



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2.

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 16.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

16 listopada 2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.50.2021.AW.8 z dnia 4 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 czerwca 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.....	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę.....	14
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	24
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	24
3.5.2. Rokowanie i powikłania	25
3.5.3. Monitorowanie postępów leczenia.....	26
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	29
3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce	62
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	63
4. Interwencja – wedolizumab.....	66

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania.....	69
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	69
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	74
5. Komparatory	78
5.1. Wedolizumab w postaci dożylniej.....	79
6. Efekty zdrowotne.....	81
7. Rodzaj i jakość dowodów	88
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	89
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	92
8. Spis tabel	93
9. Bibliografia.....	94

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AI	ang. <i>Activity Index</i> – skala aktywności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASUC	ang. <i>acute severe ulcerative colitis</i> – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZA	azatiopryna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
CsA	cyklosporyna
DAI	ang. <i>Disease Activity index</i> – skala aktywności choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5 Dimension</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
EQ-VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
FNCCG	ang. <i>French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis</i> – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GDG	ang. <i>Guideline Development Group</i> – grupa ds. rozwoju wytycznych
GETECCU	hiszp. <i>Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa</i> – hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
GOL	golimumab

Skrót	Rozwinięcie
GRKK	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HMMC	ang. <i>Hertfordshire Medicines Management Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IgG1, IgG2	immunoglobulina G1, immunoglobulina G2
IgM	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina M
INF	infliksymb
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – najmniejsza istotna różnica
MKCIPZ	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killers</i> – grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoxyczości
OB	odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i> – ocena stanu chorego przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMAPC	ang. <i>Pan Mersey Area Prescribing Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> – pediatryczna skala oceny aktywności choroby
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RHI	ang. <i>The Robarts Histopathology Index</i> – wskaźnika histopatologii Robarts
RSS	ang. <i>risk shared scheme</i> – instrument podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice

Skrót	Rozwinięcie
SBC	<i>Sociedade Brasileira de Coloproctologia</i> – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
Th	ang. <i>T helper cells</i> – limfocyt Th
Th1, Th2	limfocyt Th1, limfocyt Th2
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TORONTO	ang. <i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</i> – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne
Ts	ang. <i>regulatory T cells</i> – limfocyty T regulatorowe (supresorowe)
UCDAI	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> – skala aktywności WZJG
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WED	wedolizumab
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – światowa organizacja gastroenterologiczna
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach 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):

<p>POPULACJA</p>	<p>Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.55</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.55</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego¹, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub • nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub • z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Wedolizumab podawany podskórnie (WED s.c.) jako leczenie podtrzymujące, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych (i.v.), w dawce 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie.</p> <p>Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnych, a następnie podawać co 2 tygodnie.²</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Leczenie wedolizumabem (w infuzji dożylnych) jest obecnie finansowane w ramach <i>Programu lekowego B.55</i>. Niniejszy wniosek dotyczy uwzględnienia podskórnej drogi podania leku w ramach istniejącego programu lekowego.</p> <p>Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy leczeni wedolizumabem w ramach obowiązującego programu lekowego.</p> <p>W <i>Programie lekowym B.55</i> finansowany jest również infliksymab i tofacytynib. Niemniej jednak nie stanowią one odpowiedniego komparatora dla WED stosowanego podskórnie ponieważ zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio® schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylnych leku w indukcji remisji, a następnie podanie podskórne w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym w warunkach praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył kontynuacji terapii wedolizumabem w postaci dożylnych lub jej zmiany na postać podskórną.</p>


¹ Opis populacji uwzględnia proponowane zmiany w ramach *Programu Lekowego B.55*. Zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym do leczenia wedolizumabem kwalifikują się chorzy z WZJG o nasileniu ciężkim (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r.).

² Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.

	<p>Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki w tym wskazaniu uznano, iż potencjalnym komparatorem dla wedolizumabu stosowanego podskórnie jest wedolizumab stosowany dożylnie.</p>
	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym (WED i.v.) w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące). <small>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</small></p>
<p>NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA</p>	<p><i>Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (PBAC)</i> stanowiący niezależny organ powołany przez rząd australijski w dokumencie wydanym w 2020 roku dotyczącym oceny produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej wskazał na istnienie potrzeby dostępu do skutecznych terapii w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Eksperti PBAC uznali, że dostępność wedolizumabu w postaci podskórnej zapewniłaby dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję leczenia podtrzymującego. Co więcej, Australijska Organizacja ds. Choroby Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (<i>Crohn's and Colitis Australia</i>) wyraziła zdecydowane poparcie dla umieszczenia w wykazie leków refundowanych wedolizumabu w postaci podskórnej do samodzielnego wstrzykiwania, ponieważ oprócz wskazanych przez klinicystów licznych korzyści wynikających z leczenia WED s.c. m.in. wygody dla chorego i zmniejszenia kosztów terapii związanych ze zmniejszonymi wymaganiami dotyczącymi infuzji w szpitalu, chorzy będą mogli uniknąć nieobecności w pracy i podróży związanych z infuzjami w placówce medycznej. Opinia PPAC znajduje również odzwierciedlenie w innych pozytywnych rekomendacjach dla WED s.c. wydanych przez CADTH, HAS, SMC.</p> <p>Europejska Agencja Leków również wskazała na zalety związane ze stosowaniem leku w postaci podskórnej. Podkreślono, że leczenie farmakologiczne z podskórną drogą podania zapewnia wygodę chorym, lekarzom i opiekunom, eliminując czas, logistykę i obciążenie, związane z infuzją leku [EMA 2020]. Dla systemu ochrony zdrowia możliwość podawania leków podskórnie stanowi znacznie mniejsze obciążenie zasobów ludzkich. Zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Entyvio®</i> chory powinien być obserwowany cały czas podczas infuzji, co wymaga uwagi personelu medycznego. W związku z powyższym przy podaniu podskórnym zaangażowanie zasobów ludzkich jest zdecydowanie mniejsze.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA³</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)⁴. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).

³ Ze względu na fakt, że WED s.c. jest stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym do analizy włączano jedynie badania, w których przedstawiono wyniki dla leczenia podtrzymującego.

⁴ Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

- 
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
 - Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
 - Publikacje pełnotekstowe⁵.
 - Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
 - Publikacje w językach: polskim i angielskim.

⁵ Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Entyvio® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α). [ChPL Entyvio®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) stosowanego u dorosłych chorych z WZJG spełniających kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach *Programu Lekowego B.55* (kryterium kwalifikacji stanowi umiarkowana do ciężkiej postać choroby⁶ oraz niepowodzenie leczenia standardowego). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Entyvio®.

Proponowany *Program Lekowy B.55* zakłada również nielimitowany czas leczenia wedolizumabem, łączny czas leczenia ma być bowiem zależy od decyzji lekarza.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego zalicza się do tzw. nieswoistych chorób zapalnych jelit, do których należy także choroba Leśniowskiego-Crohna o podobnych objawach i przebiegu. W przebiegu WZJG proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego. Choroba ta jest przewlekła, a przebieg charakteryzuje się zazwyczaj naprzemiennymi okresami remisji przerywanymi nawrotami objawów [Mokrowiecka 2014].

W 2005 roku podczas Światowego Kongresu Gastroenterologicznego w Montrealu przedstawiono klasyfikację WZJG uwzględniającą zasięg zmian zapalnych w jelicie grubym

⁶ Opis populacji uwzględnia proponowane zmiany w ramach *Programu Lekowego B.55*. Zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym do leczenia wedolizumabem kwalifikują się chorzy z WZJG o nasileniu ciężkim (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r.).

na podstawie obrazu endoskopowego oraz maksymalnego zasięgu jaki osiągnęła choroba w czasie obserwacji chorego. W ramach tej klasyfikacji wyróżniono 3 podgrupy WZJG wg rozległości zmian chorobowych:

- wrzodziejące zapalenie prostnicy (E1) – rozległość choroby ograniczona do odbytnicy (tj. proksymalny zasięg stanu zapalnego nie przekracza zgięcia esiczo-odbytniczego);
- lewostronna/dystalna postać WZJG (E2) – zasięg choroby ograniczony do dalszego odcinka jelita grubego nieprzekraczającego zagięcia śledzionowego okrężnicy;
- rozległa postać WZJG/*pancolitis* (E3) – zmiany chorobowe sięgają proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy (mogą obejmować całe jelito grube lub dalszy odcinek jelita krętego) [Silverberg 2005, Glinkowski 2018].

Podczas ww. Kongresu zaprezentowano także ogólną klasyfikację WZJG uwzględniającą aktywność/nasilenie choroby. W ramach klasyfikacji montrealskiej wyróżniono 4 kategorie choroby:

- remisja kliniczna (S0) – brak objawów WZJG;
- WZJG o łagodnym nasileniu (S1) – rzut łagodny, ≤ 4 stolców na dobę (z krwią lub bez), brak ogólnych objawów ogólnoustrojowych, wartość OB prawidłowa;
- WZJG o umiarkowanym nasileniu (S2) – rzut umiarkowany, > 4 stolców dziennie, minimalnie nasilone objawy ogólnoustrojowe;
- WZJG o ciężkim nasileniu (S3) – rzut ciężki, ≥ 6 stolców z krwią na dobę, poza tym gorączka, tachykardia, anemia lub podwyższone OB. Należy rozróżnić przebieg piorunujący WZJG od ciężkiego rzutu choroby. W przypadku przebiegu piorunującego występują następujące objawy: ≥ 10 stolców na dobę, nieustające krwawienie, tkliwy brzuch, rozdęcie brzucha, konieczność wykonania transfuzji krwi, widoczne rozszerzenie okrężnicy na zdjęciach RTG jamy brzusznej [Silverberg 2005, Glinkowski 2018].

3.3. Etiologia i patogeneza

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego częściej występuje w populacji rasy kaukaskiej oraz u Żydów aszkenazyjskich w porównaniu z innymi grupami żyjącymi w tych samych warunkach. Osoby rasy kaukaskiej chorują 2-4 razy częściej niż ciemnoskórzy [Buchner 2002, Pawełka 2009, Yamada 2005]. Do rozwoju choroby może dojść w każdym wieku, przy czym obserwuje się dwa szczyty zachorowalności: większy między 15. a 25. i mniejszy między 55. a 65. rokiem

życia [Mokrowiecka 2014]. W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania choroby u kobiet i mężczyzn [Buchner 2002].

Dokładna przyczyna choroby nie jest znana. Zakłada się, że wpływ na jej rozwój mają złożone interakcje między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, bakteryjnymi oraz zaburzenia jelitowych mechanizmów odpornościowych [EMA 2014a]. Dodatkowo, jako przypuszczalny czynnik rozwoju WZJG, wymienia się także zaburzenia metabolizmu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kolonocytach, prowadzące do zaburzeń produkcji śluzu, a także wzrost przepuszczalności błony śluzowej jelita, działanie wolnych rodników, tlenu azotu, zmiany w składzie śluzu i inne [Buchner 2002].

Czynniki genetyczne

Częstsze występowanie choroby u pewnych ras i jej współwystępowanie, np. u bliźniąt, wskazuje na genetyczny charakter schorzenia. Najbardziej prawdopodobnym sposobem przekazywania predyspozycji do zachorowania na WZJG wydaje się dziedziczenie wielogenowe z niepełną penetracją [Pawełka 2009].

Nieswoiste choroby zapalne jelit rozpoznaje się u około 15% krewnych pierwszego stopnia dotkniętych tymi schorzeniami – ryzyko zachorowania wynosi 8,9% u potomstwa, 8,8% u rodzeństwa i 3,5% u rodziców. Częstość występowania WZJG zwiększa się również u krewnych osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna [Mokrowiecka 2014].

Czynniki środowiskowe

Do potencjalnych czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju choroby należy dieta bogata w żywność przetworzoną, z małą podażą błonnika, ograniczona aktywność fizyczna, palenie tytoniu, niektóre leki oraz przewlekłe napięcie psychiczne [Pawełka 2009, Polińska 2009].

Czynniki infekcyjne

Do potencjalnych czynników infekcyjnych należą zakażenia wirusowe (np. wirus odry) oraz bakteryjne (*Escherichia coli* oraz *Mycobacterium tuberculosis*) [Polińska 2009]. Istnieją dwie teorie dotyczące roli bakterii w rozwoju WZJG. Zgodnie z pierwszą teorią, uszkodzony układ odpornościowy nadmiernie reaguje na fizjologiczną florę bakteryjną jelita, w efekcie czego antygeny bakteryjne są bodźcem do wyzwolenia kaskady reakcji zapalnych. Natomiast zgodnie z drugą teorią, nagromadzenie się bakterii jelitowych w połączeniu z uszkodzeniem

bariery śluzowej jelita wywołuje reakcję prawidłowego układu odpornościowego i reakcji zapalnej [Pawełka 2009]. Jednocześnie, przy zaobserwowaniu rodzinnego charakteru choroby, brak jest dowodów w zakresie zwiększonej zachorowalności wśród współmałżonków osób chorujących, co podważa istotność czynników infekcyjnych w etiologii choroby [Buchner 2002].

