zapalnego, zaburzeń snu spowodowanych biegunką nocną lub powiązanymi

chorobami. Współistniejące zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych obserwowano u 9–60% chorych z LZJG i 27–44% chorych z KZJG [Bohr 2014].

Powikłania o ciężkim nasileniu np. zwężenie i owrzodzenie okrężnicy, enteropatia z utratą białka czy spontaniczna perforacja okrężnicy są bardzo rzadkie [Miehlke 2019]. Na ogół, choroba ta ma łagodny przebieg i często charakter samoograniczający się [Szymańska 2014]. W jednym z badań, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 8 lat wykazano, że 75% chorych osiągnęło remisję MZJG trwającą ponad rok bez zastosowania jakichkolwiek leków. Podczas gdy u 93% chorych, którzy osiągnęli samoistną remisję wciąż obserwowano kontynuację jej trwania, tak tylko u 60,5% chorych, którzy osiągnęli remisję polekową, odnotowano brak nawrotu choroby po upływie roku [Shor 2019].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego jest coraz częściej rozpoznawaną przyczyną przewlekłego zapalenia jelita, charakteryzującego się wodnistą i bezkrwawą biegunką. Rozpoznanie MZJG nie wpływa na zmianę śmiertelności czy długość życia, ma natomiast znaczenie dla poprawy jakości życia. Ogólnym celem terapii jest objawowa poprawa, której dokładna definicja może się znacznie różnić w poszczególnych badaniach. Celem terapii jest zazwyczaj doprowadzenie do remisji klinicznej, rozumianej jako <3 wypróżnienia dziennie lub <1 wodniste wypróżnienie dziennie [O'Toole 2016, Shor 2019].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że pomimo klinicznej remisji, u chorych w porównaniu z grupą kontrolną często mogą występować trwałe objawy, w tym ból brzucha, zmęczenie, bóle stawów lub bóle mięśni, kilka lat po rozpoznaniu [Shor 2019].

W badaniu przeprowadzonym przez Hjortswang'a i wsp. określono wpływ objawów choroby na jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL, ang. *health-related quality of life*), opierając się na zdefiniowanych kryteriach remisji i aktywności klinicznej choroby. Stwierdzono, że jakość życia (QoL, ang. *quality of life*) jest niższa u chorych ze średnią wynoszącą ≥ 3 wypróżnień na dzień lub średnią wynoszącą ≥ 1 wodnistych wypróżnień na dzień. W związku z powyższym zaproponowano, że remisję kliniczną MZJG należy definiować jako średnio <3 wypróżnienia na dobę i <1 wodniste wypróżnienie na dobę, natomiast aktywność kliniczną jako średnio ≥ 3 wypróżnień lub ≥ 1 wodniste wypróżnienie dziennie [Hjortswang 2009, O'Toole 2016].

Tabela 1. Definicja klinicznej aktywności MZJG wg kryteriów Hjortswang'a

Cel terapii	Wypróżnienia na dzień (średnio w ciągu 1 tygodnia)	Wodniste wypróżnienia na dzień (średnio w ciągu 1 tygodnia)
Remisja kliniczna	<3	ORAZ <1
Aktywność kliniczna	≥3	LUB ≥1

 Opracowanie na podstawie *Hjortswang 2009*

W badaniu przeprowadzonym przez *Shor i wsp.* wykazano, że korelacja remisji klinicznej (CR, ang. *clinical remission*) ze wzrostem HRQoL jest istotna i w konsekwencji szeroko stosowana jako punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii. Równocześnie nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących, że remisja histologiczna powinna być celem stosowanej terapii. Biorąc pod uwagę, że do tej pory nie zidentyfikowano żadnego biomarkera do oceny ciężkości choroby, kluczowe znaczenie ma zdefiniowanie aktywności choroby za pomocą zmiennych klinicznych [*Shor 2019*]. Istnieje zatem potrzeba oznaczenia biomarkerów, które mogłyby zostać zastosowane w diagnostyce i monitorowaniu aktywności choroby [*Bohr 2014*]. W wytycznych UGE z 2020 roku zwrócono uwagę, że w przypadku braku formalnie zatwierdzonej miary aktywności choroby, remisję kliniczną w MZJG należy oceniać według kryteriów Hjortswang'a (remisja kliniczna: średnio <3 stolce dziennie i średnio <1 wodnisty stolec dziennie w ciągu tygodnia) [*UGE 2020*].

W celu określenia jakości życia wykorzystuje się opracowany przez *Eypasch i wsp.* w 1995 roku kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego (GIQLI, ang. *Gastrointestinal Quality of Life Index*). Kwestionariusz wskazuje głównie wpływ występujących objawów ze strony przewodu pokarmowego na poziom jakości życia chorego w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Składa się on z 36 pytań zawartych w 5 domenach: 19 pytań poświęconych jest objawom chorobowym, 7 pytań dotyczy ogólnego stanu fizycznego chorego, 4 pytania dotyczą społecznego funkcjonowania, 5 pytań poświęconych jest emocjom chorego, jedno pytanie dotyczy wpływu leczenia zachowawczego na samopoczucie chorego. Kwestionariusz jest punktowany w 5-stopniowej skali Likerta. Wyniki można przedstawić jako ogólny wynik GIQLI oraz jako wynik wg 5 podskali kwestionariusza. Całkowita możliwa do zdobycia liczba punktów po wypełnieniu kwestionariusza wynosi 144. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia badanych chorych [*Chassany 2008*]. Pytania zawarte w kwestionariuszu GIQLI zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego GIQLI

Pytanie	Skala*				
	0	1	2	3	4
1. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani ból brzucha?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
2. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiło u Pana/Pani uczucie pełności w górnej części brzucha?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
3. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani wzdęcia (uczucie zbyt dużej ilości gazów w jamie brzusznej)?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
4. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z nadmiernym wydalaniem gazów?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
5. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z odbijaniem się?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
6. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z uczuciem przelewania się w brzuchu?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
7. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z częstym wypróżnianiem?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
8. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani przyjemność z jedzenia?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
9. W jakim stopniu ograniczył(a) Pan/Pani spożywanie żywności?	Znacząco	Bardzo	Średnio	Trochę	Wcale
10. Jak dobrze w ciągu ostatnich 2 tygodni radził(a) sobie Pan/Pani z codziennym stresem?	Bardzo słabo	Słabo	Średnio	Dobrze	Bardzo dobrze
11. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani smutek z powodu choroby?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
12. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani zdenerwowanie lub zaniepokojenie z powodu choroby?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy

Pytanie	Skala*				
	0	1	2	3	4
13. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani ogólne zadowolenie z życia?	Nigdy	Rzadko	Czasami	Często	Cały czas
14. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani frustrację z powodu choroby?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
15. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani zmęczenie?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
16. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni czuł(a) się Pan/Pani źle?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
17. Czy w ciągu ostatniego tygodnia obudził(a) się Pan/Pani w nocy?	Każdej nocy	5-6 nocy	3-4 noce	1-2 noce	Nigdy
18. Czy od momentu zachorowania odczuwa Pan/Pani niepokój związany ze zmianami w wyglądzie?	Znacząco	Umiarkowanie	Średnio	Trochę	Wcale
19. Czy odczuwa Pan/Pani utratę siły fizycznej z powodu choroby?	Znacząco	Umiarkowanie	Średnio	Trochę	Wcale
20. W jakim stopniu odczuwa Pan/Pani utratę wytrzymałości z powodu choroby?	Znacząco	Umiarkowanie	Średnio	Trochę	Wcale
21. W jakim stopniu czuje się Pan/Pani niesprawny(a) z powodu choroby?	Znacząco	Umiarkowanie	Średnio	Trochę	Wcale
22. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni nie był(a) Pan/Pani w stanie wykonywać codziennych czynności (szkoła, praca, gospodarstwo domowe)?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
23. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni nie był(a) Pan/Pani w stanie uczestniczyć w typowych formach spędzania wolnego czasu lub zajęciach rekreacyjnych?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
24. Jak bardzo w ciągu ostatnich 2 tygodni leczenie choroby było dla Pana/Pani problematyczne?	Znacznie	Bardzo	Średnio	Trochę	Wcale
25. W jakim stopniu Pana/Pani osobiste relacje z bliskimi osobami (rodziną lub przyjaciółmi) pogorszyły się z powodu choroby?	Znacząco	Bardzo	Średnio	Trochę	Wcale

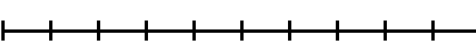
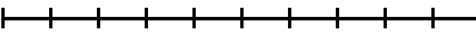
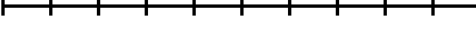
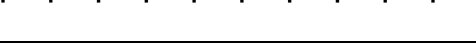
Pytanie	Skala*				
	0	1	2	3	4
26. W jakim stopniu Pana/Pani życie seksualne zostało zaburzone (ucierpiało) z powodu choroby?	Znacząco	Bardzo	Średnio	Troczę	Wcale
27. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z przesunięciem treści pokarmowej z żołądka do przełyku, bez odruchu wymiotnego (regurgitacja)?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
28. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni odczuwał(a) Pan/Pani zakłopotanie z powodu powolnego tempa jedzenia?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
29. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z polykaniem pożywienia?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
30. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z nagłymi wypróżnieniami?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
31. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z biegunką?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
32. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z zaparciami?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
33. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z nudnościami?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
34. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiła Pana/Pani krew w stolcu?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
35. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy ze zgasą?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy
36. Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni wystąpiły u Pana/Pani problemy z niekontrolowanym wypróżnianiem?	Cały czas	Często	Czasami	Rzadko	Nigdy

Opracowanie na podstawie *Eypasch 1995*

*Obliczenie wyniku: najbardziej pożądana opcja: 4 punkty, najmniej pożądana opcja: 0 punktów, wynik GIQLI: suma punktów

Jakość życia chorych można ponadto ocenić za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (SHS, ang. *Short Health Scale*). Kwestionariusz ten jest stosowany do oceny jakości życia chorych z zapalnymi chorobami jelit. Chorzy oceniają wpływ choroby odpowiadając na 4 pytania obejmujące cztery aspekty zdrowia (obciążenie chorobą, codzienne funkcjonowanie, obawy związane z chorobą, ogólne samopoczucie) na 10-centymetrowej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) [Miehlke 2018, Park 2017].