Patomechanizm

Najbardziej powszechny pogląd w zakresie patomechanizmu powstawania WZJG zakłada pełnienie w nim głównej roli przez procesy immunologiczne, w których zaangażowane są mechanizmy odpowiedzi komórkowej i humoralnej. W WZJG mają miejsce zaburzenia w populacji limfocytów T, miejscowa nadreaktywność systemu immunologicznego oraz zwiększenie wytwarzania cytokin prozapalnych [Buchner 2002].

Nadmierna proliferacja limfocytów Th, przy zmniejszonej liczbie limfocytów Ts lub ich niedostatecznej supresji, prowadzi do nadmiernej reakcji nawet w stosunku do znanych ustrojowi antygenów. Wzrasta liczebność plazmacytów produkujących immunoglobulinę M (IgM) oraz immunoglobulinę G (IgG). Przyjmuje się, że IgM stanowi pierwszą linię obrony immunologicznej i zapobiega przenikaniu antygenów ze światła jelita. W WZJG dominuje wzrost IgG1, natomiast w chorobie Leśniowskiego-Crohna – IgG2 [Buchner 2002].

Przewlekły proces zapalny charakteryzuje się występowaniem w ścianie jelita obfitego nacieku zapalnego, który składa się głównie z makrofagów, neutrofilów oraz komórek plazmatycznych. Komórki Th1 i Th2 wspomagają odpowiedź komórkową, w której uczestniczą limfocyty T cytotoksyczne, makrofagi oraz komórki NK (ang. *natural killers* – grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoksyczności) [Polińska 2009].

3.4. Rozpoznawanie

Na początku diagnostyki nieswoistych chorób zapalnych jelit wykluczyć należy infekcyjną przyczynę objawów. W tym celu najczęściej zleca się badanie kału w kierunku poszukiwania leukocytów, a także wykonanie z próbki posiewu i hodowli w kierunku *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* oraz *Clostridium difficile* [Mokrowiecka 2014].

Według polskich wytycznych nie istnieje złoty standard rozpoznawania WZJG. Jest to choroba, której rozpoznanie można ustalić po analizie wielu elementów, na które składają się obraz kliniczny oraz badania endoskopowe z pobraniem wycinków [GRKK 2013].

Badania endoskopowe

Badaniem stanowiącym ostateczne rozpoznanie oraz pozwalającym na ocenę rozległości zmian jest endoskopia jelita grubego z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

W przebiegu choroby zmiany zapalne ciągną się proksymalnie od odbytnicy w sposób ciągły w kierunku kątnicy. Łagodna postać choroby charakteryzuje się powierzchniowymi nadżerkami, zatarciem rysunku naczyniowego błony śluzowej oraz wysiękiem zapalnym. Wraz z nasileniem choroby mogą pojawiać się owrzodzenia, samoistne krwawienie, obnażenie błony śluzowej, a w przypadku zmian o charakterze przewlekłym – wygładzenie fałdów błony śluzowej oraz rozwój pseudopodiów zapalnych [Mokrowiecka 2014]. W aktywnej fazie choroby w obrazie histologicznym widoczna jest nierówna powierzchnia błony śluzowej, owrzodzenia. Obserwuje się zwiększoną liczbę limfocytów i plazmacytów w blaszce właściwej błony śluzowej. Widoczne są również nacieki granulocytowe i ropnie krypt, a także przekrwienie i zmniejszenie liczby komórek kubkowych wytwarzających śluz [Szczeklik 2020].

Badania laboratoryjne

W badaniach laboratoryjnych nie ma zmian charakterystycznych dla WZJG. W aktywnej fazie choroby stwierdzić można natomiast nieswoiste cechy stanu zapalnego takie jak zwiększone stężenie CRP (ang. *C-Reactive Protein*, białko C-reaktywne), wzrost OB (odczyn Biernackiego), nadpłytkowość, leukocytozę, a także niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe. U około 60% chorych obserwuje się obecność przeciwciał przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów [Szczeklik 2020].

Badanie radiologiczne – przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej

W ciężkich rzutach obserwuje się ostre rozdęcie okrężnicy rozpoznawane, gdy średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi $\geq 5,5$ cm [Szczeklik 2020].

Kontrastowy wlew doodbytniczy

Kontrastowy wlew doodbytniczy ma ograniczone zastosowanie ze względu na dostępność badań endoskopowych. Obecnie dzięki dostępności endoskopii nie wykonuje się tego badania w celu rozpoznania WZJG. Przeciwwskazaniem jest ciężki rzut choroby, ponieważ może spowodować ostre rozdęcie okrężnicy [Szczeklik 2020].

W przypadku pojawienia się przeciwwskazań do wykonania wlewu doodbytniczego, wykonywane są dodatkowe badania, takie jak tomografia komputerowa, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego lub ultrasonografia. Badania te ujawniają przede wszystkim pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji. Umożliwiają również rozpoznać ostre rozdęcie okrężnicy. Tomografia komputerowa pozwala ponadto na uwidocznienie głębszych owrzodzeń i polipów rzekomych [Szczeklik 2020].

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego i tomografia komputerowa

Obie te techniki rozwinęły się w ostatnich latach, dając po raz pierwszy jednocześnie dobrej jakości wizualizację cewy przewodu pokarmowego ze wszystkimi jej warstwami, ale także z uwidocznieniem tkanek przylegających, czyli krezki jelita, węzłów chłonnych, narządów mięsistych jamy brzusznej i ocenę układu kostno-stawowego. Są zatem pomocne w wykrywaniu lokalizacji zmian, co ułatwia np. różnicowanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, np. poprzez uwidocznienie zmian zapalnych, które są poza zasięgiem konwencjonalnej endoskopii lub powikłań takich jak przetoki międzypętlowe czy ropnie. Poszerza to wiedzę podczas podejmowania decyzji np. o podjęciu lub o odroczeniu leczenia chirurgicznego. Obie te techniki obrazowania są cennym uzupełnieniem endoskopowej oceny błony śluzowej oraz mikroskopowej oceny jej wycinków [Panes 2013].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

W badaniu histopatologicznym bioptatu błony śluzowej jelita, szczególnie w przypadkach o dłuższym przebiegu może być widoczny kręty przebieg i atrofia krypt jelitowych oraz ostry lub przewlekły naciek zapalny błony podstawnej [Mokrowiecka 2014]. Obraz histologiczny zależy od fazy choroby:

- faza aktywna: nierówna powierzchnia błony śluzowej, przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzenia, nacieki granulocytowe, przekrwienie, spadek liczby komórek kubkowych, wzrost liczby plazmocytołów w blaszce właściwej błony śluzowej;
- faza gojenia: mniejszy stopień przekrwienia, ustępowanie nacieków granulocytowych i ropni krypt, odnowa komórek kubkowych i nabłonka, spadek liczby limfocytów i plazmocytołów;
- faza remisji: utrata równoległości i rozgałęzienia cew gruczołowych, skrócenie i rozdzielenie cew gruczołowych (zanik błony śluzowej), ścięczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej, metaplazja komórek Panetha [Szczeklik 2020].

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

W celu ułatwienia oraz ujednoczenia oceny aktywności klinicznej WZJG stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów. Zalicza się do nich m.in. następujące skale:

- skala Truelove'a i Wittsa;
- skala Schroedera (inaczej nazywaną skalą Mayo lub skalą aktywności choroby – DAI, ang. *Disease Activity index*);
- skala Sutherlanda (nazywaną skalą aktywności WZJG – UCDAI, ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*);
- skala Rachmilewicza (skala aktywności klinicznej – CAI, ang. *Clinical Activity Index*);
- skala Lichtigera (nazywana też zmodyfikowaną skalą Truelove'a i Wittsa);
- skala Seo (zwana też skalą aktywności – AI, ang. *Activity Index*);
- Klasyfikacja Montrealską Nasilenia WZJG [D'Haens 2007].

W poniższej tabeli przedstawiono nasilenia rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według wybranych skal [D'Haens 2007].

Tabela 1.
Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego				
Skale kliniczne				
Skala kliniczna (zakres)	Remisja	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
UCDAI (skala Sutherlanda) (0-12)	≤ 2	3-6	7-10	> 10
Truelove'a i Wittsa	n/d*	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Powella-Tucka	≤ 3	4-10	11-14	> 14
Rachmilewicza (CAI) (0-25)	≤ 3	4-10	11-14	> 14
Skale endoskopowe				
Skala endoskopowa	Remisja	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Barona (0-3)	0	1	2	3
Rachmilewicza (0-3)	0	1	2	3

*nie dotyczy

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis najczęściej stosowanych skal.

Ze względu na przebieg choroby, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Ogólnie przyjętym podziałem stopnia nasilenia rzutów jest skala Truelove'a i Wittsa, na podstawie której wyróżnia się rzuty o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim:

- **rzut o nasileniu łagodnym:** <4 stolce z domieszką krwi na dobę, temperatura <37,5, częstotliwość rytmu serca <90/min, stężenie hemoglobiny >11,5 g/dl, OB.<20 mm po 1h, CRP w normie;
- **rzut o nasileniu umiarkowanym:** ≥4 wypróżnienia z krwią na dobę, temperatura ≤37,5, częstość rytmu serca ≤90/min, stężenie hemoglobiny ≥10,5 g/dl, OB.≤30 mm po 1h, CRP ≤30 mg/l (cechy pośrednie między lekkim i ciężkim);
- **rzut o nasileniu ciężkim:** ≥6 wypróżnień z domieszką krwi na dobę, oraz ≥1 z następujących: temperatura >37,8, częstotliwość rytmu serca >90/min, stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl, OB.>30 mm po 1h, CRP >30 mg/l [Szczeklik 2020].

Skalę Sutherlanda, znaną również jako skalę aktywności WZJG, stworzono, aby umożliwić obiektywną ocenę leczenia farmakologicznego. Skala opisuje cztery parametry w zakresie od 0 (stan prawidłowy) do 3 (zmiany o największym stopniu nasilenia). Suma 12 punktów to obraz postaci choroby o największym nasileniu. W skali tej objęte są parametry: częstotliwość wypróżnień, obecność krwi w stolcu, obraz błony śluzowej jelita grubego, ocena kliniczna stanu chorego przez lekarza. Za kliniczną odpowiedź na leczenie uważa się zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty.

Skalę przedstawiono w tabeli poniżej [D’Haens 2007].

Tabela 2.
Skala Sutherlanda (UCDAI)

Zmienna	Skala Sutherlanda			
	0	1	2	3
Częstotliwość wypróżnień	Normalna	1-2 wypróżnienia /dzień > normalna	2-3 wypróżnień / dzień > normalna	> 4 wypróżnienia / dzień > normalna
Krwawienie z odbytu	Nie występuje	Ślady krwi	Wyraźna krew	W większości krew
Śluzówka	Prawidłowa	Łagodnie krucha	Umiarkowana krucha	Wysięk zapalny, samoistne krwawienie
Ocena aktywności choroby przez lekarza	Prawidłowa	Łagodna	Umiarkowana	Silna

W roku 1988 Rachmilewitz wraz ze współpracownikami stworzyli skalę do pomiaru aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, która została nazwana skalą aktywności klinicznej (CAI). W ramach tej skali ocenia się siedem zmiennych: liczba stolców, obecność krwi w stolcu, całkowita ocena stanu i objawów chorego przez badającego, bóle brzucha, podwyższona temperatura, objawy pozajelitowe i badania laboratoryjne.

Skala została przedstawiona w poniższej tabeli [D’Haens 2007].

Tabela 3.
Skala aktywności klinicznej (CAI)

Zmienna	Punktacja				
	0	1	2	3	4
Liczba stolców w tygodniu	< 18	18-35	36-60	> 60	n/d
Krew w stolcu	Brak	-	Mała ilość	-	Duża ilość
Całkowita ocena stanu i objawów chorego przez badającego	Dobry	Średni	Słaby	Bardzo słaby	n/d
Ból brzucha/ skurcze brzucha	Nie występuje	Łagodny	Umiarkowany	Ostry	n/d
Podwyższona temperatura z powodu zapalenia okrężnicy (°C)	37-38	n/d	n/d	> 38	n/d
Objawy pozajelitowe (każdy 3 punkty)	n/d	n/d	n/d	Zapalenie tęczówki, rumień guzowaty, zapalenie stawów	n/d
Badania laboratoryjne	n/d	OB > 50 w pierwszej godzinie	OB > 100 w pierwszej godzinie	n/d	Hemoglobina < 100 g/l

Skala Schroedera (inaczej nazywaną skalą **Mayo** lub skalą aktywności choroby – DAI) jest podobna do skali Sutherlanda, obejmuje ocenę 4 parametrów: częstotliwość wypróżnień, obecność krwawień z odbytnicy, wynik badania sigmoidoskopowego oraz ocena stanu chorego przez lekarza (PGA ang. *Physician's global assessment*). Każdy parametr można ocenić w skali 0-3. Większym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Dodatkowo podczas oceny przez lekarza prowadzącego uwzględnia się ocenę samopoczucia chorego, jednak nie wpływa ona na zdefiniowaną 12 stopniową skalę punktacji.

Skala została przedstawiona w tabeli poniżej [D'Haens 2007].

Tabela 4.
Skala Schroedera (skala Mayo)

L.p.	Zmienna	Punktacja			
		0	1	2	3
1.	Częstość wypróżnień	Normalna	1 do 2 więcej niż normalnie	3 do 4 więcej niż normalnie	5 lub więcej niż normalnie
2.	Krew w stolcu	Nie występuje	Smugi krwi obserwowane rzadziej niż w połowie liczby wypróżnień	Wyraźna krew podczas większości wypróżnień	Tylko krew

L.p.	Zmienna	Punktacja			
		0	1	2	3
3.	Ocena endoskopowa wyglądu śluzówki	Normalny lub choroba nieaktywna	Łagodny (rumień, zatarty zarys siatki naczyńkowej, łagodna kruchość śluzówki)	Umiarkowany (znaczny rumień, niewidoczny zarys siatki naczyńkowej, kruchość w śluzówce, nadżerki)	Ciężki (samoistne krwawienia, owrzodzenie)
4.	Całkowita ocena stanu i objawów chorego przez lekarza	Prawidłowa, brak objawów (punktacja dla zmiennych 1-3 wynosi 0)	Łagodna (punktacja dla zmiennych: 1-3 najczęściej przyjmuje wartość 0 lub 1)	Umiarkowany (punktacja dla zmiennych: 1-3 najczęściej przyjmuje wartość 1 lub 2)	Ciężki (punktacja dla zmiennych: 1-3 najczęściej przyjmuje wartość 2 lub 3)

Zakres punktowy określający stopień nasilenia WZJG w skali Mayo nie został w pełni ustalony. W zależności od źródła podaje się następujący podział:

- postać łagodna – 1-4 pkt lub 3-5 pkt;
- postać umiarkowana – 5-8 pkt lub 6-10 pkt;
- postać ciężka – 9-12 pkt lub 11-12 pkt [CADTH 2015, GETECCU 2013].

W przypadku częściowej skali Mayo, która nie uwzględnia oceny endoskopowej, zakres punktacji pomniejszony jest o 3 punkty w porównaniu z pełną skalą Mayo.

Należy zaznaczyć, że w większości badań klinicznych (np. dla wedolizumabu) nasilenie WZJG od umiarkowanego do ciężkiego definiuje się jako wynik w skali Mayo od 6 do 12 [D’Haens 2007]. Jest to zatem skala zwalidowana i powszechnie stosowana w badaniach klinicznych oraz praktyce klinicznej, co potwierdzają kryteria włączenia do obecnego programu lekowego (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)).

Do oceny histologicznego wygojenia błony śluzowej wykorzystuje się indeks Geboesa przyjmujący wartość 0 lub 1. W 2000 roku Geboes opracował indeks oceny histologicznej składający się z 6 parametrów klasyfikacji: 0 – zmian strukturalnych (architektonicznych), 1 – przewlekłego nacieku zapalnego, 2 – eozynofilii (2A) i neutrofilii (2B) w blaszce właściwej, 3 – neutrofilii w nabłonku, 4 – zniszczenie krypt, 5 – nadżerek lub owrzodzeń. Indeks Geboesa został uwierzytelniony i sprawdzony pod względem odtwarzalności.

Szczegółowy indeks przedstawiono poniżej [Geboes 2000].

Tabela 5.
Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG

Stopień	Indeks
Stopień 0.	Strukturalne (architektoniczne) zmiany
0,0	Bez odchyłeń
0,1	Łagodne odchylenia
0,2	Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
0,3	Poważne rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
Stopień 1,	Przewlekły naciek zapalny
1,0	Bez nacieku
1,1	Łagodny, ale niedwuznaczny naciek
1,2	Umiarkowany naciek
1,3	Wyraźny naciek
Stopień 2,	Neutrofile i eozynofile w blaszce właściwej
2A	Eozynofile
2A,0	Bez zwiększonej ilości
2A,1	Łagodny, ale niedwuznaczny zwiększenie
2A,2	Umiarkowane zwiększenie
2A,3	Wyraźne zwiększenie
2B	Neutrofile
2B,0	Bez zwiększonej ilości
2B,1	Łagodne, ale niedwuznaczne zwiększenie
2B,2	Umiarkowane zwiększenie
2B,3	Wyraźne zwiększenie
Stopień 3,	Neutrofile w nabłonku
3,0	Nieobecne
3,1	<5% krypt jelitowych zajętych
3,2	<50% krypt jelitowych zajętych
3,3	>50% krypt jelitowych zajętych
Stopień 4,	Zniszczenie krypt
4,0	Nieobecne
4,1	Prawdopodobne – miejscowe zwiększenie neutrofilii w częściach krypt
4,2	Prawdopodobne – wyraźne osłabienie
4,3	Niedwuznaczne zniszczenie krypt jelitowych
Stopień 5,	Nadżerki lub owrzodzenia
5,0	Bez nadżerki, owrzodzenia lub ziarniny
5,1	Gojący się nabłonek + przylegający stan zapalny
5,2	Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta
5,3	Niedwuznaczna nadżerka

Stopień	Indeks
5,4	Owrzodzenie lub ziarnina

Do oceny histologicznej wygojenia błony śluzowej wykorzystuje się także wskaźnik RHI, który obejmuje 4 elementy (z 4 poziomami nasilenia w zakresie każdego z nich) i ocenia przewlekłe zapalenie, obecność neutrofilów w blaszce właściwej, obecność neutrofilów w nabłonku oraz obecność nadżerki lub owrzodzenia. Oceny całkowite mieszczą się w zakresie od 0 do 33, przy czym wyższe oceny odpowiadają większemu nasileniu zapalenia [Löwenberg 2019].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów – można do nich zaliczyć: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (*pancolitis*) [Szczeklik 2020].

Wśród najważniejszych objawów choroby wymienia się biegunkę, często o charakterze krwistym. Stolec może być oddawany często, ale w małej objętości, co jest wynikiem zmian zapalnych w odbytnicy. Do często występujących objawów zalicza się także ból brzucha (zazwyczaj w lewym dolnym kwadrancie brzucha) lub w odbytnicy, gorączkę, osłabienie oraz spadek masy ciała. Jeśli w przebiegu choroby zajęta jest jedynie odbytnica, może pojawić się tylko krwista biegunka z towarzyszącym niekiedy silnym parciem, bólem oraz nietrzymaniem stolca [Mokrowiecka 2014, Szczeklik 2020].

W cięższych przypadkach mogą być obecne cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej, a także gorączka [Szczeklik 2020].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne [Szczeklik 2020]. Leczenie WZJG ma charakter przewlekły i w dużej mierze polega na zapobieganiu rzutom choroby oraz na łagodzeniu przebiegu zaostrzeń oraz chemoprewencji powikłań nowotworowych i niedoborów pokarmowych, mikroelementów (np. żelaza) i witamin (np. kwasu foliowego). WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym przebiegu i niepewnym rokowaniu [Mokrowiecka 2014, Szczeklik 2020, GRKK 2013].

Rzadkim (występującym u około 0,5% chorych), odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego. Do czynników zwiększających ryzyko jego wystąpienia należą długi czas choroby oraz zajęcie znacznej części jelita [Mokrowiecka 2014, Szczeklik 2020].

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej [Szczeklik 2020].

Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną, występującą u ok. 13% chorych, ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny [Szczeklik 2020]. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych) [Mokrowiecka 2014].

Chorzy leczeni przez bardzo długi czas, np. lekami z grupy tiopuryn, narażeni są na ryzyko wystąpienia negatywnych konsekwencji zdrowotnych, takich jak: chłoniak, nieczerniakowy rak skóry, zaburzenia mieloproliferacyjne czy nowotwór nabłonka dróg moczowych. Natomiast chorzy leczeni niewystarczająco długo narażeni są na szybkie zaostrzenie choroby, a ponowne rozpoczęcie terapii nie zawsze wiąże się z osiągnięciem remisji u chorych [ECCO 2018].

Należy również zauważyć, iż czas stosowania terapii również wpływa na dalsze rokowanie u chorych, ponieważ stosowanie terapii przez nieadekwatny czas wpływa na dalszy przebieg

choroby. Chorzy leczeni niewystarczająco długo narażeni są na szybkie zaostrzenie choroby, a ponowne rozpoczęcie terapii nie zawsze wiąże się z osiągnięciem remisji u chorych [ECCO 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów leczenia

Monitorowanie chorych na WZJG polega m.in. na przeprowadzaniu badań rutynowych (morfologia krwi obwodowej, OB, CRP, stężenia elektrolitów i frakcji białkowych). Ponadto przeprowadza się okresowe oznaczenia aktywności fosfatazy zasadowej, γ -glutamylotranspeptydazy i stężenia bilirubiny w surowicy w celu wczesnego wykrycia powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych. Ponadto po 8 latach trwania choroby należy w fazie remisji wykonać kolonoskopię z pobraniem wycinków i badaniem histologicznym. W celu oceny zasięgu choroby oraz wczesnego wykrycia raka jelita grubego lub stanu przedrakowego. Schemat monitorowania zależy od indywidualnego profilu ryzyka. U chorych z zajęciem całej okrężnicy należy od tej pory regularnie powtarzać kontrolne kolonoskopie co 2 lata, a po 20 latach trwania choroby – co rok. W przypadku choroby ograniczonej do lewej połowy okrężnicy regularne kontrole konieczne są po upływie 15 lat od początku choroby. W przypadku zapalenia ograniczonego do odbytnicy nie ma potrzeby wykonywania kolonoskopii jako badania kontrolnego [Szczeklik 2020].

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 będą:

- jakość życia;
- remisja kliniczna;
- trwała remisja kliniczna;
- (trwała) remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- trwała odpowiedź kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- wyniki badań endoskopowych i histologicznych;
- stosowanie kortykosteroidów;
- parametry laboratoryjne;

- profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

WZJG występuje na całym świecie, przy czym znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej. Wskaźnik zapadalności w Europie wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat [Szczeklik 2020].

Nie odnaleziono jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych na WZJG w Polsce uwzględniając szczegółowe wskazanie niniejszego wniosku refundacyjnego. Wskaźnik zapadalności na WZJG w 2014 roku w Polsce oszacowano na 33,2 przypadków na 100 tys. osób, a wskaźnik chorobowości określa się jako 248,0 na 100 tys. osób [MZ 2018]. Liczba chorych w Polsce to około 30 000 do 40 000 [Mokrowiecka 2014]. Zbliżone dane podano również w nowszym raporcie IZWOZ z 2017 roku, wg którego liczebność wynosi około 35-40 tys. chorych w Polsce. W raporcie zwrócono uwagę, iż wg starszych danych wskaźniki zapadalności w Polsce są niższe niż w krajach Europy Zachodniej, niemniej obserwuje się wyraźne narastanie częstości zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit związane m.in. ze zmianami społeczno-ekonomicznymi, tj. zmiana stylu życia, zwyczajów żywieniowych, standardów higienicznych i innych czynników, które składają się na tzw. „zachodni styl życia” sprzyjający rozwojowi tych chorób [IZWOZ 2017].

Zdecydowana większość, tj. około 80-90% rzutów choroby ma nasilenie łagodne do umiarkowanego [Szczeklik 2020], natomiast około 46% rzutów choroby jest klasyfikowana jako umiarkowane do ciężkich [Langan 2007]. Autorzy 10-letniego badania, przeprowadzonego w Norwegii na noworozpoznanych chorych na WZJG, odnotowali, że w ciągu ostatnich 5 lat okresu obserwacji połowa chorych (48%) była wolna od nawrotu choroby [Solberg 2009].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Entyvio®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Obciążenie chorobą

Niemal połowa chorych w czasie zaostrzeń choroby sygnalizuje następujące ograniczenia w funkcjonowaniu: nieustanne odczuwanie intensywnego stresu, ciągły niepokój, utrata dobrego samopoczucia lub depresja. Jakość życia chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit jest niższa niż u populacji ogólnej. Największe obawy tych chorych dotyczą rozwoju raka lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub stomii. Ponadto obawy chorych

dotyczą ograniczonego dostępu do opieki specjalistycznej, jakości opieki zdrowotnej oraz dostępu do leczenia refundowanego [Andrzejewska 2009].

W Polsce 35% kobiet oraz 42% mężczyzn chorych na WZJG i ChLC kończy aktywność zawodową przed osiągnięciem wieku emerytalnego. Istotnym czynnikiem, który determinował sytuację zawodową chorych, był czas trwania zaostrzeń choroby [Andrzejewska 2009].