Tabela 3. Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem SHS

Pytanie	Skala
1. Jak poważne są objawy choroby?	Brak objawów  Bardzo poważne objawy
2. Czy problemy z jelitami przeszkadzają Panu/Pani w codziennym życiu?	Wcale  W bardzo dużym stopniu
3. Czy choroba przysparza Panu/Pani zmartwień?	Brak zmartwień  Ciągłe zmartwienie
4. Jakie jest Pana/Pani ogólne samopoczucie?	Bardzo dobre  Bardzo złe

Opracowanie na podstawie Park 2017

Większość przeprowadzonych badań skupia się na skuteczności terapii i ocenie jakości życia chorych. Sebastian i wsp. zwrócili uwagę, że w większości przypadków sugeruje się poprawę miar jakości życia, jednak żadne z badań nie zawiera analizy ekonomicznej. Dlatego też, w przyszłych badaniach prospektywnych należy dodatkowo uwzględnić ocenę bezpośrednich i pośrednich kosztów dla chorych i płatnika publicznego (ekonomiki zdrowia) [Sebastian 2019].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ remisja kliniczna (CR);
 - ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) wg kwestionariusza GIQLI/SHS;
 - ⊗ profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Badania epidemiologiczne wykazały wzrost zachorowalności i rozpowszechnienia MZJG, które w niektórych populacjach osiągnęły poziomy podobne do tych, co w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) [Miehlke 2019, Guagnozzi 2016]. Według wytycznych UEG z 2020 roku łączny ogólny wskaźnik zapadalności na MZJG szacuje się na 11,4 (95% CI: 9,2; 13,6) przypadków na 100 000 osobolat. Zapadalność na KZJG i LZJG waha się odpowiednio od 0,6 do 16,4 przypadków na 100 000 osobolat i od 0,6 do 16,0 przypadków na 100 000 osobolat [UEG 2020]. W Europie i Stanach Zjednoczonych roczna zapadalność na MZJG wynosi 1-25 na 100 000 osób [Szczeklik 2020]. Różnorodne czynniki mogą przyczyniać się do obserwowanych różnic czasowych i geograficznych w notowanej zapadalności na MZJG, najważniejsze z nich to: lepszy dostęp do kolonoskopii, zwiększona świadomość MZJG wśród gastroenterologów i patologów oraz zróżnicowana obecność poszczególnych czynników ryzyka [Miehlke 2019].

Średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 50-70 lat, ale u ok. 25% chorych MZJG rozpoznaje się przed 45 r.ż. Wśród osób diagnozowanych obserwowana jest wyraźna przewaga kobiet względem mężczyzn (3:1–9:1) [Szczeklik 2020]. Przyczyna większej zachorowalności na MZJG wśród płci żeńskiej do tej pory nie została wyjaśniona [Miehlke 2019, Tong 2015].

Szacuje się, że łączna ogólna chorobowość na MZJG wynosi 119 (95% CI: 73; 166) na 100 000 osób, w tym 50,1 na 100 000 osób dla KZJG i 61,7 na 100 000 osób dla LZJG. Dowody dotyczące chorobowości na MZJG zgromadzono z pięciu badań przeprowadzonych w Hiszpanii, Ameryce Północnej i Szwecji w których uzyskano szeroki zakres wynoszący od 47,5 do 219 przypadków na 100 000 osób [UEG 2020]. W wytycznych UEG 2020 wskazano, że wśród chorych z przewlekłą wodnistą biegunką bez wyraźnej przyczyny częstość MZJG wynosi 12,8% (95% CI: 10–16) [UEG 2020]. Brak jest danych dotyczących epidemiologii tej choroby w Polsce [Chreptowicz 2016, Szczeklik 2020].

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowalności na MZJG, co wynika nie tylko z lepszej diagnostyki, ale również z rzeczywistego wzrostu zachorowalności na tę jednostkę chorobową wynikającą m.in. z nagminnego stosowania leków prawdopodobnie sprzyjających rozwojowi choroby zapalnej jelit [Chreptowicz 2016, Szymańska 2014].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Wszystkie objawy choroby wiążą się ze znacznym obniżeniem jakości życia związanej ze zdrowiem, zredukowaniem wydajności pracy i wysokimi kosztami opieki zdrowotnej chorego [Stoicescu 2012]. Częstym objawem, zarówno w KZJG, jak i LZJG, jest zmęczenie, zgłaszane przez 50–60% chorych [Bohr 2014]. Dominującym objawem MZJG jest przewlekła wodnista, niekrwawa biegunka, zgłaszana przez 84%–100% chorych biorących udział w 22 badaniach, przy czym w jednej trzeciej przypadków początek choroby miał charakter ostry. Według danych z europejskiego rejestru w 43% przypadków biegunka utrzymuje się przez sześć miesięcy przed rozpoznaniem. Do częstych objawów towarzyszących należały pilna potrzeba wypróżnienia (55%), nocne wypróżnienia (35,3%) oraz nietrzymanie stolca (26,3%). W duńskim badaniu obejmującym 539 chorych, odnotowano średnio 6-7 wypróżnień dziennie. Rzadziej występujące dolegliwości to bóle brzucha, utrata masy ciała i wzdęcia. Szwedzkie badanie z 2004 roku obejmujące 199 chorych na LZJG wykazało medianę utraty masy ciała o 5 (4–8) kg [UEG 2020].

W badaniu kohortowym obejmującym 130 chorych na MZJG wykazano, że skumulowane prawdopodobieństwo hospitalizacji wśród chorych na MZJG wyniosło 7,7% (3,0%–12,2%) po 1 roku, 10,2% (4,8%–15,3%) po 5 latach i 14,7% (8,2%–20,8%) po 7 latach, przy czym nie zaobserwowano istotnej różnicy między KZJG a LZJG. We wszystkich przypadkach przyczyną hospitalizacji była biegunka, w tym z towarzyszącymi nocnymi wypróżnieniami (12%), hipokaliemią (32%), bólem brzucha (16%), krwawieniem z odbytu (8%), odwodnieniem (8%) i nietrzymaniem moczu (4%). Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 10 dni (zakres: 6; 14) [Loreau 2019]. Z kolei w retrospektywnym badaniu *Pannick 2013* analizowano lokalną częstość występowania MZJG oraz koszty biopsji. Biopsje we wskazaniu MZJG są konieczne w przypadku dużego odsetka kolonoskopii diagnostycznych, co wiąże się ze znacznymi kosztami (ok. 13 300 GBP rocznie). Należy zaznaczyć, że średnia liczba biopsji na chorego wyniosła 3,1. [Pannick 2013].

Chorzy z funkcjonalnymi zaburzeniami jelit, takimi jak zespół jelita drażliwego – głównie podtyp objawiający się biegunką lub biegunką funkcjonalną przejawiają podobne objawy i charakteryzują się zbliżonymi wynikami badań endoskopowych jakie obserwowane są u chorych z MZJG, w związku z czym oba zaburzenia mają znacząco negatywny wpływ na jakość życia chorych oraz wzrost kosztów ich opieki zdrowotnej [Guagnozzi 2016, Miehleke 2019].

Terapia oparta na zastosowaniu kortykosteroidów, dokładnie budezonidu, jest obecnie najbardziej skutecznym sposobem leczenia MZJG [Guagnozzi 2016]. Wytyczne ekspertów zalecają budezonid – miejscowo aktywny kortykosteroid o intensywnym metabolizmie pierwszego przejścia przez wątrobę i niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej – jako leczenie pierwszego rzutu w aktywnym mikroskopowym zapaleniu jelita grubego [Miehlke 2018].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje. W celu zaprezentowania aktualnych standardów postępowania w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego, analizę dokumentów ograniczono do tych, które zostały wydane nie wcześniej niż w 2011 roku.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
UEG	2020 [UEG 2020]	Diagnostyka i leczenie mikroskopowego zapalenia jelita grubego

¹ UEG, ang. *United European Gastroenterology* – Europejskie towarzystwo zajmujące się gastroenterologią; C&CUK, ang. *Crohn's & Colitis UK* – Organizacja charytatywna w Wielkiej Brytanii na rzecz choroby Crohna i WZJG; BSG, ang. *British Society of Gastroenterology* – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii; AGA, ang. *American Gastroenterological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; SMCG, ang. *Spanish Microscopic Colitis Group* – Hiszpańska Grupa ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego; EMCG, ang. *European Microscopic Colitis Group* – Europejska Grupa Mikroskopowego Zapalenia Jelita

C&CUK	2019 [C&CUK 2019]	Leczenie mikroskopowego zapalenia jelita grubego
BSG	2018 [BSG 2018]	Leczenie przewlekłej biegunki u dorosłych
AGA	2016 [AGA 2016]	Przybliżenie zagadnień związanych z diagnostyką i leczeniem mikroskopowego zapalenia jelita grubego
SMCG	2015 [SMCG 2015]	Przybliżenie aktualnej wiedzy na temat mikroskopowego zapalenia jelita grubego
EMCG	2012 [EMCG 2012]	Przybliżenie aktualnego stanu wiedzy, obecnych i przyszłych wyzwań związanych z leczeniem mikroskopowego zapalenia jelita grubego

Głównym celem leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego jest poprawa jakości życia związana z występowaniem objawów choroby, takich jak częste biegunki.

We wszystkich odnalezionych dokumentach jako terapia pierwszego rzutu, mająca na celu indukcję remisji klinicznej, **zalecany jest budezonid** (UEG 2020, C&CUK 2019, BSG 2018, AGA 2016, SMCG 2015, EMCG 2012). **W większości z analizowanych wytycznych zwracano uwagę na fakt, iż jest to najlepiej poznany i przebadany w badaniach klinicznych wariant leczenia MZJG.** Zastosowanie budezonidu w indukcji remisji rekomendowane jest w zarówno w KZJG, jak i w LZJG. Ponadto w wytycznych UEG opublikowanych w 2020 roku podkreślono, że **stosowanie budezonidu nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych**, ani zwiększonym ryzykiem złamań kości spowodowanych osteoporozą. W przypadku nawrotu choroby po odstawieniu leku, można ponownie zastosować budezonid. Wykazano również jego skuteczność w leczeniu podtrzymującym, zwłaszcza w przypadku KZJG (UEG 2020, BSG 2018).

Zgodnie z wytycznymi UEG 2020 nie zaleca się stosowania prednizolonu, ani innych leków z grupy kortykosteroidów. Natomiast w wytycznych AGA 2016 dopuszcza się stosowanie prednizolonu, jeżeli przyjmowanie budezonidu nie jest możliwe.

W grupie chorych z biegunką chologenną rozważyć można zastosowanie żywic jonowymiennych, w tym cholestyraminy (UEG 2020, C&CUK 2019, BSG 2018).

W przypadku ciężkiej postaci MZJG, po niepowodzeniu terapii budezonidem, zaleca się zastosowanie tiopuryn (azatiopryny lub merkaptopuryny) lub inhibitorów TNF- α (INF i ADA) (UEG 2020, C&CUK 2019, BSG 2018, AGA 2016, SMCG 2015, EMCG 2012). Dowody na ten temat są jednak ograniczone (AGA 2016, EMCG 2012). Skuteczna może również być terapia wedolizumabem, jednak dowody pochodzą z badań przeprowadzonych na małej próbie

chorych (UEG 2020, C&CUK 2019). Nie zaleca się natomiast stosowania u chorych na MZJG metotreksatu (UEG 2020, SMCG 2015, EMCG 2012).