W związku z powyższym nieswoiste choroby zapalne jelit stanowią znaczne obciążenie zarówno dla chorych, jak i społeczeństwa. W 2016 roku przeprowadzono ankietę u dorosłych chorych z WZJG (w populacji polskiej która objęła 225 respondentów). Na podstawie zebranych odpowiedzi stwierdzono, że:

- 73,8% chorych pracowało w okresie przeprowadzania ankiety;
- u chorych aktywnych zawodowo średnia liczba godzin pracy opuszczonych rocznie z powodu WZJG wyniosła 210,96;
- wydajność chorych w pracy była obniżona przez objawy WZJG średnio o 19,6%;
- całkowita utrata produktywności w pracy w przypadku WZJG wyniosła 26,2%;
- WZJG generuje koszt utraty produktywności wynoszący 17 585 zł na pracującego chorego [Rydzewska 2016].

W ww. badaniu stwierdzono także zależność pomiędzy liczbą opuszczonych godzin pracy a nasileniem objawów choroby oraz wydajnością w pracy a nasileniem objawów choroby [Rydzewska 2016].

W omawianym raporcie stwierdzono, że skuteczna indukcja i utrzymanie remisji u chorych z WZJG mogłaby obniżyć koszty wynikające z utraty produktywności w pracy o $\geq 60\%$ [Rydzewska 2016].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na WZJG przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich dostępność i sposób finansowania w Polsce. Opisano również polską praktykę kliniczną w oparciu o aktualne zapisy *Programu lekowego B.55*.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

3.7.1.1. Zalecane opcje terapeutyczne

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty opracowane przez polskich ekspertów. Dokumenty te opisują aktualne standardy leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Poszukiwano wytycznych nie starszych niż opublikowane w 2013 roku, aby przedstawić możliwie najbardziej aktualne zalecenia w postępowaniu w WZJG.

W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono informacji o wedolizumabie podawanym podskórnie, należy przy tym podkreślić, że jest to terapia zarejestrowana stosunkowo niedawno.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
AGA	2020	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego

⁷ AGA (ang. *American Gastroenterological Association*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; ACG (ang. *American College of Gastroenterology*) – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; BSG (ang. *British Society of Gastroenterology*) – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*) – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; FNCCG (ang. *French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis*) – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; TORONTO (ang. *Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group*) – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne; SBC (ang. *Sociedade Brasileira de Coloproctologia*) – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne; WGO (ang. *World Gastroenterology Organisation*) – światowa organizacja gastroenterologiczna; GETECCU (hiszp. *Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa*) – hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; GRKK – Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
ACG	2019	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG u dorosłych
BSG	2019	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistych zapaleń jelit u dorosłych
NICE	2019	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
ECCO	2017	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
FNCCG	2016	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
WGO	2015	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit
SBC	2015	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
TORONTO	2015	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
GETECCU	2013	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
GRKK	2015	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit
GRKK	2013	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG

Według wszystkich odnalezionych wytycznych rodzaj terapii powinien zostać dostosowywany do aktywności choroby, stopnia nasilenia objawów (łagodne, umiarkowane lub ciężkie nasilenie choroby) oraz zasięgu zmian zapalnych.

Do leków pierwszego wyboru (leczenie standardowe) w terapii wszystkich postaci WZJG zalicza się kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA, np. mesalazyna lub sulfasalazyna) w postaci doodbytniczej i/lub doustnej (nasilenie łagodne i umiarkowane choroby), a także kortykosteroidy (np. prednizon lub prednizolon) o działaniu miejscowym lub układowym oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) w przypadku nasilenia umiarkowanego do ciężkiego. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów nie jest zalecane. Produkty lecznicze stosowane w terapii standardowej znajdują się w wykazie leków refundowanych i są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z definicjami zamieszczonymi w polskich wytycznych, steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej, mimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce do 0,75 mg/kg m.c. (masy ciała) w przeliczeniu na prednizolon, natomiast steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia

steroidów [GRKK 2013]. Oporność na leczenie immunosupresyjne natomiast oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości, mimo stosowania leczenia immunosupresyjnego w odpowiednich dawkach przez co najmniej 3 miesiące (azatiopryna w dawce 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę) [CADTH 2015].

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się rozważenie terapii z udziałem leków biologicznych. Do stosowanych od wielu lat leków z grupy biologicznych należą inhibitory TNF-alfa, takie jak infliksymab, adalimumab, golimumab, z których tylko infliksymab jest w Polsce finansowany ze środków publicznych. W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa możliwa jest zamiana na inny lek z tej grupy. U chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wytyczne ACG 2019, BSG 2019 rekomendują rozpoczęcie leczenia tofacytynibem. Wytyczne AGA 2020 wskazują na zastosowanie tofacytynibu u chorych wcześniej stosujących infliksymab.

Zgodnie z wytycznymi (AGA 2020, NICE 2019, BSG 2019, ACG 2019, ECCO 2017, FNCCG 2016, TORONTO 2015, WGO 2015, GRKK 2015), które uwzględniają postępy farmakoterapii, **wedolizumab** rekomenduje się w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zarówno po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa. Wytyczne ACG 2019 rekomendują leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz zalecają kontynuację leczenia wedolizumabem w celu utrzymania remisji. W wytycznych BSG 2019 natomiast zastosowanie wedolizumabu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, którzy odnotowali niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa ma silną rekomendację o wysokiej jakości dowodów. Ponadto według najnowszych wytycznych wydanych przez Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (AGA 2020) u chorych na WZJG, nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi również zaleca się stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji.

Obecnie zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa wedolizumabu odnośnie niższego ryzyka występowania zakażeń, względem leków działających ogólnoustrojowo. Strategia terapeutyczna zaproponowana w wytycznych ACG 2019 zaleca **zapewnienie dostępu w pierwszej kolejności do terapii lekami działającymi selektywnie, aktywnymi wyłącznie w obrębie zmian chorobowych w jelitach, przed lekami o działaniu ogólnoustrojowym.**

W amerykańskich wytycznych ACG 2019 wskazywano na ograniczenie siły powyższego zalecenia ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię selektywną z terapią o działaniu systemowym w zakresie oceny skuteczności (endoskopowej oraz klinicznej). Należy jednak podkreślić, że powyższe ograniczenie nie jest już aktualne, ponieważ w międzyczasie opublikowano wyniki badania *VARISITY* bezpośrednio porównującego wedolizumab (terapię selektywną) z adalimumabem (terapią ogólnoustrojową), w ramach którego wykazano istotną przewagę WED w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej [Sands 2019]⁸. **Już na etapie publikacji wytycznych (tj. przed publikacją wyników badania *VARISITY*) autorzy wytycznych ACG jednoznacznie wskazywali, iż w niektórych grupach chorych (np. u starszych chorych czy też u chorych z wysokim ryzykiem występowania zakażeń) uzasadnione jest zastosowanie selektywnej terapii, jaką jest wedolizumab, przed wdrożeniem inhibitorów TNF-alfa lub leków z grupy inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynib).**

W leczeniu podtrzymującym zaleca się podanie tych samych leków, które skutecznie zastosowano w celu wywołania remisji klinicznej. Jednak jak wcześniej wspomniano, jednym z głównych celów terapeutycznych w WZJG jest uzyskanie remisji bez konieczności przyjmowania steroidów. Steroidy są lekami stosowanymi tylko do indukcji remisji i ich dawki powinny być sukcesywnie redukowane [GRKK 2013].

W ramach poszukiwania polskich wytycznych klinicznych odnaleziono również *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19*. **W dokumencie stwierdzono, że leki biologiczne podawane podskórnie mogą mieć przewagę nad podawanymi dożylnie.** Podkreślono przy tym, iż forma podskórna zmniejsza konieczność wizyt w ośrodku leczącym (możliwość podawania

⁸ w badaniu *VARISITY* raportowano istotną statystycznie przewagę WED względem ADA w ocenie remisji klinicznej (odpowiednio 31,3% vs 22,5%, $p=0,006$) oraz wygojenia błony śluzowej (odpowiednio 39,7% vs 27,7%, $p<0,001$) po 52 tygodniach leczenia, przy czym częstość występowania zakażeń dopasowana względem ekspozycji wynosiła odpowiednio 23,4/100 pacjentolat vs 34,6/100 pacjentolat, a ciężkich zakażeń odpowiednio 1,6/100 pacjentolat vs 2,2/100 pacjentolat. Wśród chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wygojenie błony śluzowej w 52 tyg. wystąpiło u 43,1% chorych leczonych WED i u 29,5% chorych leczonych ADA, natomiast wśród chorych, którzy stosowali wcześniej inhibitory TNF-alfa (inne niż ADA) odsetek ten wynosił odpowiednio 26,6% vs 21,0%. W przypadku remisji klinicznej odsetek ten wynosił odpowiednio 34,2% (WED) i 24,3% (ADA) oraz 20,3% (WED) i 16,0% (ADA).

leku w domu, krótszy czas pobytu w ośrodku), co należy brać pod uwagę przy rozpoczynaniu nowego leczenia. Jest to szczególnie ważne w dobie rozprzestrzenia się wirusa SARS-CoV-2, kiedy to najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażenia wśród chorych z zaostrzeniem WZJG są wizyty w szpitalach lub przychodniach [Łodyga 2020].

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis wytycznych dotyczących leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo ≥ 6 punktów, po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 6.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub inhibitorami TNF-alfa				
AGA 2020	Tofacytynib	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia tofacytynibem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia (silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej stosowali infliksymab, w szczególności u chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi sugeruje się zastosowanie tofacytynibu w celu indukcji remisji u tych chorych zamiast wedolizumabu lub adalimumabu (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodu).</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie tofacytynibu w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii (rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów).</p>	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego; w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów oraz w reumatoidalnego zapalenia stawów. 	<p>Program lekowy B.55: <i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</i></p> <p>Programy lekowe: B.33, B35.</p>
ACG 2019		<p>U chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG zaleca się doustne podawanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy dziennie przez 8</p>		

⁹ ChPL Xeljanz®, ChPL Advagraf®, ChPL Namaxir®, ChPL Remicade®, ChPL Humira®, ChPL Simponi®, ChPL Entyvio®, ChPL Equoral®