Odnalezione wytyczne rekomendują przyjmowanie szerokiej gamy leków o działaniu przeciwbiegunkowym, ze szczególnym uwzględnieniem: mesalazyny, salicylanu bizmutu, loperamidu i oktreatydu. Według wytycznych UEG 2020 oraz SMCG 2015 nie zaleca się stosowania mesalazyny w indukcji remisji oraz nie ma badań dotyczące skuteczności jej stosowania w ramach leczenia podtrzymującego. Natomiast zgodnie z wytycznymi AGA 2016 leczenie mesalazyną można rozważyć u chorych z objawowym MZJG, u których leczenie budezonidem nie jest możliwe. Według dokumentu wydanego przez EMCG w 2012 roku, stosowanie mesalazyny w MZJG może przynieść korzyści, zwłaszcza, jeżeli terapia trwa około 6 miesięcy. Salicylan bizmutu rekomenduje się, jeżeli przyjmowanie budezonidu nie jest możliwe (AGA 2016) lub kiedy objawy MZJG pozostają łagodne, a leczenie budezonidem nie przyniosło zamierzonych korzyści (EMCG 2012). Ze względu na brak wystarczających dowodów jego zastosowanie nie jest rekomendowane w wytycznych UEG 2020. Biorąc pod uwagę udokumentowaną skuteczność loperamidu w leczeniu przewlekłych biegunek, można rozważyć zastosowanie go w łagodnej postaci choroby (UEG 2020, C&CUK 2019, SMCG 2015). Natomiast według dokumentu EMCG 2012 utrzymanie remisji klinicznej jest tym sposobem rzadko osiąganym, a wpływ rozważanego produktu leczniczego na łagodzenie zapalenia okrężnicy jest mało prawdopodobny. W wytycznych SMCG 2015 wspomniano, iż stosowanie oktreatydu może wpłynąć pozytywnie na chorych z ciężką wodnistą biegunką, jednakże nie istnieją wystarczające dowody potwierdzające jego skuteczność.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie zalecają stosowania *Boswellia serrata* jako powodu podawany jest brak udowodnionego efektu terapeutycznego, w stosunku do histologii i jakości życia (AGA 2016, EMCG 2012).

Zgodnie z wytycznymi nie zaleca się stosowania u chorych na MZJG jakichkolwiek probiotyków, w związku z tym, iż nie zaobserwowano skuteczności ich działania w rozważanym problemie zdrowotnym. W dokumentach wydanych przez UEG w 2020 roku oraz SMCG w 2015 roku jednoznacznie rekomenduje się, aby nie stosować antybiotykoterapii jako formy leczenia w MZJG.

W niektórych wytycznych podkreślono dodatkowo konieczność zaprzestania stosowania niektórych grup leków, w tym NLPZ, inhibitorów pompy protonowej oraz selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, po potwierdzeniu diagnozy MZJG. Według dokumentów BSG 2018 i AGA 2016 zaprzestanie przyjmowania wyżej wymienionych

produktów leczniczych, które potencjalnie zaostrzają przebieg choroby, może wiązać się z poprawą objawów chorego. W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego u wybranych chorych rozważyć można zabieg operacyjny jako terapię ostatniej szansy (UEG 2020, C&CUK 2019, EMCG 2012).

Budezonid finansowany jest w Polsce ze środków publicznych we wskazaniu pozarejestracyjnym MZJG. W wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego finansowana ze środków publicznych jest mesalazyna. Inne leki rekomendowane w leczeniu MZJG, mogą być finansowane ze środków publicznych w ramach wskazania „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL”.

Wytyczne zawarte w odnalezionych dokumentach wraz z analizą sposobu i poziomu finansowania (jeśli terapia jest finansowana) leków stosowanych w terapii MZJG przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
Leczenie farmakologiczne				
UEG 2020	Budezonid	<p>Zaleca się stosowanie budezonidu w postaci doustnej w indukcji remisji u chorych na KZJG [Siła dowodów – średnia; Poziom rekomendacji – silna pozytywna] oraz na LZJG [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna pozytywna].</p> <p>Budezonid stanowi skuteczne leczenie podtrzymujące u chorych na KZJG [Siła dowodów – średnia; Poziom rekomendacji – silna pozytywna]. Należy rozważyć zastosowanie budezonidu u chorych na LZJG [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – umiarkowana pozytywna].</p> <p>Stosowanie budezonidu w leczeniu chorych na MZJG nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – n/d]. U chorych leczonych budezonidem nie obserwuje się zwiększonego ryzyka złamań kości spowodowanych osteoporozą, chociaż jego długotrwałe stosowanie może wiązać się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – n/d].</p>	<p>Budezonid (Cortiment MMX[®]) [ChPL Cortiment MMX[®]] jest wskazany do stosowania w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego</p>	<p>Wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: indukcja remisji u dorosłych chorych z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające;</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt;</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, indukcja remisji u chorych pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywnej postacią</p>

² ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

³ finansowanie ze środków publicznych w Polsce określono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
C&CUK 2019		<p>Obecnie skutecznym sposobem leczenia chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią MZJG jest budezonid. U średnio 80% chorych budezonid prowadzi do złagodzenia objawów, przy czym cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Standardowa dawka wynosi 9 mg/dobę przez 6-8 tygodni.</p> <p>Jednak pomimo wysokiej skuteczności, u części chorych, po zaprzestaniu jego zastosowania następuje nawrót choroby. W takim przypadku można zastosować niższą dawkę i kontynuować leczenie do roku.</p>		<p>wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające, mikroskopowe zapalenie jelit</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p>
BSG 2018		<p>Budezonid w postaci preparatów o kontrolowanym uwalnianiu powoduje indukcję remisji obu postaci MZJG. Istnieją także wysokiej jakości dowody potwierdzające skuteczność budezonidu w utrzymaniu remisji w KZJG.</p>		
AGA 2016		<p>Dowody przemawiają za zastosowaniem budezonidu jako terapii pierwszego rzutu w celu indukcji remisji, a także, kiedy to możliwe, do stosowania go w charakterze leczenia podtrzymującego. Zaprzestanie stosowania budezonidu można rozważyć po 8 tygodniach leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ W przypadku chorych z objawowym MZJG, zalecane jest zastosowanie terapii budezonidem w celu indukcji remisji klinicznej zamiast braku jakiegokolwiek leczenia [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna]. ⊕ W przypadku chorych z objawowym MZJG zalecane jest zastosowanie terapii budezonidem, zamiast terapii mesalazyną, w celu indukcji remisji klinicznej [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna]. ⊕ W przypadku chorych z nawrotem objawów po zaprzestaniu stosowania terapii indukcyjnej MZJG, zalecane jest dalsze przyjmowanie budezonidu w celu podtrzymania remisji klinicznej [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna]. 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
SMCG 2015		<p>Przyjmowanie doustnego budezonidu jest zalecane w celu indukcji remisji klinicznej u chorych z MZJG.</p> <p>Przyjmowanie doustnego budezonidu jest zalecane w celu indukcji remisji klinicznej u chorych z KZJG [Siła dowodów – wysoka; Poziom rekomendacji – silna pozytywna].</p> <p>Doustny budezonid jest skuteczny w podtrzymaniu remisji u chorych z KZJG, którzy wcześniej odpowiedzieli na leczenie tym lekiem [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna pozytywna].</p> <p>Przyjmowanie doustnego budezonidu jest zalecane w celu indukcji remisji klinicznej u chorych z LZJG [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna pozytywna].</p>		
EMCG 2012		<p>U chorych z aktywnym MZJG w pierwszej linii leczenia należy zastosować budezonid w krótkim okresie.</p> <p>W przypadku nawrotu choroby po odstawieniu leku można rozpocząć ponowne przyjmowanie budezonidu jako leczenie przerywane lub ciągle z zastosowaniem małych dawek.</p>		
UEG 2020	Inne sterydy (np. prednizolon)	Nie zaleca się stosowania prednizolonu ani kortykosteroidów innych niż budezonid [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna negatywna].	<p>Prednizolon (Encortolon®) [ChPL Encortolon®] jest wskazany do stosowania w chorobach przewodu pokarmowego – w okresach zaostrzenia (długotrwałe leczenie jest niewskazane) – we wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy oraz chorobie Leśniowskiego-Crohna.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt;</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, autoimmunizacyjne zapalenie trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia</p>
BSG 2018		W leczeniu chorych na MZJG zastosowanie znajduje także prednizolon.		
AGA 2016		W przypadku chorych z objawowym MZJG, u których leczenie budezonidem nie jest możliwe, sugerowane jest zastosowanie prednizolonu (lub prednizonu) w celu indukcji remisji klinicznej zamiast braku jakiegokolwiek leczenia [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
				Poziom odpłatności: ryczałt; Brak finansowania w mikroskopowym zapaleniu jelit.
UEG 2020	Żywice jonowymienne	W przypadku chorych z biegunką chologenną zaleca się zastosowanie żywic jonowymiennych [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – umiarkowana pozytywna].	Cholestyramina (Vasosan®) [Info Vasosan®] jest wskazana do stosowania m.in. w hiperlipidemiach.	Cholestyramina nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.
C&CUK 2019		U chorych z problemami z wchłanianiem kwasu żółciowego lub nieodpowiadających na leczenie rozważyć można zastosowanie żywic jonowymiennych, w tym cholestyraminy, kolestypolu lub kolesewelamu.		
BSG 2018		W przypadku chorych z biegunką chologenną zastosowanie znajdują żywice jonowymienne.		
SMCG 2015		Zastosowanie cholestyraminy może być pomocne u chorych z MZJG, bez względu na fakt, czy zaobserwowano u nich jednocześnie zaburzenie wchłaniania kwasu żółciowego czy nie [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – słaba pozytywna].		
EMCG 2012		Badania retrospektywne wskazują na korzyść stosowania cholestyraminy w MZJG. W przypadku chorych z łagodnymi objawami można rozważyć stosowanie cholestyraminy, jednak niniejsze zalecenie nie jest oparte na dowodach. W przypadku chorych z łagodnymi objawami MZJG, którzy nie odpowiedzieli na leczenie budezonidem, można rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, takich jak cholestyramina.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
UEG 2020	Leki immunosupresyjne i inhibitory TNF- α	U wybranych chorych nieodpowiadających na budezonid w celu indukcji i podtrzymania remisji zaleca się zastosowanie tiopuryn, inhibitorów TNF- α lub wedolizumabu [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna pozytywna]. Metotreksat Nie zaleca się stosowania metotreksatu u chorych na MZJG.	<p>Merkaptopuryna (Mercaptopurinum VIS[®]) [ChPL <i>Mercaptopurinum VIS[®]</i>] jest wskazana do stosowania m.in. w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohna.</p> <p>Adalimumab (Humira[®]) [ChPL <i>Humira[®]</i>] jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>Azatiopryna (Azathioprine VIS[®]) [ChPL <i>Azathioprine VIS[®]</i>] jest wskazana do stosowania m.in. w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym oraz w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit.</p> <p>Infliksymab (Remsima[®]) [ChPL <i>Remsima[®]</i>] jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Crohna</p>	<p>Merkaptopuryna – wykaz leków refundowanych Finansowane wskazanie: choroba Leśniowskiego – Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Poziom odpłatności: ryczałt; (brak finansowania w mikroskopowym zapaleniu jelit). Finansowane wskazanie: Nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.</p> <p>Adalimumab jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach różnych programów lekowych, m.in. <i>Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50)</i>, poziom odpłatności: bezpłatnie. (brak finansowania w mikroskopowym zapaleniu jelit). Azatiopryna – wykaz leków refundowanych Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: ryczałt.</p>
C&CUK 2019		W przypadku niektórych chorych po niepowodzeniu terapii budezonidem skuteczne może być leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną. Istnieją dowody naukowe świadczące o skuteczności INF i ADA u chorych po niepowodzeniu leczenia budezonidem. Skuteczna może również być terapia wedolizumabem, jednak dowody pochodzą z badań przeprowadzonych na małej próbie chorych.		
BSG 2018		W przypadku chorych na MZJG odporne na działanie steroidów, zastosowanie znajdują leki immunosupresyjne.		
AGA 2016		Bardzo ograniczone dowody uzyskane na podstawie badań serii przypadków sugerują, że leki immunosupresyjne takie jak azatiopryna i inhibitory TNF- α mogą wpływać korzystnie na chorych z MZJG.		
SMCG 2015		Azatiopryna W przypadku chorych na MZJG ze steroidozależnością lub steroidoopornością zaleca się zastosowanie azatiopryny w celu indukcji remisji klinicznej [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – słaba pozytywna]. Inhibitory TNF-α Zastosowanie leków z grupy inhibitorów TNF- α (INF, ADA) w celu indukcji remisji klinicznej jest zalecane w populacji chorych z MZJG o ciężkim nasileniu, którzy nie		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
		<p>odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi, jako alternatywa przeprowadzenia kolektomii [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna pozytywna].</p> <p>Metotreksat</p> <p>Nie zaleca się stosowania metotreksatu w celu indukcji remisji klinicznej u chorych z MZJG [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna negatywna].</p>	<p>oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>Metotreksat (Methotrexat-Ebewe®) [ChPL Methotrexat-Ebewe®] jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu chorób autoimmunologicznych.</p>	<p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: nieswoiste zapalenie jelit, nefropatia IgA, zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL – z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc, ziarniniakowe choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie: nowotwory złośliwe.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
EMCG 2012		<p>Terapia immunosupresyjna może być rozważona u chorych z ciężką postacią MZJG, u których leczenie budezonidem nie przyniosło efektu. W takiej sytuacji zalecane jest przyjmowanie azatiopryny lub 6-merkaptopuryny w dawkach podobnych do dawek stosowanych w innych chorobach zapalnych jelit (jednak dowody na ten temat są ograniczone).</p> <p>Istnieją dowody sugerujące, iż terapia inhibitorami TNF-α może być skuteczna w leczeniu opornego MZJG. Dane te pozostają jednak ograniczone i niejednoznaczne, dlatego leczenie immunosupresantami lub lekami biologicznymi należy uznać za eksperymentalne.</p> <p>Metotreksat</p> <p>Potwierdzono, iż zastosowanie MTX w populacji chorych na KZJG, których nie leczono wcześniej budezonidem, okazało się skuteczne, jednak w przypadku populacji chorych z nietolerancją lub opornością w stosunku do budezonidu nie zaobserwowano jego skutecznego działania. Dane te pozostają ograniczone i niejednoznaczne, dlatego leczenie immunosupresantami należy uznać za eksperymentalne.</p>	<p>Infliksymab jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach różnych programów lekowych, m.in. <i>Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50)</i> oraz <i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i>, poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
				<p>(brak finansowania w mikroskopowym zapaleniu jelit).</p> <p>Metotreksat – wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc, w przypadkach innych niż kreślone w ChPI, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPI (Namaxir[®])</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>(brak finansowania w mikroskopowym zapaleniu jelit).</p> <p>Finansowane wskazanie: nowotwory złośliwe.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
AGA 2016	<i>Boswellia serrata</i>	W przypadku chorych z objawowym MZJG, nie zaleca się zastosowania <i>Boswellia serrata</i> w celu indukcji remisji klinicznej zamiast braku jakiegokolwiek leczenia [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].	<i>Boswellia serrata</i> [Info <i>Boswellia serrata</i>] jest wskazana do stosowania m.in. w leczeniu biegunek.	<i>Boswellia serrata</i> nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.
EMCG 2012		Nie wykazano skuteczności stosowania <i>Boswellia serrata</i> względem wyników odnoszących się do histologii oraz		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
		jakości życia, dlatego też jej przyjmowanie nie jest zalecane.		
UEG 2020	Leki o działaniu przeciwbiegunkowym	<p>Mesalazyna Nie zaleca się stosowania mesalazyny w celu indukcji remisji u chorych na MZJG. Nie ma badań dotyczących leczenia podtrzymującego [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna negatywna].</p> <p>Salicylan bizmutu Nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować zastosowanie salicylanu bizmutu w leczeniu chorych na MZJG [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – silna negatywna].</p> <p>Loperamid Nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować zastosowanie loperamidu w leczeniu chorych na MZJG [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – silna]. Zdaniem ekspertów, biorąc pod uwagę udokumentowaną skuteczność loperamidu w leczeniu przewlekłych biegunek, można rozważyć zastosowanie jej w łagodnej postaci choroby [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – silna pozytywna].</p>	<p>Difenoksyilat (Reasec®) [ChPL Reasec®] jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki różnego pochodzenia oraz zmniejszaniu ilości płynu kałowego po ileostomii i kolostomii.</p> <p>Loperamid (Loperamid WZF®) [ChPL Loperamid WZF®] jest wskazany do stosowania m.in. w objawowym leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki.</p> <p>Mesalazyna (Asamax®) [ChPL Asamax®] jest wskazana do stosowania w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, zarówno w fazie ostrej, jak i fazie remisji choroby oraz</p>	<p>Difenoksyilat nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Loperamid – wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 50%;</p> <p>Mesalazyna – wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
C&CUK 2019		<p>Loperamid W przypadku chorych z łagodną postacią MZJG, zastosowanie leków przeciwbiegunkowych takich jak loperamid może okazać się skuteczne. Leki te mogą również pomóc w złagodzeniu objawów do czasu aż inne leki zaczną działać.</p>	<p>Oktreotyd – wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: Akromegalia, leczenie objawów u chorych z hormonalnie</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
AGA 2016		<p>Mesalazyna W przypadku chorych z objawowym MZJG, u których leczenie budezonidem nie jest możliwe, zalecane jest zastosowanie terapii mesalazyną w celu indukcji remisji klinicznej zamiast braku jakiegokolwiek leczenia, [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p>W przypadku chorych z objawowym MZJG nie jest zalecane zastosowanie terapii skojarzonej cholestyraminy z mesalazyną względem monoterapii mesalazyną w celu indukcji remisji klinicznej [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p> <p>Salicylan bizmutu W przypadku chorych z objawowym MZJG, u których leczenie budezonidem nie jest możliwe, zalecane jest zastosowanie terapii salicylanem bizmutu w celu indukcji remisji klinicznej zamiast braku jakiegokolwiek leczenia [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].</p>	<p>choroby Crohna w obrębie okrężnicy, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby.</p> <p>Oktreotyd (Sandostatin[®]) [ChPL Sandostatin[®]] jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu objawów spowodowanych zaburzeniami hormonalnymi.</p> <p>Salicylan bizmutu [Info Salicylan bizmutu] jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy.</p> <p>Sulfasalazyna (Salazopyrin EN[®]) [ChPL Salazopyrin EN[®]] jest wskazana do stosowania m.in. w leczeniu chorób zapalnych jelit (np. wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Crohna).</p>	<p>czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnie: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma, leczenie chorych z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lubo nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL, objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
SMCG 2015		<p>Mesalazyna Przyjmowanie doustnej mesalazyny, w celu indukcji remisji klinicznej nie jest zalecane u chorych z KZJG [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – silna negatywna].</p> <p>Nie istnieją wystarczające dowody, aby móc zarekomendować przyjmowanie doustnej mesalazyny w celu indukcji remisji klinicznej u chorych z LZJG [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – słaba negatywna].</p> <p>Salicylan bizmutu W celu indukcji remisji klinicznej u chorych z MZJG rozważyć można zastosowanie salicylanu bizmutu [Siła</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
		<p>dowodów – niska; Poziom rekomendacji – słaba pozytywna].</p> <p>Loperamid</p> <p>W przypadku łagodnego MZJG zaleca się przyjmowanie loperamidu, jako że zmniejsza on częstość oddawania stolca i wpływa pozytywnie na nietrzymanie moczu, poprawiając w ten sposób jakość życia chorego związaną ze zdrowiem [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – słaba pozytywna].</p> <p>Oktreotyd</p> <p>Leczenie oktreotydem można zastosować w wybranych przypadkach, u chorych z brakiem odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, u których stwierdzono dodatkowo wtórną do KZJG ciężką wodnistą biegunkę [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – słaba pozytywna].</p>		<p>Salicylan bizmutu nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Sulfasalazyna – wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
EMCG 2012		<p>Mesalazyna</p> <p>Istnieją dane sugerujące, iż przyjmowanie mesalazyny w MZJG może przynosić korzyści (szczególnie, jeżeli jej stosowanie trwało około 6 miesięcy), jednak jej skuteczność pozostaje niejednoznaczna.</p> <p>Salicylan bizmutu</p> <p>W przypadku chorych z łagodnymi objawami MZJG, którzy nie odpowiedzieli na leczenie budezonidem, można rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, takich jak bizmut.</p> <p>Loperamid</p> <p>Leki przeciwbiegunkowe, w tym loperamid, są często stosowane w MZJG, jednak postępowanie takie oparte jest wyłącznie na doświadczeniach klinicznych, które sugerują korzyść z ich stosowania w odniesieniu do łagodzenia objawów u niektórych chorych. Jednakże utrzymanie remisji klinicznej jest w ten sposób rzadko osiąganym, a wpływ na łagodzenia zapalenia okrężnicy jest mało prawdopodobny.</p> <p>W przypadku chorych z łagodnymi objawami można rozważyć stosowanie leków przeciwbiegunkowych, jednak niniejsze zalecenie nie jest oparte na dowodach.</p>		<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
UEG 2020	Probiotyki	Nie zaleca się stosowania probiotyków [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna negatywna].	<p>Probiotyki (Trilac®) [ChPL Trilac®] jest wskazany do stosowania m.in. we wspomaganie pracy jelit i zapobieganiu bieguncie.</p>	<p>Probiotyki nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p>
AGA 2016		W przypadku chorych z objawowym MZJG, zastosowanie terapii probiotykami zamiast braku jakiegokolwiek leczenia w celu indukcji remisji klinicznej nie jest zalecane [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – warunkowa].		
SMCG 2015		Nie zaleca się stosowania u chorych na MZJG probiotyków, w celu indukcji remisji klinicznej [Siła dowodów – umiarkowana; Poziom rekomendacji – słaba negatywna].		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
EMCG 2012		Nie istnieją wiarygodne dane, które potwierdzałyby skuteczność stosowania probiotyków w leczeniu MZJG.		
UEG 2020		Nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować zastosowanie antybiotyków w leczeniu MZJG [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – silna negatywna].		<p>Cyklosporyna – wykaz leków refundowanych</p> <p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne:</p> <p>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia, anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia, nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia, aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, białaczka z dużych granulanych limfocytów, wybiórcza aplazja układu czerwonokrwinkowego, zespół aktywacji makrofagów, zespół hemofagocytowy, małopłytkowość oporna na leczenie, zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne, stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p>
SMCG 2015	Antybiotyki	Przyjmowanie antybiotyków w leczeniu MZJG nie jest zalecane [Siła dowodów – niska; Poziom rekomendacji – silna negatywna].	<p>Antybiotyki: np. cyklosporyna (Cyclaid®) [ChPL Cyclaid®] jest wskazana do stosowania m.in. w leczeniu łuszczycy, reumatoidalnego zapalenia stawów.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
Leki przeciwwskazane w MZJG				
C&CUK 2019	Leki zaostrzające objawy MZJG	Do leków zaostrzających objawy MZJG zalicza się: NLPZ, inhibitory pompy protonowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, aspiryny, akarbozę, ranitydynę, tiklopidynę i statyny.	n/d	n/d
BSG 2018	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Zaprzestanie przyjmowania NLPZ może wiązać się z poprawą doświadczanych przez chorego objawów MZJG.	NLPZ: np. diklofenak (DicloDuo®) [ChPL DicloDuo®] jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym.	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%
AGA 2016		W przypadku chorych z objawami MZJG opornymi na leczenie, należy unikać leków potencjalnie zaostrzających przebieg choroby, takich jak NLPZ.		
BSG 2018	Inhibitory pompy protonowej	Zaprzestanie przyjmowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może wiązać się z poprawą doświadczanych przez chorego objawów MZJG.	Inhibitory pompy protonowej: np.esomeprazol (Emanera®) [ChPL Emanera®] jest wskazany do stosowania w leczeniu m.in. wrzodów żołądka i nadżerek przełyku.	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 50%
AGA 2016		W przypadku chorych z objawami MZJG opornymi na leczenie, należy unikać leków potencjalnie zaostrzających przebieg choroby, takich jak inhibitory pompy protonowej.		
BSG 2018	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	Zaprzestanie przyjmowania leków takich jak sertralina może wiązać się z poprawą doświadczanych przez chorego objawów MZJG.	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny: sertralina (ApoSerta®) [ChPL ApoSerta®] jest wskazana do stosowania w leczeniu zaburzeń psychicznych.	Finansowane wskazanie: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Poziom odpłatności: 30%.
AGA 2016		W przypadku chorych z objawami MZJG opornymi na leczenie, należy unikać leków potencjalnie zaostrzających przebieg choroby, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.		
Leczenie chirurgiczne				
UEG 2020	Zabieg operacyjny	W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego u wybranych chorych rozważyć można zabieg operacyjny	Ileostomia i hemikolektomia	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ²	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ³
	Terapia	Populacja		
C&CUK 2019		jako terapię ostatniej szansy [Siła dowodów – bardzo niska; Poziom rekomendacji – umiarkowana pozytywna].	[Borycka-Kiciak 2014] wskazane są w przypadku ciężkiego, niepoddającego się intensywnemu leczeniu zachowawczemu, rzutu nieswoistych chorób zapalnych jelit.	Ileostomia – JGP⁴: F52, ileostomia inna (ICD-9 46.29); Hemikolektomia – JGP: F31, F52, hemikolektomia prawostronna (ICD-9 45.73), hemikolektomia lewostronna (ICD-9 45.75).
		Przeprowadzenie zabiegu operacyjnego rzadko jest konieczne, jednak można go rozważyć u chorych po niepowodzeniu innych opcji terapeutycznych.		
EMCG 2012		Leczenie chirurgiczne w MZJG należy traktować jako ostateczną metodę leczenia u chorych, u których stwierdzono oporność na wszystkie inne możliwe do zastosowania interwencje medyczne. Zarówno odwrócenie ileostomii, jak i częściowa kolektomia w poszczególnych przypadkach zakończyły się powodzeniem.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.*, *Rozporządzenia MZ z dnia 18 listopada 2015 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu świadczeń wysokospecjalistycznych oraz warunków ich realizacji*, strona <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>, strona <https://pharmindex.pl/index.php> [Obwieszczenie MZ, Rozporządzenie MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych, Rejestr Produktów Leczniczych]

UEG 2020 [Guyatt 2011]:

Siła dowodów:

W celu określenia jakości dowodów dokonano szczegółowego przeglądu dostępnych dowodów naukowych, a w przypadkach, w których było to możliwe wykonano metaanalizę. Przy określaniu jakości dowodów zastosowano metodologię GRADE. Siłę dowodów klasyfikowano do jednej z czterech możliwości: wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska. Jakość dowodów zostawała obniżona ze względu na ograniczenia w metodologii badania lub podczas jego przeprowadzania, niedokładność oszacowań, zmienność wyników, brak bezpośrednich wyników lub błąd publikacji. Jakość dowodów oceniano wyżej ze względu na bardzo dużą wielkość efektu, zależność dawka–odpowiedź, w przypadku wykazania przewagi interwencji, nawet gdy wszystkie wiarygodne zmienne zakłócające i możliwe błędy wpływają na obniżenie efektu terapii.

Poziom rekomendacji:

Silna pozytywna – zaleca się zastosowanie danej interwencji

⁴ finansowanie poszczególnych zabiegów chirurgicznych [Klasyfikacja ICD-9] określono w oparciu o dane z katalogu JGP [Katalog JGP]

Słaba pozytywna – prawdopodobnie należy zastosować daną interwencję

Silna negatywna – prawdopodobnie nie należy stosować danej interwencji

Słaba negatywna – nie zaleca się stosowania danej interwencji

AGA 2016:

Siła dowodów (według GRADE):

Wysoka – wysoka pewność, co do tego, iż prawdziwy efekt będzie zbliżony do oszacowanego efektu;

Umiarkowana – umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje prawdopodobieństwo, że będzie się on zasadniczo różny od oszacowanego efektu;

Niska – ograniczona pewność co do oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt może być zasadniczo różny od oszacowanego efektu;

Bardzo niska – bardzo mała pewność co do oszacowanego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie się zasadniczo różnił od oszacowanego efektu.

Poziomy rekomendacji (według GRADE):

Silna:

Dla chorego – większość chorych w tej sytuacji wybrałaby zalecany sposób działania, a tylko niewielka część nie zrobiłaby tego;

Dla klinicysty – większość chorych powinna zastosować zalecany sposób działania. Formalne pomoce decyzyjne prawdopodobnie nie będą potrzebne, aby pomóc w podjęciu decyzji zgodnej z możliwościami i preferencjami chorego;

Warunkowa:

Dla chorego – większość chorych w tej sytuacji wybrałaby zalecany sposób działania, ale wielu nie zrobiłoby tego;

Dla klinicysty – różne opcje leczenia będą odpowiednie dla poszczególnych chorych. Pomoce decyzyjne mogą być przydatne w podjęciu decyzji zgodnej z możliwościami i preferencjami poszczególnych chorych. Klinicyści powinni oczekiwać, że konieczne będzie spędzenie większej ilości czasu z chorymi, w celu podjęcia ostatecznej decyzji dotyczącej leczenia.

SMCG 2015:

Siła dowodów (według GRADE):

Wysoka – dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji

Umiarkowana – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie

Niska – dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie

Bardzo niska – jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne [Guyatt 2008].

Poziom rekomendacji (według GRADE):

Silna pozytywna – korzyści leczenia wyraźnie przewyższają ryzyko oraz zdecydowana większość dobrze poinformowanych osób podjęłaby tę samą decyzję.

Słaba pozytywna – większość dobrze poinformowanych osób podjęłaby tę samą decyzję, chociaż znaczna grupa osób nie wybrałaby tego leczenia, a korzyści i ryzyko płynące z podjętej decyzji są zrównoważone lub niepewne.

To samo rozumowanie odnosi się do rekomendacji określanych jako silna negatywne lub słabe negatywne.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

4. Interwencja – budezonid

Produkt leczniczy Cortiment MMX[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 stycznia 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Ferring GmbH. Cortiment

MMX[®] dostępny jest w postaci białej lub białawej, okrągłej, obustronnie wypukłej, powlekanej, odpornej na działanie soku żołądkowego tabletki o średnicy około 9,5 mm i grubości około 4,7 mm, z wytłoczonym napisem „MX9” po jednej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Cortiment MMX[®]

Kod ATC⁵	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego; kortykosteroidy działające miejscowo, kod ATC: A07EA06
Działanie leku	Dokładny mechanizm działania budezonidu w leczeniu WZJG i mikroskopowego zapalenia jelita grubego nie jest w pełni poznany. Zasadniczo budezonid hamuje wiele procesów związanych ze stanem zapalnym, w tym wytwarzanie cytokin, aktywację komórek biorących udział w procesie zapalnym oraz ekspresję białek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna i nabłonka. W dawkach odpowiadających klinicznie dawkom prednizolonu budezonid w znacząco mniejszym stopniu hamuje czynność osi podwzgórze – przysadka - nadnercza i ma mniejszy wpływ na wskaźniki stanu zapalnego. Dane z badań farmakologicznych i farmakokinetycznych wskazują, że mechanizm działania tabletek Cortiment MMX [®] opiera się na działaniu miejscowym w jelitach.
Zarejestrowane wskazanie	Indukcja remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie:</u> U dorosłych zalecana dawka dobową do indukcji remisji to jedna tabletkę 9 mg przyjmowana rano, przez okres do 8 tygodni. W przypadku konieczności przerwania leczenia korzystne może być stopniowe zmniejszanie dawki. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tabletek Cortiment MMX [®] u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży do czasu uzyskania dalszych danych. Nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki u chorych w podeszłym wieku. U chorych z zaburzeniem czynności nerek i wątroby należy zachować ostrożność podczas stosowania i kontrolowania leczenia produktem leczniczym Cortiment MMX [®] . <u>Sposób podania:</u> Jedną tabletkę Cortiment MMX [®] 9 mg przyjąć doustnie rano, z posiłkiem lub bez. Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Tabletek nie wolno łać, rozkruszać ani żuć, ponieważ ich otoczka ma zapewnić przedłużone uwalnianie.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępna w aptece po przepisaniu leku na receptę przez lekarza specjalistę.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Cortiment MMX [®] należy podawać z zachowaniem ostrożności u chorych z infekcjami, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, wrzodem trawiennym, jaskrą, zaćmą, wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, jaskry

⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>lub każdego innego stanu, w którym glikokortykosteroidy mogą wywierać niekorzystny wpływ.</p> <p>Leczenie tabletkami Cortiment MMX[®] powoduje mniejsze ogólnoustrojowe stężenie steroidów niż standardowa terapia doustnymi glikokortykosteroidami. Przejście z innej terapii steroidowej może prowadzić do wystąpienia objawów związanych ze zmianą ogólnoustrojowego stężenia steroidów.</p> <p>Stosowanie tabletek Cortiment MMX[®] może zmniejszać reakcję immunologiczną na szczepionki.</p> <p>Należy unikać równoczesnego podawania ketokonazolu i innych silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4. Jeśli nie jest to możliwe, okres między terapiami powinien być możliwie jak najdłuższy. Można również rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cortiment MMX[®].</p> <p>Nie należy stosować produktu leczniczego Cortiment MMX[®], jeśli u chorego występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.</p> <p>Cortiment MMX[®] zawiera laktozę jednowodną i nie powinien być przyjmowany przez chorych z rzadkimi dziedzicznymi chorobami, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p><u>Ciaża:</u></p> <p>Cortiment MMX[®] należy stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku, kiedy spodziewane korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią:</u></p> <p>Budezonid przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie danych dotyczących wziewnej postaci budezonidu oraz faktu, że budezonid wykazuje liniowe właściwości farmakokinetyczne w terapeutycznych odstępach dawkowania po podaniu wziewnym, doustnym i doodbytniczym terapeutycznych dawek budezonidu, oczekuje się, że narażenie karmionego piersią dziecka jest małe. Dane te uzasadniają nieprzerwane stosowanie budezonidu podawanego doustnie i doodbytniczo w czasie karmienia piersią.</p> <p><u>Płodność:</u></p> <p>Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment MMX[®] na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów po leczeniu budezonidem.</p> <p><u>Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Cortiment MMX[®] na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że sporadycznie może wystąpić zmęczenie lub zawroty głowy.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Cortiment MMX[®] do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Cortiment MMX[®] jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu pozarejestryjnym mikroskopowe zapalenie jelita grubego.</p>

Zródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Cortiment MMX[®]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania budezonidu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano również rekomendacji finansowych dla Cortimentu MMX^{®6} wydanych przez zagraniczne organizacje. Nie odnaleziono takich rekomendacji. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie zagranicznych organizacji.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁷ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które dotyczyły finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Budezonid	Opinia Rady Przejrzystości	[OPR 2018]
	Opinia Rady Przejrzystości	[OPR 2016]
	Opinia Rady Przejrzystości	[OPR 2015a]
Mesalazyna	Opinia Rady Przejrzystości	[OPR 2019]
	Opinia Rady Przejrzystości	[OPR 2017]
	Opinia Rady Przejrzystości	[OPR 2015b]

Łącznie odnaleziono 6 dokumentów wydanych przez AOTMiT, dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Wszystkie dokumenty dotyczące budezonidu zawierają pozytywne Opinie Rady Przejrzystości w zakresie finansowania we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego tj. m.in. MZJG. W odniesieniu do mesalazyny Rada Przejrzystości wydała dwie pozytywne opinie dotyczące jej finansowania we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL w latach 2015 i 2017. Natomiast w roku 2019, Rada Przejrzystości wydała negatywną opinię dotyczącą jej refundowania we wskazaniach pozarejestacyjnych.

⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

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

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Budezonid	Opinia Rady Przejrzystości, 2018	pozytywna	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego, chorzy na postać jelitową choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną <i>budesonidum</i> we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego tematu, tj. zastosowania budezonidu w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) oraz w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego.</p> <p>W trakcie przeszukiwania nie zidentyfikowano publikacji (bardziej aktualnych niż te zawarte w raporcie nr AOTMiT-BOR-434-18/2015) opisujących przeglądy systematyczne, badania kliniczne lub obserwacyjne, czy też serie lub opisy pojedynczych przypadków dotyczących ocenianej technologii medycznej. Nie zidentyfikowano też żadnych raportów HTA czy rekomendacji klinicznych na zadany temat.</p> <p>Zgodnie z wynikami badań retrospektywnych i opiniami ekspertów wskazanymi w analizie nr AOTMiT-BOR-434-18/2015 oraz dostępnymi rekomendacjami, leczenie immunosupresyjne jelitowej postaci GVHD należy rozpoczynać od podania budezonidu. Nie udowodniono wprawdzie skuteczności leku w ostrej postaci jelitowej GVHD w jedynym prospektywnym RCT z placebo, ale badanie to przerwano z powodu zbyt powolnej rekrutacji kolejnych chorych (<i>Schmelz 2014</i>). Skuteczność leku w przewlekłej postaci GVHD opisano w serii przypadków. Obecnie w GVHD nie ma skutecznej alternatywy dla budezonidu, o udokumentowanej skuteczności klinicznej.</p> <p>Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii, nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych, wymagających</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.</p> <p>Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest obecnie postępowaniem z wyboru, a efektywność tej technologii jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną, zarówno w odniesieniu do kolagenowego, jak i limfocytowego zapalenia jelit. Metaanalizy badań wykazały większą skuteczność budezonidu niż mesalazyny i prednizonu. Lek uznawany jest przez ekspertów za najskuteczniejszy w rozpatrywanym wskazaniu.</p>
	Opinia Rady Przejrzystości 2016	pozytywna	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego, chorzy na postać jelitową choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w zakresie leku Cortiment® (<i>budesonidum</i>) we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Zgodnie z wynikami badań retrospektywnych i opiniami ekspertów oraz dostępnymi rekomendacjami, leczenie immunosupresyjne jelitowej postaci GVHD należy rozpoczynać od podania budezonidu. Nie udowodniono wprawdzie skuteczności leku w ostrej postaci jelitowej GVHD w jedynym prospektywnym RCT z placebo, ale badanie to przerwano z powodu zbyt powolnej rekrutacji kolejnych chorych (<i>Schmelz 2014</i>). Skuteczność leku w przewlekłej postaci GVHD opisano w serii przypadków. Obecnie w GVHD nie ma skutecznej alternatywy dla budezonidu, o udokumentowanej skuteczności klinicznej.</p> <p>Ze względu na tryb wydawania niniejszej opinii, nie jest możliwe prawidłowe oszacowanie populacji chorych, wymagających stosowania ocenianej technologii, a tym samym jej kosztów z perspektywy płatnika publicznego.</p> <p>Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest obecnie postępowaniem z wyboru, a efektywność tej technologii jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych z</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				grupą kontrolną, zarówno w odniesieniu do kolagenowego, jak i limfocytowego zapalenia jelit. Metaanalizy badań wykazały większą skuteczność budezonidu niż mesalazyny i prednizonu. Lek uznawany jest przez ekspertów za najskuteczniejszy w rozpatrywanym wskazaniu.
	Opinia Rady Przejrzystości, 2015	pozytywna	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Entocort[®] (<i>budesonidum</i>), kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mikroskopowe zapalenie jelita.</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita jest postępowaniem z wyboru, a efektywność tej technologii jest potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Uznawana jest przez ekspertów jako najskuteczniejsza w praktyce klinicznej metoda leczenia w rozpatrywanym wskazaniu, pod warunkiem zachowania odpowiedniego schematu terapeutycznego. Badania randomizowane przeprowadzono niezależnie, zarówno w odniesieniu do kolagenowego, jak i limfocytowego zapalenia jelita.</p>
Mesalazyna	Opinia Rady Przejrzystości 2019	negatywna	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelit, chorzy na uchyłkową chorobę jelit	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną <i>mesalazinum</i> we wskazaniach pozarejestacyjnych: mikroskopowe zapalenie jelit, choroba uchyłkowa jelit.</p> <p>Stosowanie mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita jest od lat, w niektórych sytuacjach klinicznych, alternatywną terapią do budezonidu. Terapia budezonidem jest skuteczniejsza, ale nie zawsze możliwa do zastosowania. Opublikowane w 2018 roku wyniki badania randomizowanego III fazy (Miehleke), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu lub mesalazyny w porównaniu z placebo u chorych z czynnym limfocytowym zapaleniem jelita grubego wskazują, że budezonid jest skuteczny i bezpieczny w indukcji remisji klinicznej i histologicznej u chorych z limfocytowym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z placebo, natomiast mesalazyna nie była</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Opinia Rady Przejrzystości, 2017	pozytywna	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego, chorzy na uchyłkową chorobę jelit	<p>znacząco lepsza od placebo. W ostatnio publikowanych badaniach również podkreśla się niepewność co do korzyści i szkód wynikających z zastosowania mesalazyny również w skojarzeniu z innymi produktami. Podsumowując przedstawione argumenty należy zauważyć, że nie ma jednoznacznych dowodów na to, że mesalazyna może być przydatna w terapii tej grupy chorych.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną <i>mesalazinum</i>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Stosowanie mesalazyny w mikroskopowym zapaleniu jelita jest w niektórych sytuacjach klinicznych alternatywną terapią do budezonidu. Terapia budezonidem jest skuteczniejsza, ale nie zawsze możliwa do zastosowania.</p> <p>Zamiast mesalazyny można podawać sulfasalazynę, która jest jednak bardziej toksyczna i wymaga kontrolowania czynności szpiku.</p> <p>Zidentyfikowano badania kliniczne i retrospektywne wskazujące na możliwość podawania mesalazyny u chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita, jako terapia trzeciego rzutu, gdy inne metody leczenia okażą się nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania.</p> <p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (<i>American Gastroenterological Association AGA 2016</i>) wskazują, że podawanie mesalazyny zalecane jest warunkowo jako potencjalna druga linia leczenia u chorych, u których podanie budezonidu jest niemożliwe.</p> <p>Wytyczne Hiszpańskiej Grupy ds. Mikroskopowego Zapalenia Jelita Grubego (<i>Grupo Español de Colitis Microscopica- GECCM 2015</i>) zalecają tylko podawanie budezonidu, nie wymieniają mesalazyny.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p><i>European Microscopic Colitis Group</i> (2012) rekomenduje stosowanie mesalazyny w drugiej linii leczenia w chorych, którzy nie reagują na budezonid.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na jednym przeglądzie systematycznym (<i>Pardi 2016</i>) i 2 opisach przypadków (<i>Moeser 2015, Wada 2016</i>).</p> <p>W porównaniu z budezonidem mesalazyna okazała się mniej skuteczna w leczeniu kolagenowego zapalenia jelita grubego (ocena odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej) (<i>Miehlke 2014</i>). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie występowania działań niepożądanych.</p> <p>W porównaniu mesalazyny z beklometazonem w leczeniu zapalenia limfocytowego jelita grubego nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie odpowiedzi klinicznej i odpowiedzi histologicznej (<i>Latella 2010</i>). Nie stwierdzono działań niepożądanych w żadnej z badanych grup objętych badaniem klinicznym.</p> <p>W przeglądzie (<i>Nyhlin 2006</i>) wskazano, że mesalazyna jest powszechnie stosowana w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita. Odnalezione badania to głównie badania retrospektywne i badania kliniczne bez grupy kontrolnej. W badaniach retrospektywnych mesalazyna wykazywała skuteczność u 21-50% chorych z zapaleniem kolagenowym i zapaleniem limfocytowym.</p> <p>Powyższe dane potwierdzają, że mesalazyna nie stanowi leku pierwszego wyboru, ale może być przydatna jako dodatkowa opcja w niektórych sytuacjach klinicznych.</p>
	Opinia Rady Przejrzystości, 2015	pozytywna	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego, chorzy na uchyłkową chorobę jelit	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną <i>mesalazinum</i>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. mikroskopowe zapalenie jelita; uchyłkowa choroba jelit.</p> <p>Uzasadnienie:</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Stosowanie mesalazyny w przypadkach mikroskopowego zapalenia jelita jest traktowane jako alternatywna metoda terapeutyczna, choć mniej skuteczna od budezonidu. Skuteczność mesalazyny w tym wskazaniu potwierdzono w badaniach klinicznych i badaniach retrospektywnych.</p> <p>Zidentyfikowano również badania kliniczne i prospektywne uzasadniające podawanie mesalazyny w uchyłkowej chorobie jelit u chorych, u których nieskuteczne było postępowanie dietetyczne, stosowanie niewchłanialnego antybiotyku i/lub leków rozkurczowych, a także przeciwcholinergicznym.</p> <p>Wykazano, że ciężkość objawów choroby z tendencją do mikrokrawień, rytm wypróżnień i ryzyko nawrotu lub zaostrzenia się objawów chorobowych, zmniejsza się po zastosowaniu tej technologii. W dostępnych rekomendacjach opinie w tym zakresie są jednak podzielone. Rada w swoim stanowisku kierowała się pozytywną opinią krajowego eksperta.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (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 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 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.