¹⁰Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Wykaz leków refundowanych]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		tygodni, aby wywołać remisję (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, u których uprzednio nie powiodło się leczenie inhibitorami TNF-alfa, zalecamy tofacytynib w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).		
BSG 2019		Zaleca się stosowanie tofacytynibu, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego: <ul style="list-style-type: none"> • którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; • u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości); Zaleca się stosowanie tofacytynibu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, którzy odnotowali niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 91,1%).		
ECCO 2017	Takrolimus	U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie takrolimusu (poziom dowodu 2).	<ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepień wątroby, nerki lub serca; • leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi. 	<p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku; • wskazania pozarejestrycyjne: <ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; • miastenia; • idiopatyczny zespół
WGO 2015		Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, np. w przypadku chorych na WZJG, u których zawiodły inne sprawdzone metody leczenia. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności.		
GETECCU 2013		Indukcja remisji u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim, gdy stwierdzono steroidooporność, przy czym jakość dowodów jest ograniczona (dowody niskiej jakości, słaba rekomendacja). Niezalecany w ramach leczenia podtrzymującego u chorych, u których osiągnięto stan remisji klinicznej po podaniu takrolimusu (dowody bardzo niskiej jakości, silna rekomendacja).		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
GRKK 2013		W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową INF lub CsA (w wyjątkowych przypadkach takrolimusem)		<p>nerczycowy, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA;</p> <ul style="list-style-type: none"> • toczniowe zapalenie nerek, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA. <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
AGA 2020	Metotreksat	Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii w celu indukcji lub podtrzymania stanu remisji [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].	<p>Metotreksat wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynne, reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych; • ChLC o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych chorych, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny. 	<ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • wskazania pozarejestrycyjne: <ul style="list-style-type: none"> • choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; • sarkoidoza; • ziarniniakowe choroby płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL.
ACG 2019		Metotreksat w monoterapii <u>nie jest wskazany</u> : <ul style="list-style-type: none"> • w indukcji remisji u chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości); • w leczeniu podtrzymującym u chorych na WZJG z umiarkowaną lub aktywnym WZJG o nasileniu ciężkim (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). 		
ECCO 2017		Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni metotreksatem. (poziom dowodu 2).		
GETECCU 2013		Metotreksat nie jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> • w indukcji remisji u chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości); • w leczeniu podtrzymującym u chorych na WZJG o nasileniu 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		łagodnym do umiarkowanego, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).		
TORONTO 2015		<p>Metotreksat <u>nie jest</u> zalecany u chorych na WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w indukcji remisji (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); • w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p>Metotreksat rekomenduje się w terapii skojarzonej z inhibitorami TNF-alfa w indukcji remisji, u chorych na WZJG (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</p>		
WGO 2015		<p>Metotreksat stosowany u chorych na WZJG jest przedmiotem dyskusji. W niedawno przeprowadzonym we Francji badaniu <i>METEOR</i> uzyskano negatywne wyniki, jednakże do badania włączono grupę z nieaktywną chorobą, a niektóre wyniki sugerowały pozytywne rezultaty terapii. W związku z tym, zastosowanie metotreksatu można uznać za opłacalną opcję, w przypadku niewielkiej liczby lub braku innych opcji leczenia.</p> <p>Metotreksat może być stosowany jednocześnie z terapią biologiczną w celu zwiększenia efektywności i zmniejszenia prawdopodobieństwa powstawania przeciwciał. Nie należy stosować metotreksatu w monoterapii w celu indukcji remisji u chorych na WZJG.</p> <p>Brakuje dowodów świadczących o słuszności zastąpienia metotretksatem azatiopryny stosowanej u chorych steroidozależnych, w przypadkach braku dostępności lub braku tolerancji na azatioprynę.</p>		
AGA 2020	Infliksymab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia</p>	Infliksymab wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:	Program lekowy B.55: <i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem</i>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>infliksymabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi sugeruje się stosowanie infliksymabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p> <p>Chorzy z ostrym rzutem WZJG</p> <p>W przypadku hospitalizowanych dorosłych chorych z ostrym rzutem WZJG opornych na zastosowane dożylnie kortykosteroidy sugeruje się podanie infliksymabu [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>Nie wydano zaleceń dotyczących dawkowania (zintensyfikowane vs standardowe) infliksymabu w tych przypadkach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • WZJG; • ChLC; • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. 	<p><i>jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</i></p> <p>Programy lekowe: B.32, B.33, B.35, B.36 B.47</p>
ACG 2019		Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie infliksymabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>Gdy infliksymab stosuje się jako leczenie indukcyjne z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie skojarzone z tiopurynami (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości dla azatiopryny).</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia infliksymabem, w celu utrzymania remisji po indukcji tym lekiem u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, którzy nie zareagowali odpowiednio na dożylnie kortykosteroidy w ciągu 3-5 dni, zalecane jest leczenie ratunkowe za pomocą infliksymabu lub cyklosporyny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Wybór między infliksymabem a cyklosporyną powinien opierać się na doświadczeniu z tym lekiem, historii wcześniejszego niepowodzenia immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF-alfa i stężenia albuminy w surowicy.</p> <p>U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, u których uzyskano remisję po leczeniu infliksymabem, zaleca się utrzymanie remisji przy użyciu tego samego leku (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>		
BSG 2019		<p>Umiarkowana do ciężkiej postać WZJG</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; • u których wykształciła się steroïdozależność lub steroïdooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). <p>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG</p> <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami po 3 dniach terapii (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz nie</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>odnotowali niepowodzenia leczenia tiopurynami, kwalifikują się do terapii ratunkowej w postaci dożylnego infliksymabu (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%).</p> <p>U chorych, którzy stosowali INF w dawce 5 mg/kg i nie odpowiedzieli na leczenie po 3-5 dniach po pierwszym wlewie, należy zastosować leczenie indukcyjne o częstszych dawkach po konsultacji chirurgicznej w celu stwierdzenia czy konieczne jest przeprowadzenie kolektomii (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 95,7%).</p>		
NICE 2019		<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie standardowe (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby; Indukcja remisji u chorych hospitalizowanych z powodu wystąpienia ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, u których leczenie CsA jest klinicznie niewłaściwe lub przeciwwskazane – chorzy niespełniający tych kryteriów mogą być leczeni jedynie w ramach badań klinicznych. <p>U każdego chorego należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z terapią infliksymabem. Należy monitorować chorych stosujących infliksymab.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
ECCO 2017		<p>U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie infliksymabu (poziom dowodu 1).</p> <p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni infliksymabem w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 2).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2).</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie infliksymabem, należy kontynuować to leczenie +/-tiopuryny (poziom dowodu 2)</p>		
SBC 2015		<p>Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oporni na leczenie standardowe (A); • w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii u chorych opornych na leczenie salicylanami, kortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi; • w ostrym zaostrzeniu ciężkiego rzutu WZJG jako terapia ratunkowa w przypadku nieskuteczności terapii kortykosteroidami podawanymi pozajelitowo (B). 		
WGO 2015		<p>Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, opornych na kortykosteroidy.</p> <p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o ciężkim nasileniu.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie infliksymabu u chorych na ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG lub u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim do umiarkowanego steroidoopornych lub steroidozależnych.</p> <p>Działanie infliksymabu i.v. utrzymuje się około 8 tyg. Regularnie zaplanowane dawkowanie skutkuje wyższym wskaźnikiem remisji niż terapia doraźna. Przy braku optymalnej odpowiedzi, dawka może być zwiększona od 5 mg/kg do 10mg/kg lub przedział dawkowania</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>może być zmniejszony. Inne korekty dawkowania mogą być dostosowane do stężenia leku.</p> <p>Skuteczność terapii skojarzonej z tiopurynami została potwierdzona w badaniach Sonic i Success. Brakuje dowodów potwierdzających skuteczność leczenia skojarzonego z metotreksatem u chorych na WZJG.</p> <p>Leczenie infliksymabem zmniejsza ryzyko hospitalizacji i operacji u chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit, co znacznie redukuje koszty związane z chorobą</p> <p>Terapia z zastosowaniem infliksymabu znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych w porównaniu z placebo.</p>		
GRKK 2013		<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku remisji klinicznej u chorych stosujących leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) oraz u chorych, którzy nie tolerują leczenia immunosupresyjnego lub u których jest ono przeciwwskazane, powinno się rozważyć terapię infliksymabem (dożylnie w trzech dawkach indukcyjnych 5-10 mg/kg m.c. w tyg. 0., 2. i 6). W przypadku odpowiedzi na leczenie terapię kontynuuje się wlewami leku co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego. • W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) (poziom poparcia A – 86%, poziom poparcia B – 14%). Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę INF czy CsA. Skuteczność obu leków wydaje się zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny (INF powoduje głównie powikłania infekcyjne; CsA – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, zakażenia oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą INF jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs kilkudniowa terapia). Zwraca się uwagę na istotny fakt większego doświadczenia 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		gastroenterologów ze stosowaniem INF, wynikającego z powszechności leczenia inhibitorami TNF-alfa w ChLC. Lepsza znajomość profilu działania infliksymabu może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie ewentualnym działaniom niepożądanym i ich leczenie w przypadku INF w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia CsA. Po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się tiopuryny jako leki pierwszego wyboru. U chorych leczonych INF należy rozważyć leczenie podtrzymujące w postaci INF w skojarzeniu z tiopurynami bądź w monoterapii (poziom poparcia A – 100%).		
GETECCU 2013		<p>W indukcji remisji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych na czynne WZJG o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono steroidooporność; podawany w dawce 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6 (dowody umiarkowanej jakości, silna rekomendacja); • u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność; podawany w dawce 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6 (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja). <p>W leczeniu podtrzymującym remisję</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowany u chorych na aktywne WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, ze stwierdzoną steroidozależnością lub steroidoopornością, u których uzyskano odpowiedź lub remisję z zastosowaniem INF w fazie indukcji (zalecana dawka to 5 mg/kg, podanie co 5 tyg.) (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja); • zalecany w leczeniu chorych na czynne WZJG o nasileniu ciężkim, u których uzyskano remisję z zastosowaniem INF w fazie indukcji (dowody niskiej jakości, słaba rekomendacja). 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
AGA 2020	Adalimumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia adalimumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	<p>Adalimumab wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> umiarkowane do ciężkiego czynne WZJG u dorosłych chorych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie standardowe, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę lub azatioprynę lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych; młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; łuszczycę zwyczajną (plackowatą) u dzieci i młodzieży; ChLC u dzieci i młodzieży. 	<p>Programy lekowe: B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.105</p> <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
ACG 2019		<p>Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie adalimumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów).</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia adalimumabem, w celu utrzymania remisji po indukcji inhibitora TNF-alfa u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>		
BSG 2019		<p>Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego;</p> <ul style="list-style-type: none"> którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<ul style="list-style-type: none"> u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). 		
NICE 2019		<p>Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których terapia standardowa obejmująca kortykosteroidy i merkaptopurynę lub azatioprynę było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.</p>		
WGO 2015		<p>Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie adalimumabu u chorych na ostre WZJG o ciężkim nasileniu lub u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim do umiarkowanego steroidoopornych lub steroidozależnych.</p>		
SBC 2015		<p>Opcja w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie standardowe (A).</p>		
GETECCU 2013		<p>Opcja w leczeniu chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym, u których stwierdzono steroidozależność lub steroidooporność lub brak odpowiedzi na leczenie immunomodulujące (dowody umiarkowanej jakości, słaba rekomendacja).</p>		
GRKK 2013		<p>Istnieje coraz więcej dowodów na skuteczność ADA u chorych na aktywną postać WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi. ADA stosuje się w iniekcjach s.c. (ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie) w dawce 160 mg w tyg. 0., 80 mg w tyg. 2. i następnie w dawce 40 mg co 2 tyg.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
AGA 2020	Golimumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia golimumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	<p>Golimumab, wskazany jest m.in. w leczeniu u chorych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> umiarkowaną lub ciężką czynną postać WZJG u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami, 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub którzy źle tolerowali leczenie lub u których wystąpiły przeciwwskazania do tego leczenia. 	<p>Programy lekowe: B.33.; B.35.; B.36.</p> <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
ACG 2019		<p>Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie golimumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów).</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia golimumabem, w celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNF u chorych aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>		
BSG 2019		<p>Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<ul style="list-style-type: none"> u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). 		
NICE 2019		<p>Opcja w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie standardowe (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane, pod warunkiem obniżenia ceny. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia (konieczność leczenia chirurgicznego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.</p>		
WGO 2015		<p>Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>		
GRKK 2015		<p>W leczeniu chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, którzy nie tolerują lub wykazują oporność na leczenie standardowe; Zalecana dawka to 200 mg s.c., w kolejnym tygodniu 100 mg, a następnie zależnie od masy ciała 50 mg (m.c. < 80kg) lub 100 mg (m.c. > 80kg).</p> <ul style="list-style-type: none"> należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie po otrzymaniu przez chorego 4 dawek leku; leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji. 		
ECCO 2017		<p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 1). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się podanie innego inhibitora TNF-alfa (poziom dowodu 4)</p>	<p>Jak w przypadku infliksymabu, adalimumabu oraz golimumabu.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
FNCCG 2016		<p>U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku nietolerancji kortykosteroidów oraz w przypadku oporności na kortykosteroidy.</p> <p>U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku braku odpowiedzi na azatioprynę.</p> <p>U chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką w przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa możliwa jest zmiana na inny inhibitor TNF-alfa.</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2).</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa należy kontynuować tę terapię +/- tiopuryny.</p>		
SBC 2015		<p>U chorych z zapaleniem w obrębie odbytnicy, postacią lewostronną WZJG lub z łagodną-umiarkowaną postacią WZJG obejmującą całe jelito, którzy są oporni na leczenie aminosalicylanami i lekami immunomodulującymi, zaleca się podanie leków biologicznych w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii (B).</p>		
TORONTO 2015		<p>W indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na WZJG, u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie tiopurynami lub kortykosteroidami (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości); zalecana jest terapia skojarzona z tiopurynami (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) lub metotreksatem (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów); należy ocenić odpowiedź na leczenie po 8-12 tyg. od jego rozpoczęcia (silna rekomendacja, niska jakość dowodów); leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji (silna 		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów dla INF oraz ADA, wysoka jakość dowodów dla golimumabu);</p> <ul style="list-style-type: none"> dopuszcza się optymalizację dawki, jeśli efekty leczenia indukcyjnego nie są odpowiednie lub nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego remisję (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów); chorzy na WZJG, u których wystąpiła steroidozależność (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p>Chorzy z wtórnym brakiem odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>		
WGO 2015		<p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o umiarkowanym nasileniu – inhibitory TNF-alfa w monoterapii.</p> <p>Chorzy na dystalne WZJG, steroidooporni lub steroidozależni – inhibitory TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną/6-merkaptopuryną.</p> <p>Chorzy na rozległe WZJG uzależnieni lub oporni na kortykosteroidy – inhibitory TNF-alfa w skojarzeniu z azatiopryną/6-merkaptopuryną.</p> <p>Należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa po niepowodzeniu terapii azatiopryną</p>		
GRKK 2013		<p>Brak remisji klinicznej u chorych stosujących leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) oraz u chorych, którzy nie tolerują leczenia immunosupresyjnego lub u których jest ono przeciwwskazane (poziom poparcia A – 100%)</p>		
AGA 2020	Wedolizumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia wedolizumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi sugeruje się stosowanie</p>	<p>Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG lub ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie</p>	<p>Program lekowy B.55: <i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</i> Program lekowy: B.32</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie wedolizumabu w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej wedolizumabu z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia 5-ASA zakładającego jego stopniową intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	tolerują leczenia standardowe lub inhibitorami TNF-alfa.	
ACG 2019		<p>Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono nieskuteczność terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi (brak korzyści po leczeniu indukcyjnym) na leczenie inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć lek o odmiennym mechanizmie działania, zamiast podawania innego leku z tej samej grupy.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia wedolizumabem w celu utrzymania remisji u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>umiarkowanym do ciężkiego w remisji po indukcji wedolizumabem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, u których uzyskano remisję po leczeniu cyklosporyną, sugeruje się utrzymanie remisji przy użyciu wedolizumabu (rekomendacja warunkowa, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Obecnie zwraca się uwagę na korzystniejszy profil bezpieczeństwa wedolizumabu odnośnie niższego ryzyka występowania zakażeń, względem leków działających ogólnoustrojowo. Wpisuje się to w strategię terapeutyczną wskazywaną w najnowszych wytycznych ACG 2019, polegającą na zapewnieniu dostępu w pierwszej kolejności do terapii lekami działającymi selektywnie, aktywnymi wyłącznie w obrębie zmian chorobowych w jelitach, przed lekami o działaniu ogólnoustrojowym.</p> <p>Na etapie publikacji amerykańskich wytycznych wskazywano na ograniczenie siły powyższego zalecenia ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię selektywną z terapią o działaniu systemowym w zakresie oceny skuteczności (endoskopowej oraz klinicznej). Należy jednak podkreślić, że powyższe ograniczenie nie jest już aktualne, ponieważ w międzyczasie opublikowano wyniki badania <i>VARSLITY</i> bezpośrednio porównującego wedolizumab (terapię selektywną) z adalimumabem (terapią ogólnoustrojową) w ramach którego wykazano istotną przewagę WED w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej.</p> <p>Już na etapie publikacji wytycznych (tj. przed publikacją wyników badania <i>VARSLITY</i>) autorzy jednoznacznie wskazywali, iż w niektórych grupach chorych (np. u starszych chorych czy też u chorych z wysokim ryzykiem występowania zakażeń) uzasadnione jest zastosowanie selektywnej terapii, jaką jest</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		wedolizumab, przed wdrożeniem inhibitorów TNF-alfa lub leków z grupy inhibitorów kinaz janusowych (tofacytynib).		
BSG 2019		<p>Zaleca się zastosowanie WED, u chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy wymagali zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku; • u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). <p>Zaleca się stosowanie wedolizumabu w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, u których odnotowano niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,7%)</p>		
NICE 2019		<p>Leczenie dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie standardowe/inhibitory TNF-alfa lub nie tolerują leczenia standardowego/inhibitorów TNF-alfa. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego). Rozważyć zakończenie u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, umożliwić wznowienie w przypadku nawrotu choroby.</p>		
ECCO 2017		<p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni wedolizumabem w skojarzeniu z tiopuryną (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia biologicznego zaleca się podanie wedolizumabu (poziom dowodu 2).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni wedolizumabem (poziom dowodu 2).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
FNCCG 2016		<p>U chorych na umiarkowaną lub ciężką postać WZJG w przypadku braku odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa lub w przypadku nietolerancji inhibitora TNF-alfa.</p> <p>Możliwe jest także zastosowanie wedolizumabu w przypadku nietolerancji inhibitora TNF-alfa u chorych steroidoopornych.</p>		
TORONTO 2015		<p>W indukcji remisji u chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami lub inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Należy ocenić odpowiedź na leczenie po 8-14 tyg. od jego rozpoczęcia. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorzy z pierwotnym brakiem odpowiedzi – opcja preferowana zamiast zmiany leczenia na inny inhibitor TNF-alfa silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Chorzy z wtórnym brakiem odpowiedzi na inhibitor TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>		
WGO 2015		<p>Chorzy na WZJG (postać rozległa) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, uzależnieni lub oporni na kortykosteroidy – wedolizumab w monoterapii.</p> <p>Chorzy na WZJG jako indukcja lub leczenie podtrzymujące w remisji (brak ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych).</p> <p>Należy rozważyć leczenie wedolizumabem po niepowodzeniu terapii azatiopryną oraz inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Terapia ratunkowa chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
GRKK 2015		<p>Zalecany w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia standardowe oraz/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy ocenić odpowiedź na leczenie po 10 tyg. od jego rozpoczęcia; • leczenie podtrzymujące należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji remisji; • dopuszcza się zwiększenie częstości podawania w leku (co 4 tygodnie), w przypadku wystąpienia utraty skuteczności w fazie leczenia podtrzymującego. <p>W wyniku analizy dostępności oraz kosztu leczenia WED w Polsce zdaniem ekspertów lek powinien być stosowany u chorych z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia lub nietolerancją zarówno leczenia standardowego, jak i inhibitorami-TNF-alfa.</p>		
AGA 2020	Cyklosporyna	<p>Chorzy z ostrym ciężkim rzutem WZJG</p> <p>W przypadku hospitalizowanych dorosłych chorych z ostrym ciężkim rzutem WZJG opornych na zastosowane przez 3-5 dni dożylnie kortykosteroidy sugeruje się podanie cyklosporyny [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>	<p>CsA wskazana jest m.in. w przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie odrzucania przeszczepu m.in. wątroby, serca, szpiku; • wskazania pozatransplantacyjne np. wywołanie remisji i leczenie podtrzymujące z umożliwieniem odstawienia terapii steroidami w takich chorobach jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry. 	<ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • wskazania pozarejestrowane m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; • nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.
ACG 2019		<p>U chorych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu WZJG, którzy nie zareagowali odpowiednio na dożylnie kortykosteroidy w ciągu 3-5 dni, zalecamy leczenie ratunkowe za pomocą infliksymabu lub cyklosporyny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Wybór między infliksymabem a cyklosporyną powinien opierać się na doświadczeniu z tym lekiem, historii wcześniejszego niepowodzenia immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF-alfa i stężenia albuminy w surowicy.</p>		
BSG 2019		<p>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG</p> <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami po 3 dniach terapii (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz nie</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		odnotowali niepowodzenia leczenia tiopurynami, kwalifikują się do terapii ratunkowej w postaci dożylniej cyklosporyny (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%).		
ECCO 2017		U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie cyklosporyny (poziom dowodu 1). Początkowe leczenie ciężkiej aktywnej postaci WZJG polega na podawaniu kortykosteroidów dożylnie (poziom dowodów 1) lub cyklosporyny dożylnie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem steroidami (poziom dowodów 2).		
SBC 2015		Zalecana w podaniu dożylnym w przypadku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG jako terapia ratunkowa w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów podawanych pozajelitowo (B).		
WGO 2015		Chorzy na ostre WZJG o ciężkim nasileniu, oporni na kortykosteroidy. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności. Chorzy na rozległe WZJG o ciężkim nasileniu.		
GETECCU 2013		<u>Zalecana</u> w podaniu dożylnym w indukcji remisji u chorych na WZJG o nasileniu ciężkim, gdy stwierdzono u chorego steroidooporność (dowody o umiarkowanej jakości, silna rekomendacja). <u>Niezalecana</u> w ramach leczenia podtrzymującego u chorych, u których remisja choroby została osiągnięta z zastosowaniem CsA (dowody bardzo niskiej jakości, silna rekomendacja).		
GRKK 2013		W ciężkim rzucie WZJG w przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) (poziom poparcia A – 86%, poziom poparcia B – 14%). Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę INF czy CsA. Skuteczność obu leków wydaje się zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>(INF powoduje głównie powikłania infekcyjne; CsA – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, zakażenia oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą INF jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs kilkudniowa terapia). Zwraca się uwagę na istotny fakt większego doświadczenia gastroenterologów ze stosowaniem INF, wynikającego z powszechności leczenia inhibitorami TNF-alfa w ChLC. Lepsza znajomość profilu działania INF może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie ewentualnym działaniom niepożądanym i ich leczenie w przypadku infliksymabu w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia CsA.</p> <p>Po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się tiopuryny jako leki pierwszego wyboru lub podawaną doustnie CsA, w przypadku ich nieskuteczności lub występowania nietolerancji (poziom poparcia A – 100%)</p> <p>U tych chorych, u których skuteczna była terapia ratunkowa CsA, w 7 dniu zmienia się sposób jej podawania na doustny oraz kontynuuje terapię zmniejszającymi się dawkami podawanych doustnie steroidów, a następnie dołącza się azatioprynę w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. Po około 12 tyg. tak prowadzonej terapii odstawia się ostatecznie steroidy oraz CsA i stosuje się azatioprynę w monoterapii.</p>		
AGA 2020	Ustekinumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się zastosowanie ustekinumabu zamiast niepodjęcia żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej stosowali infliksymab, w szczególności u chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi sugeruje się zastosowanie ustekinumabu w celu indukcji remisji u tych</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie umiarkowanego lub ciężkiego czynnego WZJG u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub 	<p>Program lekowy: B.32.; B.47.</p> <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>chorych zamiast wedolizumabu lub adalimumabu [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>W celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się zastosowanie ustekinumabu w monoterapii bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej ustekinumabu z lekami z grupy tiopuryn lub z metotreksatem bardziej niż zastosowanie monoterapii tiopuryną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie bardziej sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami z grupy biologicznych z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi niż zastosowanie schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	<p>występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii;</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChLC; • łuszczyca plackowata; • łuszczycowe zapalenie stawów. 	
ACG 2019	Leczenie chirurgiczne	<p>Ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie są wskazaniami do operacji u chorych z ostrym WZJG.</p>	Nie dotyczy	<p>W Polsce procedura kolektomii jest rozliczana w ramach grupy JGP¹¹ F51 (kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit; 152 pkt NFZ).</p>
BSG 2019		<p>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG</p> <p>Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię ratunkową INF lub cyklosporyną w czasie 7 dni, lub chorzy z pogorszeniem stanu lub powikłaniami przed tym czasem (w tym toksyczny megakolon, ciężki krwotok lub perforacja) wymagają subtotalnej kolektomii i ileostomii, z zachowaniem odbytnicy (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 97,4%).</p>		

¹¹ Jednorodne Grupy Pacjentów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		<p>Chirurgiczna resekcja okrężnicy i odbytnicy zalecana jest u chorych z przewlekłymi czynnymi objawami pomimo zastosowania optymalnej terapii. Rekonstrukcja woreczka ileoanalnego lub końcowa ileostomia zapewniają dobrą jakość życia i są kwestią wyboru chorego (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 94,4%).</p> <p>Operacje odcinka jelita krętego a powinny być wykonywane w specjalistycznych ośrodkach, w których wykonuje się zabiegi na dużą skalę (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. zgodność 97,4%).</p>		
NICE 2019		<p>Istnieje zwiększone prawdopodobieństwo konieczności operacji u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstotliwością stolca powyżej 8 dni; • gorączką; • częstoskurczem; • rozszerzoną okrężnicą widoczną na zdjęciu rentgenowskim brzucha • zdjęcie rentgenowskie brzucha z rozszerzeniem okrężnicy; • niską wartością albuminy, hemoglobiny; • wysokim poziomem płytek krwi; wartością białka C-reaktywnego powyżej 45 mg/l (należy pamiętać, że normalne wartości mogą się różnić u kobiet w ciąży). 		
ECCO 2017		<p>U chorych nieodpowiadających na leczenie dożylnymi steroidami, należy rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego. Kolektomia jest zalecana w przypadku niepowodzenia leczenia ratunkowego po 4-7 dniach (poziom dowodu 4).</p> <p>Chorzy steroidozależni z umiarkowaną postacią WZJG powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2) lub wedolizumabem (poziom dowodu 2) bądź metotreksatem (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się kolektomię (poziom dowodu 5).</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		Chorzy z umiarkowaną postacią WZJG oporni na leczenie tiopurynami powinni być leczeni inhibitorem TNF-alfa (poziom dowodu 1), w skojarzeniu z tiopuryną przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodu 2) lub wedolizumabem (poziom dowodu 2). W przypadku niepowodzenia leczenia zaleca się kolektomię (poziom dowodu 5).		
SBC 2015		U chorych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu WZJG w przypadku, braku skuteczności terapii ratunkowej INF lub CsA po 48-72 godzinach od rozpoczęcia leczenia lub w przypadku zdiagnozowania perforacji jelita.		
GETECCU 2013		Opcja u chorych steroidoopornych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu choroby, jednak w większości przypadków należy najpierw zastosować leczenie infliksymabem lub cyklosporyną. W niektórych przypadkach (perforacja, rozległy krwotok lub nawracające toksyczne rozdęcie okrężnicy, leczenie chirurgiczne jest konieczne. (dowody niskiej jakości; słaba rekomendacja).		
WGO 2015		25-30% chorych na WZJG może wymagać operacji, jeśli leczenie nie jest w pełni skuteczne lub w przypadku wystąpienia dysplazji. W przypadku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG niereagującego na kortykosteroidy i.v. lub w przypadku WZJG przewlekłej steroidooporności lub steroidozależnego WZJG należy rozważyć kolektomię.		
GRKK 2013		Leczenie chirurgiczne we WZJG jest ostateczną metodą terapeutyczną u chorych niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami choroby (takich jak perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie, stwierdzenie zmian przedrakowych lub raka jelita grubego) (poziom poparcia A – 100%). W przypadku ciężkiego rzutu WZJG, niezależnie od zasięgu zmian, leczenie chirurgiczne powinno być rozważane na każdym etapie podejmowania decyzji terapeutycznych. Leczenie operacyjne postaci		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL ⁹	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ¹⁰
	Terapia	Populacja		
		o średnim nasileniu, niereagującej na leczenie farmakologiczne jest jednak kontrowersyjne. Zgodnie z wytycznymi steroidooporność lub steroidozależność pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego i/lub ewentualnie inhibitorów TNF-alfa jest również wskazaniem do leczenia operacyjnego.		