Analiza treści wytycznych klinicznych wskazuje, że jedyną opcją terapeutyczną, dla której wykazano bezsprzeczną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu MZJG jest budezonid. W przypadku pozostałych opcji terapeutycznych zapisy wytycznych nie są już tak jednoznaczne i nawet jeśli stosowanie jakiejś opcji jest zalecane, to dowody kliniczne potwierdzające ich użyteczność najczęściej są ograniczone. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Polsce, budezonid jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu, w ramach wskazania pozarejestacyjnego, jednak w przypadku uzyskania przez lek rejestracji w analizowanym wskazaniu, nie będzie on mógł być dalej finansowany w ramach tej procedury. Tym samym podmiot odpowiedzialny w celu zapewnienia chorym w Polsce możliwości dostępu do najskuteczniejszej w tym wskazaniu opcji terapeutycznej, musi wystąpić z formalnym wnioskiem o jej finansowanie ze środków publicznych.

mesalazyna. Tym samym została ona wybrana jako komparator w niniejszej analizie.

Należy jednak zwrócić uwagę, że wybór komparatora w tej analizie jest podyktowany jedynie koniecznością spełnienia wymogów formalnych dla analiz HTA w Polsce. Zgodnie z oczekiwaniem klinicystów jak również organizacji reprezentujących pacjentów, budezonidu jest niezbędny dla zapewnienia chorym dostępu do jedynej skutecznej i rekomendowanej przez wytyczne kliniczne opcji terapeutycznej i decyzja o kontynuacji jego finansowania ze środków publicznych powinna być wyłącznie formalnością.

W związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS.19. jako dodatkowy komparator uwzględniono BSC.

5.1. Mesalazyna

Produkt leczniczy Asamax[®] (mesalazyna) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 kwietnia 2004 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Sp. z o.o. Produkt leczniczy Asamax[®] dostępny jest w postaci tabletek dojelitowych w dawkach: 250 i 500 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Asamax[®]

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach jelit, kod ATC: A07EC02</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Mechanizm działania</p> <p>Badania prowadzone nad mechanizmem działania salazosulfapirydyny, leku stosowanego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Crohna wykazały, że z substancji czynnej powstają w okrężnicy dwa metabolity: kwas 5-aminosalicylowy (mesalazyna) i sulfapirydyna. Zgodnie z wynikami najnowszych badań, terapeutyczny mechanizm działania salazosulfapirydyny opiera się na mechanizmie działania mesalazyny, jako jedyne biologicznie czynnego metabolitu, podczas gdy równocześnie powstająca sulfapirydyna najprawdopodobniej może być odpowiedzialna za większość działań niepożądanych występujących podczas leczenia salazosulfapirydyną. Prawdopodobnie mesalazyna wywiera bezpośrednie działanie przeciwzapalne na zmiany patologiczne w tkance śródmiąższowej jelita, tak więc regularne przyjmowanie zaleconej przez lekarza dawki może zatrzymać rozwój procesu chorobowego.</p> <p>Mesalazyna (z tabletek dojelitowych) jest uwalniana w końcowym odcinku jelita cienkiego i początkowym odcinku jelita grubego.</p>

<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Asamax[®] jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wrzodziejące zapalenie jelita grubego o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, zarówno w fazie ostrej, jak i fazie remisji choroby; ⊗ choroba Crohna w obrębie okrężnicy, zarówno w fazie ostrej, jak i w fazie remisji choroby.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dorośli</i></p> <p>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego:</p> <p>W fazie ostrych objawów: 2 do 4,5 g na dobę w trzech lub czterech podzielonych dawkach.</p> <p>W fazie remisji, w celu zapobiegania nawrotom choroby: co najmniej 2 g na dobę, w podzielonych dawkach.</p> <p>Choroba Crohna:</p> <p>W fazie ostrych objawów: maksymalnie 4,5 g na dobę w trzech lub czterech podzielonych dawkach.</p> <p>W fazie remisji, w celu zapobiegania nawrotom choroby: maksymalnie 3 g na dobę w trzech lub czterech podzielonych dawkach.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Istnieją ograniczone dane na temat stosowania mesalazyny u dzieci (wiek 6-18 lat).</p> <p>Dzieci w wieku 6 lat i starsze:</p> <p>W fazie ostrych objawów: dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zaczynając od dawek 30-50 mg/kg mc. na dobę w podzielonych dawkach. Maksymalna dawka wynosi: 75 mg/kg mc. na dobę w podzielonych dawkach. Całkowita dawka nie powinna być większa niż 4 g na dobę.</p> <p>W fazie remisji: dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zaczynając od dawek 15-30 mg/kg mc. na dobę w podzielonych dawkach. Maksymalna dawka wynosi: 75 mg/kg mc. na dobę w podzielonych dawkach. Całkowita dawka nie powinna być większa niż 2 g na dobę.</p> <p>Dzieciom o masie ciała do 40 kg zaleca się podawanie połowy dawki przeznaczonej dla dorosłych, a dzieciom o masie ciała większej niż 40 kg, dawkę taką jak u dorosłych.</p> <p>Pożądane działanie terapeutyczne leczenia mesalazyną może być osiągnięte jedynie wówczas, gdy zalecenia dawkowania są konsekwentnie i dokładnie przestrzegane.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Tabletki należy przyjmować po posiłku, popijając płynem, nie rozgryzając.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Przeciwwskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość na salicylany lub którąkolwiek substancję pomocniczą; ⊗ ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby. <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie lekarz prowadzący powinien zlecić wykonanie badań krwi (morfologia, parametry czynności wątroby takie jak AspAT i AlAT, stężenie kreatyniny w surowicy) oraz badania ogólnego moczu (testy paskowe). Zaleca się powtórzenie badań po 14 dniach od zakończenia leczenia, a następnie 2 do 3 razy w odstępach 4 tygodniowych. Jeżeli wyniki mieszczą się w normie kolejne badania należy przeprowadzać co 3 miesiące. W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów badania należy wykonać niezwłocznie.</p> <p>Rzadko zgłaszano powodowane przez mesalazynę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie zaburzenia składu krwi; ⊗ reakcje nadwrażliwości ze strony serca, powodujące działania niepożądane, takie jak: zapalenie mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia.

	<p>W razie podejrzewania lub wystąpienia takich działań niepożądanych należy przerwać leczenie.</p> <p>Podczas leczenia mesalazyną należy zachować ostrożność i poddawać kontroli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorych z zaburzeniami czynności wątroby; ⊕ chorych z chorobami płuc, szczególnie z astmą oskrzelową; ⊕ chorych, u których stwierdzono występowanie działań niepożądanych po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających sulfasalazynę. <p>Mesalazyny nie należy stosować u osób z zaburzeniami czynności nerek. Jeżeli czynność nerek pogorszy się podczas leczenia, należy rozważyć wystąpienie toksycznego działania mesalazyny na nerki.</p> <p>Jeśli po zastosowaniu mesalazyny wystąpią ostre objawy nietolerancji, takie jak: skurcze żołądka i jelit, ostry ból brzucha, gorączka, silny ból głowy i wysypka należy natychmiast przerwać leczenie.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p> <p>U chorych, którzy jednocześnie stosują azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub tioguaninę należy wziąć pod uwagę możliwość nasilenia mielosupresyjnego działania azatiopryny, 6-merkaptopuryny lub tioguaniny.</p> <p>Istnieją ograniczone dowody, że mesalazyna może zmniejszać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny.</p> <p>Wpływ na płodność ciężę i laktację</p> <p>Mesalazynę należy stosować podczas ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści ze stosowania przeważają nad spodziewanym ryzykiem.</p> <p>Mesalazynę należy stosować w okresie karmienia piersią jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści ze stosowania przeważają nad spodziewanym ryzykiem. Jeżeli u dziecka karmionego piersią wystąpi biegunka należy przerwać karmienie piersią.</p> <p>Bardzo rzadko zgłaszano odwracalną oligospermie związaną z zastosowaniem mesalazyny. Brak danych na temat wpływu mesalazyny na płodność u kobiet.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>Nie obserwowano wpływu mesalazyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Nie podano działań niepożądanych, które występują bardzo często w czasie leczenia mesalazyną.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Mesalazyna jest refundowana w zakresie wskazań rejestracyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ choroba Leśniowskiego-Crohna; ⊕ wrzodziejące zapalenie jelita grubego; <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Asamax[®] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. [Obwieszczenie MZ]

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

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).

W ramach analizy klinicznej dla leku Cortiment MMX[®] w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie (częstość występowania remisji klinicznej, czas do osiągnięcia remisji klinicznej, zmiana w nasileniu objawów MZJG, częstość występowania nawrotu choroby);
- ⊕ jakość życia związana z chorobą (częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

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.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest

wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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 skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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 [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

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

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

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.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

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

Tabela 8.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego (MZJG)	Nie zgodna z powyższymi kryteriami włączenia.
Interwencja	Budezonid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cortiment MMX®</i> w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 9 mg raz na dobę	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ⁸	Mesalazyna w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie; ⊕ jakość życia; ⊕ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	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		
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, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	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 lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

⁸ w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4230.7.2021.MKS.19 z dnia 8 kwietnia 2021 r. jako dodatkowy komparator uwzględniono BSC. Kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny 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 Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

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: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁰ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla budezonidu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

- ⊕ randomizowane badania kliniczne [Miehlke 2014, Miehlke 2018].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

¹⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

W dniu 23.04.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.7.2021.MKS.19. W ramach uzupełnienia do AKL dodano wyniki dla BSC, definiowanego jako PLC.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Cortiment MMX® (budezonid) w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Cortiment MMX® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenie MZ 2012].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych zostanie wykonany model od podstaw (model wykonany *de novo*). W modelu uwzględnione zostaną dane kosztowe oraz komparatory zgodne z warunkami polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (liczba lat życia skorygowana jego jakością), 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).