Siła rekomendacji i poziomy dowodów:

AGA 2020

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń). Zgodność określono podczas spotkania autorów wytycznych oraz autorów recenzji.

Tabela 7.

Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE

Ocena jakości	Definicja
Wysoka	Pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowaniom.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowaniom, ale istnieje możliwość, że będzie on znacząco różny.
Niska	Ograniczone przekonanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może być znacząco różny od oszacowań.
Bardzo niska	Bardzo ograniczone zaufanie do oszacowanego efektu. Rzeczywisty efekt najprawdopodobniej znacząco różni się od oszacowanego efektu.
Brak dowodów	Dostępne dowody są niewystarczające do wyznaczenia prawdziwego efektu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020 [AGA 2020]

Tabela 8.
Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE

Siła zaleceń	Sformułowania w wytycznych	Dla chorego	Dla lekarza
Silne	„AGA zaleca...”	Większość osób w tej sytuacji zgodziłaby się z zaleceniami, niewielka część osób nie.	Większość osób powinna być leczona wg zaleceń. Formalne pomoce w podejmowaniu decyzji najprawdopodobniej nie będą potrzebne w podjęciu decyzji zgodnej z wartościami i preferencjami pacjentów.
Warunkowe	„AGA sugeruje...”	Większość osób w tej sytuacji zgodziłaby się z zaleceniami, ale wiele osób nie.	Różny wybór zastosowanego zalecenia będzie odpowiedni dla różnych pacjentów. Pomoce w podejmowaniu decyzji co do zalecenia mogą być pomocne w indywidualnym doborze zalecenia zgodnego z wartościami i preferencjami pacjentów. Klinicyści powinni spodziewać się przeznaczenia większej ilości czasu na podjęcie decyzji.
Brak	„AGA nie zaleca...”	-	Wiarygodność oszacowania jest tak niska, że obecnie jakkolwiek szacowany efekt jest spekulacją.

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020 [AGA 2020]

BSG 2019

Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń). Zgodność określono na podstawie dwóch niezależnych ocen członków GDG, którzy byli zaślepieni na wzajemne oceny.

ACG 2019: silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i/lub brak działania; rekomendacja warunkowa – niepewność dotycząca stosunku korzyści do potencjalnego ryzyka; dowody wysokiej jakości – na podstawie badań randomizowanych, przekonanie autorów o słuszności oceny efektu; dowody umiarkowanej jakości – na podstawie badań randomizowanych, umiarkowane zaufanie do oceny efektu, dalsze badania prawdopodobnie miałyby wpływ na pewność tej oceny; dowody niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, dalsze badania prawdopodobnie miałyby istotny wpływ na zaufanie do oszacowania oceny i prawdopodobnie zmienią ten szacunek; dowody bardzo niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, bardzo małe zaufanie do oceny efektu i faktyczny efekt może być zasadniczo różny obecnego;

NICE 2019: jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń oceniono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).

FNCCG 2016: konsensus został wypracowany przez panel ekspertów z różnych organizacji zawodowych z doświadczeniem w leczeniu WZJG na podstawie zaleceń Europejskiej Organizacji ds. Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego ostatnich przeglądów literatury naukowej oraz dyskusji opracowanych przez Komitet. Wykorzystano przykłady przypadków klinicznych, dla których istnieją ograniczone dane oparte na dowodach z badań klinicznych. Dwie grupy robocze zaproponowały i przeprowadziły głosowanie nad algorytmami leczenia, które zostały następnie omówione w celu osiągnięcia konsensusu.

SBC 2015: A – dowody na podstawie badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych o spójnych wnioskach; B – dowody na podstawie badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych o mniej spójnych wnioskach niż w przypadku zaleceń kategorii A;

Toronto 2015: jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń oceniono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).

GETECCU 2013: jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń oceniono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).

GRKK 2015 i GRKK 2013: poziom poparcia A – akceptacja zalecenia w całości; poziom poparcia B – akceptacja zalecenia pewnymi zastrzeżeniami.

Tabela 9.

ECCO 2017: Poziomy dowodów naukowych według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 – wersja skrócona

Pytania	Poziom 1*	Poziom 2*	Poziom 3*	Poziom 4*	Poziom 5*
Czy dana interwencja może pomóc? (korzyści z leczenia)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków (ang. <i>N-of-1 trials</i>)	Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi**,***	Wnioskowanie na podstawie mechanizmu działania leku (ang. <i>mechanism-based reasoning</i>)
Jakie są częste szkodliwości? (działania niepożądane)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych, przegląd systematyczny zagnieżdżonych badań kliniczno-kontrolnych, randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków lub badań obserwacyjnych ze spektakularnym wynikiem	Jedno badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/ badanie długofalowe (post-marketingowy nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu) jeśli liczba leczonych umożliwia wykluczenie częstego występowania działania niepożądanego (dla działań niepożądanych ujawniających się po dłuższym czasie okres obserwacji musi być wystarczający)**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi*,***	
Jakie są rzadkie szkodliwości? (działania niepożądane)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub pojedyncze studium przypadku	Badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem			

*Poziom dowodów może być obniżony na podstawie niskiej jakości badania, niedokładności, pośredniości (populacja, interwencja, porównanie i mierzone punkty końcowe w badaniach klinicznych niezgodne z charakterystyką docelowej grupy pacjentów), braku spójności wyników różnych badań lub niskiego absolutnego wymiaru efektu **Przegląd systematyczny jest z reguły lepszy niż jednostkowe badanie ***Kontrolowane badanie historyczne – badanie, które porównuje grupę uczestników otrzymującą daną interwencję z podobną grupą z przeszłości, która nie została poddana tej interwencji

3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce obowiązuje Program lekowy B.55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*, w ramach którego finansowane są: wedolizumab, infliksymab oraz tofacytynib.

Do leczenia wedolizumabem lub infliksymabem lub tofacytynibem w ramach ww. programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18. roku życia (w przypadku infliksymabu: w wieku 6 lat i powyżej), z rozpoznaną ciężką¹² postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAL u osób w wieku <18 r.ż.), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

Nieskuteczność leczenia standardowego określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.

Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.

¹² należy zauważyć, że zastosowane w omawianym programie lekowym sformułowanie „ciężka postać” jest wysoce nieprecyzyjne – nie definiuje według jakiej skali powinna być ona określona. Dlatego też prawdopodobnie należy mu przypisać znaczenie bardziej potoczne, a kwalifikacja pacjentów powinna się odbywać na podstawie niżej wymienionych punktów 1)-3).

Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).

Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo.

Dawkowanie wedolizumabu, infliksymabu oraz tofacytynibu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – zgodnie z dawkowaniem określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorych, u których występują nieustanne obawy, stres, ból prowadzące do wycofania z życia zawodowego i towarzyskiego. Chorują przede wszystkim osoby młode, w wieku produkcyjnym. Na podstawie przeprowadzonej w 2016 roku oceny utraty produktywności wynikającej z WZJG u dorosłych chorych w polskiej populacji ustalono, że skuteczna indukcja i utrzymanie remisji u wszystkich chorych mogłaby obniżyć koszty wynikające z utraty produktywności chorych co najmniej o 60% wśród pracujących chorych z WZJG [Rydzewska 2016].

W ramach obecnie finansowanego *Programu lekowego B.55* wedolizumab jest dostępny wyłącznie w postaci dożylniej. Niniejszy wniosek dotyczy uwzględnienia podskórnej drogi podania leku w ramach istniejącego programu lekowego.

W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumab w postaci dożylniej podaje się w placówkach ochrony zdrowia. W trakcie podawania wedolizumabu dożylnie należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania chorego i postępowania medycznego. Podczas infuzji wszyscy chorzy powinni być objęci ciągłą obserwacją. W związku z powyższym dożylnie podawanie leku wiąże się z koniecznością regularnych wizyt chorego w placówce medycznej, co może wiązać się z nieobecnością w pracy oraz podróżami w celu infuzji leku w szpitalu. Tak jak wspomniano wyżej chorują przede wszystkim osoby młode, w wieku produkcyjnym,

które mogą być aktywne zawodowo, dlatego logistyka związana z dożylnym podaniem leku u chorych może być szczególnie obciążająca.

Jeśli lekarz uzna to za właściwe, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, chory lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie samodzielnie. W odpowiedniej ulotce dla chorego podano wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku przy użyciu ampułko-strzykawki lub półautomatycznego wstrzykiwacza napełnionego.

Komitet Doradczy ds. Świadczeń Farmaceutycznych (PBAC) stanowiący niezależny organ powołany przez rząd australijski w dokumencie wydanym w 2020 roku dotyczącym oceny produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej wskazał na istnienie potrzeby dostępu do skutecznych terapii w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. **Eksperci PBAC uznali, że dostępność wedolizumabu w postaci podskórnej zapewniłaby dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję leczenia podtrzymującego.** Co więcej eksperci PBAC zaznaczyli, że właściwe byłoby umożliwienie chorym stosującym WED i.v. kontynuację leczenia za pomocą WED s.c. po co najmniej 2. dawkach leczenia indukcyjnego. Komitet PBAC podkreślił, że możliwość stosowania WED s.c. od 6. tygodnia byłaby korzystna dla chorych z odległych obszarów, którzy mogą mieć trudności z dostępem do leczenia WED i.v. Komitet PBAC uznał także, że kontynuacja leczenia WED i.v. za pomocą postaci podskórnej prawdopodobnie przyniesie korzystniejsze wyniki u niektórych chorych w porównaniu ze zmianą leczenia na alternatywny lek. Co więcej, Australijska Organizacja ds. Choroby Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (*Crohn's and Colitis Australia*) wyraziła zdecydowane poparcie dla umieszczenia w wykazie leków refundowanych wedolizumabu w postaci podskórnej do samodzielnego wstrzykiwania, ponieważ oprócz wskazanych przez klinicystów licznych korzyści wynikających z leczenia WED s.c. m.in. wygody dla chorego i zmniejszenia kosztów terapii związanych ze zmniejszonymi wymaganiami dotyczącymi infuzji w szpitalu, chorzy będą mogli uniknąć nieobecności w pracy i podróży związanych z infuzjami w placówce medycznej [PBAC 2020].

Dodatkowo należy podkreślić, że podskórna droga podania leku nie jest związana z koniecznością odbywania częstych wizyt w ośrodkach, co ma szczególne znaczenie podczas pandemii COVID-19, w trakcie której dostęp do wielu metod leczenia oraz dostęp do opieki zdrowotnej ogółem stał się trudniejszy [Łodyga 2020, Singh 2020]. Europejska Agencja Leków również wskazała na zalety związane ze stosowaniem leku

w postaci podskórnej. Podkreślono, że leczenie farmakologiczne z podskórną drogą podania zapewnia wygodę chorym, lekarzom i opiekunom, eliminując czas, logistykę i obciążenie, związane z infuzją leku [EMA 2020]. Wedolizumab podawany podskórnie, odznaczający się udowodnioną skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a także wygodną drogą podania stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych na WZJG.

4. Interwencja – wedolizumab

Charakterystyka wedolizumabu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Entyvio®* [ChPL Entyvio®] oraz na podstawie danych z EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) [EMA 2021].

Produkt leczniczy Entyvio® (do infuzji) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 22 maja 2014 roku¹³, natomiast **wedolizumab do podania podskórnego został dopuszczony do obrotu 28 kwietnia 2020 roku**. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Takeda Pharma A/S.