8.3. 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 leku Cortiment MMX[®] (budezonid) w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację aktualną na dzień początku horyzontu czasowego analizy, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie będzie refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (1 maja 2021 roku kończy się decyzja refundacyjna we wskazaniu *off label* – MZJ dla leku Cortiment MMX). W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych 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 ze środków publicznych leku Cortiment MMX[®] w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



-	-				-			
	-		-		-		-	
	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	.	.	.	-	.	-
-	-	-	-	-	.	-	.	-
-	-	-	.	.	.	-	.	-

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]			









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

Tabela 23.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
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 3
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 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Definicja klinicznej aktywności MZJG wg kryteriów Hjortswang'a.....	18
Tabela 2. Kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego GIQLI.....	19
Tabela 3. Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem SHS.....	22
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	29
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Cortiment MMX [®]	45
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	49
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Asamax [®]	56
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	62
	69
	70
	71
	72
	73
	74
	75
	76

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	77
[Redacted]	
[Redacted]	78
[Redacted]	
[Redacted]	79
[Redacted]	
[Redacted]	80
[Redacted]	
[Redacted]	82
[Redacted]	
[Redacted]	83

Tabela 23. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*86

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Bohr 2014	Bohr J., Wickbom A., Hegedus A. i in., <i>Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives</i> , Clinical and Experimental Gastroenterology, 2014, 7: 273-284
Borycka-Kiciak 2014	Borycka-Kiciak K., Janaszek Ł., Tarnowski W., <i>Operacje ze wskazań pilnych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit</i> , Postępy Nauk Medycznych 2014, 8: s. 569-573, http://www.czytelniamedyczna.pl/4867,operacje-ze-wskazan-pilnych-w-nieswoistych-chorobach-zapalnych-jelit.html
Capurso 2011	Capurso G., Marignani M., Attili F. i in., <i>Lansoprazole-induced microscopic colitis: An increasing problem? Results of a prospective case-series and systematic review of the literature</i> , Digestive and Liver Disease 2011, 43: 380-385
Chang 2005	Chang F., Deere H., Vu C., <i>Atypical Forms of Microscopic Colitis: Morphological Features and Review of the Literature</i> , Adv Anat Pathol, 2005, Volume 12, Number 4
Chassany 2008	Chassany O., Holtmann G., Malagelada J. i in., <i>Systematic review: health-related quality of life (HRQOL) questionnaires in gastro-oesophageal reflux disease</i> , Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:1053–1070
ChPL ApoSerta [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego ApoSerta [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/48_ApoSerta_tabl_powl_100mg_21738.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Asamax [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Asamax [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Asamax_250_tabl_dojeit_250mg.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Azathioprine VIS [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL CortimentMMX [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment MMX [®] , https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=32921-c (data dostępu: 19.11.2020)
ChPL Cyclaid [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Cyclaid_kaps_mk_25_mg_16878.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL DicloDuo [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego DicloDuo [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_DicloDuo_kaps_o_zmod_uwaln_75_mg.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Emanera [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Emanera [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Emanera_kaps_doj_tw_20_mg_16796.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Encortolon [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Humira [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Loperamid WZF [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Loperamid_WZF_tabl_2mg.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Mercaptopurinum VIS [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Mercaptopurinum_VIS_tabl_50mg.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Methotrexat-Ebewe [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Methotrexat_Ebewe_tabl_10_mg_4539.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Reasec [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reasec [®] , https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc91657/reasec-dokument.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Remsima [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Salazopyrin EN [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojeit_500mg.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Sandostatin [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Sandostatin_roztw_do_wstrzyk_do_inf_100_mcg_ml.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Trilac [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trilac [®] , https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc92765/trilac-dokument.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
Chreptowicz 2016	Chreptowicz A., <i>Rośnie liczba osób z rozpoznaniem mikroskopowego zapalenia jelit – co nowego w leczeniu?</i> , Gastroenterologia Kliniczna 2016, 8 (3): 107-112
Chruścielewska-Kiliszek 2009	Chruścielewska-Kiliszek M., <i>Mikroskopowe zapalenie jelita grubego – dwie choroby czy jedna?</i> , Postępy Nauk Medycznych 2009, 2: 118-122
Eypasch 1995	Eypasch E., Williams J.I., Wood-Dauphinee S. i in., <i>Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument</i> , British Journal of Surgery 1995; 82:216-222
Fernández-Bañares 2013	Fernández-Bañares F., de Sousa M.R., Salas A. i in. <i>Impact of Current Smoking on the Clinical Course of Microscopic Colitis</i> , Inflamm Bowel Dis 2013, 19: 1470-1476
Guagnozzi 2016	Guagnozzi D., Arias A., Lucendo A.J., <i>Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders</i> , Aliment Pharmacol Ther 2016 43: 851-862
Guyatt 2008	Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. i in., <i>GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations</i> , BMJ 2008, 336 (7650): 924-6
Guyatt 2011	Guyatt G.H., Oxman A.D., Sultan S. i in., <i>GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence</i> , J Clin Epidemiol 2011, 64 (12): 1311-6
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 10.11.2020)
Hjortswang 2009	Hjortswang H., Tysk C., Bohr J. i in., <i>Defining Clinical Criteria for Clinical Remission and Disease Activity in Collagenous Colitis</i> , Inflamm Bowel Dis. 2009; 15(12):1875-1881
Info Boswellia serrata	Informacje dotyczące boscwellia serrata, https://www.medonet.pl/zdrowie/boswellia-serrata---preparaty--dawkowanie--dzialanie,artykul,1730231.html (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Info Salicylan bizmutu	Informacje dotyczące salicylanu bizmutu, https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4951 (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Info Vasosan [®]	Informacje dotyczące produktu leczniczego Vasosan [®] , https://www.doz.pl/leki/p560-Vasosan (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Jaruvongvanich 2018	Jaruvongvanich V., Poonsombudlert K., Ungprasert P., <i>Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , Inflammatory Bowel Diseases 2019, 25 (4): 672-678

Referencja	Opis bibliograficzny
Kamp 2016	Kamp E.J.C.A., Kane J.S., Ford A.C., <i>Irritable Bowel Syndrome and Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016, 14: 659-668
Katalog JGP	Encyklopedia grup JGP, http://sga.waw.pl/WikiJGP/jgp//proc//diag//version//?tab=jgp (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Klasyfikacja ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych, http://www.icd9.pl/ (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Loreau 2019	Loreau J., Duricova D., Gower-Rousseau C. i in., <i>Long-Term Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Cohort</i> , Clinical and Translational Gastroenterology 2019; 10:e0007
Miehlke 2009	Miehlke S., Madisch A., Karimi D. i in., <i>Budesonide Is Effective in Treating Lymphocytic Colitis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study</i> , Gastroenterology 2009, 136: 2092–2100
Miehlke 2014	Miehlke S., Madisch A., Kupcinskas L. i in., <i>Budesonide Is More Effective Than Mesalamine or Placebo in Short-term Treatment of Collagenous Colitis</i> , Gastroenterology 2014; 146:1222–1230
Miehlke 2018	Miehlke S., Aust D., Mihaly E. i in., <i>Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis</i> , Gastroenterology 2018; 155:1795–1804
Miehlke 2019	Miehlke S., Verhaegh B., Tontini G.E. i in., <i>Microscopic colitis: pathophysiology and clinical Management</i> , Lancet Gastroenterol Hepatol 2019, 4: 305-14
Münch 2014	Münch A., Bohr J., Miehlke S., <i>Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial</i> , Gut 2016, 65: 47-56.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
O'Toole 2016	O'Toole A., <i>Optimal management of collagenous colitis: a review</i> , Clinical and Experimental Gastroenterology 2016; 9:31–39
Pannick 2013	Pannick S., Chaggar S., Dehn Lunn A. i in., <i>PTH-052 Microscopic Colitis Is Expensive To Diagnose: An Analysis Of The Utility Of Random Colonic Biopsies</i> , Gut 2013; 62:A232
Pardi 2016	Pardi D.S., <i>Diagnosis and Management of Microscopic Colitis</i> , Am J Gastroenterol 2017, 112: 78-85
Park 2017	Park S.-K., Ko B.M., Goong H.J. i in., <i>Short health scale: A valid measure of health-related quality of life in Korean-speaking patients with inflammatory bowel disease</i> , World J Gastroenterol 2017; 23(19):3530-3537
Rasmussen 2012	Rasmussen M.A., Munck L.K., <i>Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease - microscopic colitis?</i> , Aliment Pharmacol Ther 2012, 36: 79-90
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
Sebastian 2019	Sebastian S., Wilhelm A., Jessica L. i in., <i>Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis</i> , European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2019 ; 31(8):919-927
Shor 2019	Shor J., Churrango G., Hosseini N. i in., <i>Management of microscopic colitis: challenges and Solutions</i> , Clinical and Experimental Gastroenterology 2019, 12: 111-120

Referencja	Opis bibliograficzny
Sonnenberg 2013	Sonnenberg A., Genta R.M. <i>Lymphocytic and Collagenous Colitis: Epidemiologic Differences and Similarities</i> , Dig Dis Sci 2013, 58: 2970-2975
Stoicescu 2012	Stoicescu A., Becheanu G., Dumbrava M. i in., <i>Microscopic Colitis – A Missed Diagnosis in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome</i> , A Journal of Clinical Medicine 2012, Volume 7, No.1
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, <i>Podręcznik Chorób Wewnętrznych</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Szczeklik 2020	Reguła J., Interna Szczeklika, <i>Mikroskopowe zapalenie jelita grubego</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Szymańska 2014	Szymańska E., Kierkuś J., <i>Czy mikroskopowe zapalenie jelita grubego należy do nieswoistych chorób zapalnych jelit?</i> , Gastroenterologia Kliniczna 2014, 6 (3): 111-114
Tong 2015	Tong J., Zheng Q., Zhang Ch. i in., <i>Incidence, Prevalence, and Temporal Trends of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Am J Gastroenterol 2015, 110: 265–276
UGE 2020	Miehlke S., Guagnozzi D., Zabana Y. i in., <i>European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations</i> , United European Gastroenterology Journal 2020; 0(0) 1–28
Ustawa 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
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AGA 2016	Nguyen G.C., Smalley W.E., Vege S.S. i in., we współpracy z Komitetem ds. Wytycznych Klinicznych, <i>American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis</i> , Gastroenterology 2016, 150: 242–246
BSG 2018	Arasaratnam R.P., Brown S., Forbes A. i in., <i>Guidelines for the investigation of chronic diarrhea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition</i> , Gut 2018, 67: 1380–1399
C&CUK 2019	Crohn's & Colitis UK Information sheet, <i>Microscopic colitis</i> . Edition 5, Crohn's and Colitis UK 2019, www.crohnsandcolitis.org.uk (data dostępu: 5.10.2020 r.)
EMCG 2012	Münch A., Aust D., Bohr J. i in. dla EMCG, <i>Microscopic colitis: Current status, present and future challenges. Statements of the European Microscopic Colitis Group</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2012, 6: 932–945
ORP 2015a	Opinia Rady Przejrzystości nr 3/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Entocort (budesonidum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 2015b	Opinia Rady Przejrzystości nr 4/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mesalazinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją w zakresie leku Cortiment (budesonidum), we wskazaniach: postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, mikroskopowe zapalenie jelit
ORP 2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mesalazinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej budesonidum we wskazaniach pozarejestacyjnych
ORP 2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 402/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku w sprawie substancji czynnej mesalazinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Referencja	Opis bibliograficzny
SMCG 2015	Fernández-Bañares F., Casanova M.J., Arguedas Y. i in. i w imieniu SMCG, <i>Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group</i> , Aliment Pharmacol Ther 2016, 43: 400–426
Skrzydło-Radomańska 2006	Skrzydło-Radomańska B., Radwan P., <i>Mikroskopowe zapalenie jelita grubego – problem, o którym należy pamiętać</i> , Przegląd Gastroenterologiczny 2006: 1 (2): 74–78
UEG 2020	Miehke S., Guagnozzi D., Zabana Y. i in., <i>European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations</i> , United European Gastroenterology Journal 0 (0): 1–28