Produkt leczniczy Entyvio® w postaci podskórnej dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Każda ampułko-strzykawka / wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml. Przedmiotem niniejszego wniosku jest Entyvio® w postaci podskórnej dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

W 2018 roku opublikowano wyniki badania randomizowanego typu *cross-over*, w którym oceniano preferencje chorych z WZJG dotyczące podania golimumabu tj. za pomocą automatycznego wstrzykiwacza lub ampułkostrzykawki. Wysoki odsetek chorych określił wyżej wymienione sposoby podania leku jako łatwe w użyciu, przy czym automatyczny wstrzykiwacz był częściej uważany za niezwykle łatwy lub łatwy w użyciu (94,5% chorych) niż ampułko-strzykawka (73,6% chorych). Ponadto niewielki odsetek chorych zgłosił dyskomfort podczas stosowania automatycznego wstrzykiwacza (5,5% chorych), mniejszy niż w przypadku ampułko-strzykawki (20,9% chorych). **Większość chorych oceniła wrażenie ze stosowania leku w postaci podskórnej jako pozytywne lub bardzo pozytywne** [Vermeire 2018].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

¹³ Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018 r.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

Kod ATC¹⁴	Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33).
Działanie leku	<p>Substancja czynna produktu Entyvio®, wedolizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka stworzonym w celu rozpoznawania i przyłączania określonej struktury (zwanej antygenem) w organizmie. Wedolizumab został opracowany tak, aby przyłączał się do alfa-4-beta-7 integryny — białka występującego głównie na powierzchni białych krwinek w jelicie. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita komórki te przyczyniają się do powstawania stanu zapalnego jelita. Poprzez blokowanie alfa-4-beta-7 integryny wedolizumab łagodzi stan zapalny jelita i objawy tej choroby.</p> <p>Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej [EMA 2014a]. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa. • w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej, a następnie podawać co 2 tygodnie.</p> <p><u>Schemat dawkowania dożylnego</u></p> <p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio® podawane w trwającym 30 minut wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. Brak wystarczających danych do ustalenia, czy chorzy, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące wedolizumabem, odnieśliby korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania.</p> <p>Brak danych dotyczących zmiany leczenia chorych z wedolizumabu podawanego podskórnie na wedolizumab podawany dożylnie w okresie leczenia podtrzymującego.</p> <p>U chorych, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem, można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p> <p>Jeśli leczenie wedolizumabem podawanym podskórnie zostanie przerwane lub chory pominął przyjęcie zaplanowanej dawki (dawek) wedolizumabu, należy doradzić choremu jak najszybsze wstrzyknięcie kolejnej dawki podskórnej, a następnie przyjmowanie leku co 2 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 46 tygodni. Podczas wznowienia leczenia z podawaniem wedolizumabu podskórnie uzyskano skuteczność bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z iniekcją w miejscu podania podskórnego.</p>

¹⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Sposób podawania</p> <p>Entyvio roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.</p> <p>Jeśli lekarz uzna to za właściwe, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie samodzielnie. W odpowiedniej ulotce dla pacjenta podano wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku przy użyciu ampułko-strzykawki lub półautomatycznego wstrzykiwacza napełnionego.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach programu lekowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.</p> <p>Jeśli lekarz uzna to za właściwe, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki podawania podskórnego, chory lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie samodzielnie. W odpowiedniej ulotce informacyjnej podano wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku przy użyciu ampułko-strzykawki lub półautomatycznego wstrzykiwacza napełnionego.</p>
<p>Monitorowanie stosowanej technologii</p>	<p>Według wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego.</p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia wedolizumabem zalicza się zakażenia, takie jak: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00.3), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J30-J39), zapalenie oskrzeli (ICD-10: J20), grypa (ICD-10: J09-J11) i zapalenie zatok (ICD-10: J01), a także ból głowy (ICD-10: R51), bóle stawów (ICD-10: M25.5), nudności (ICD-10: R11), gorączka (ICD-10: R50.9), zmęczenie (ICD-10: R53), kaszel (ICD-10: R05).</p> <p>Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (po podaniu podskórnym) nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa stosowania i działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab podskórnie, w porównaniu do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego w badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt Entyvio® w postaci podskórnej nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.55.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Entyvio®* i *Wykazu leków refundowanych*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;

Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje finansowe wydane przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu leczenia standardowego. **Wszystkie odnalezione wytyczne były pozytywne.**

Organizacje *CADTH*, *HAS*, *PBAC*, *SMC* wskazywały na **zasadność finansowania wedolizumabu s.c. w leczeniu chorych z aktywnym, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego** o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie standardowe lub leczenie inhibitorami TNF-alfa lub nie tolerują takiego leczenia. Rekomendacje wydano w oparciu o wyniki z randomizowanego badania *VISIBLE I*.

W uzasadnieniu rekomendacji podkreślano m.in. potrzebę dostępu do bezpiecznej, alternatywnej terapii dla obecnych opcji terapeutycznych. Wskazano na istnienie klinicznej potrzeby dostępu do skutecznych terapii w leczeniu WZJG, podkreślając przy tym, że dostępność preparatu do podania podskórnego zapewniłaby dodatkową, potencjalnie istotną

dla chorego opcję terapii podtrzymującej. Zwrócono uwagę na udokumentowaną skuteczność wedolizumabu s.c. oraz jego porównywalną skuteczność z WED i.v.

Dodatkowo na stronie NCPE (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych) odnaleziono informację, że Agencja zaleca wykonanie pełnej oceny HTA odnośnie skuteczności klinicznej i opłacalności wedolizumabu do podania podskórnego w porównaniu z aktualnym standardem leczenia, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii [NCPE 2021].

Na stronie AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) odnaleziono natomiast informację, że wedolizumab do podania podskórnego został wykluczony z oceny przez Agencję, ponieważ spełnia jedno z kryteriów wykluczenia: produkt leczniczy jest nową postacią istniejącego leku, który jest: alternatywną postacią leku, która kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek (nowe receptury, które kosztują więcej, będą rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku).

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla wedolizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja ¹⁵ , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CADTH 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub infliksymab, antagonistę TNF-alfa.	<p>CADTH zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w analizowanej populacji, jeśli spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • refundacja na zasadzie analogicznej jak dla wedolizumabu i.v.; • leczenie WED s.c. należy rozpocząć wyłącznie u chorych, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po indukcji WED i.v. 300 mg; • koszt leczenia WED s.c. nie powinien przekraczać kosztu najtańszego leku biologicznego obecnie refundowanego w leczeniu WZJG. <p>Komitet zwrócił uwagę, że chociaż w badaniu <i>VISIBLE 1</i> terapia WED s.c. vs PLC dała rezultaty porównywalne do WED i.v. vs PLC, ocena porównania WED s.c. vs WED i.v. miała charakter opisowy i nie została formalnie zaprojektowana i przetestowana jako hipoteza <i>non-inferiority</i>. Ponadto, mimo że analizę w podgrupach przeprowadzono w celu zbadania spójności efektu leczenia obserwowanego dla pierwszorzędownego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych, wielkość próby podgrup klinicznych lub terapeutycznych uniemożliwiła właściwą interpretację danych, ponieważ nie miały one mocy statystycznej niezbędnej do wykrycia znaczącego wpływu w specyficznych populacjach.</p>
HAS 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub	<p>HAS zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.).</p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Entyvio® (wedolizumab) do podania podskórnego są znaczące w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub infliksymab, antagonistę TNF-alfa (w drugiej i trzeciej linii terapii).</p>

¹⁵ ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych; fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

Organizacja ¹⁵ , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		antagonistę TNF-alfa (druga i trzecia linia terapii).	Komitet zwrócił uwagę na potencjalną korzyść w zakresie organizacji opieki i ścieżki opieki nad chorym, umożliwiającą uniknięcie hospitalizacji, mimo że nie zostało to wykazane na obecnym etapie. Podkreślono, że jest mało prawdopodobne, aby Entyvio® 108 mg (WED s.c.) miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne w leczeniu WZJG.
PBAC 2020	Pozytywna	Chorzy z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne VDZ IV.	<p>PBAC zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.</p> <p>Komitet podkreślił, że opłacalność WED s.c. byłaby akceptowalna, gdyby była zminimalizowana pod względem kosztów w porównaniu z WED i.v., co więcej umieszczenie WED s.c. liście refundacyjnej powinno opierać się na równoważnej skutecznej dawce WED s.c. 108 mg Q2W i WED i.v. 300 mg Q8W.</p> <p>PBAC uznał, że istnieje kliniczna potrzeba skutecznych terapii w przypadku WZJG, a dostępność preparatu do podania podskórnego zapewni dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję terapii podtrzymującej.</p> <p>PBAC zauważył, że w odniesieniu do WZJG badanie <i>VISIBLE 1</i> nie było zaprojektowane do wykrycia różnicy między WED s.c. i WED i.v., jednak uznał, że wyniki były zgodne z wnioskiem o braku różnicy. PBAC uznał, że chociaż istnieją niepewności co do bezpośrednich dowodów klinicznych dla WZJG, WED s.c. może dawać podobne wyniki jak WED i.v. podczas fazy podtrzymującej po 12 do 14 tygodniach oceny.</p> <p>PBAC uznał, że nie ma ogólnych różnic w profilu bezpieczeństwa między WED s.c. i WED i.v. dla WZJG, jednak zauważył, że wskaźniki przerwania leczenia faworyzują WED s.c.</p>
SMC 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub antagonistę TNF-alfa.	<p>W dokumencie wydanym przez SMC podkreślono, że Entyvio® (wedolizumab) został zaakceptowany wcześniej w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub infliksymab, antagonistę TNF-alfa (SMC 2015). SMC zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w tym samym wskazaniu.</p> <p>W dokumencie wydanym w 2015 roku dla WED i.v. wskazano na innowacyjność leczenia WED i przedstawiono jako formę leczenia chorych, u których niepowodzenie leczenia standardowego może skutkować koniecznością zabiegu operacyjnego. SMC</p>

Organizacja ¹⁵ , rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			zaznaczyło, że wymagana jest coroczna ocena zasadności kontynuowania terapii WED, a w przypadku zupełnej remisji jej zaprzestanie z możliwością ponownego rozpoczęcia leczenia w przypadku nawrotu choroby. Po uwzględnieniu zniżki w ramach dostępnego programu wskaźnik kosztów efektywności produktu leczniczego Entyvio® został oceniony pozytywnie.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania Entyvio® w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji dla wedolizumabu do podania podskórnego (WED s.c.), dlatego zdecydowano o przedstawieniu rekomendacji dotyczących wedolizumabu podawanego dożylnie (WED i.v.).

W 2017 r. prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach pełnego wnioskowanego wskazania (finansowanie w ramach programu lekowego „*Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego*”). Niemniej jednak Prezes Agencji dodatkowo odniósł się do populacji po niepowodzeniu leczenia infliksymabem oraz wskazał na rozważenie finansowania WED we wskazaniu „chorzy po niepowodzeniu terapii biologicznej”. **Ostatecznie wedolizumab i.v. jest finansowany w ramach programu lekowego *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)* – Załącznik B.55.**

W 2020 r. prezes AOTMiT wydał rekomendację **pozytywną warunkowo** w sprawie dodania zaproponowanych zmian do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 „*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*” pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem i.v. co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii. Analizowany wniosek dotyczył zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem i.v., pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie. Z kolei negatywna rekomendacja dotyczyła utworzenia nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu i.v., ze względu na fakt, iż wedolizumab i.v., wraz z infliksymabem i tofacytynibem są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

¹⁶ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 12.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab do infuzji (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa, 2020	<p><u>Negatywna</u> (dot. utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu nie jest zasadne)</p> <p><u>Pozytywna warunkowa</u> (dodanie zaproponowanych zmian do aktualnie finansowanego Programu Lekowego B.55)</p>	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (jako trzecia linia leczenia)	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab i.v.) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje dodanie zaproponowanych zmian do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem i.v. co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem i.v. co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.</p> <p>Analizowany wniosek dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem i.v., pozostawiając lekarzom decyzję co do łącznego czasu leczenia w programie. Ponadto zapisy proponowanego programu lekowego, w kryterium włączenia, uwzględniają umiarkowaną postać choroby oraz zmieniają dotychczasowy warunek kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt.</p> <p>Skuteczność dłuższego stosowania analizowanej terapii oceniono w badaniu <i>OBSERV-IBD</i>, gdzie okres obserwacji wynosił 162 tygodnie. Do badania włączano chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Remisję kliniczną osiągnęło 42,1% chorych w 54. tygodniu oraz 36,1% chorych w 162. tygodniu. Natomiast spośród 49 chorych, będących w remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 54. tygodniu obserwacji, 34 chorych (69,4%) pozostało w remisji w 162. tygodniu.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi zaleca się zastosowanie leków z grupy anty-TNF oraz wedolizumabu i.v. u chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, u których leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania. W przypadku chorych po niepowodzeniu terapii anty-TNF rekomendowana jest zmiana leku na inny z tej grupy lub zastosowanie wedolizumabu</p>

				<p>i.v. Większość wytycznych klinicznych nie określa optymalnego czasu leczenia wedolizumabem i.v. Niemniej jednak odniesienie do zalecanego czasu trwania terapii odnaleziono w dwóch rekomendacjach (NICE 2015, SMC 2015), gdzie zaleca się ocenę zasadności kontynuowania terapii co 12 miesięcy. Leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne. Mając na uwadze, że wedolizumab i.v., wraz z infliksymabem i tofacytynibem są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu i.v. nie jest zasadne. Jednocześnie zaproponowane zmiany, dotyczące doprecyzowania kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz zniesienia określonej maksymalnej długości czasu leczenia, mogą zostać uwzględnione w istniejącym programie lekowym B.55., „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa, 2017</p>	<p><u>Negatywna</u> (pełne wnioski wskazuje) <u>Pozytywna warunkowa</u> (chorzy po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa)</p>	<p>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (jako trzecia linia leczenia)</p>	<p>W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. infliksymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obarczone jest niepewnością wnioskowania. Niepewności te dodatkowo zwiększa fakt, że wyniki badania wykorzystanego do ww. porównania pochodziły z danych niepublikowanych. Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami związanymi m.in. z heterogenicznością badań, czy też rozbieżnościami pomiędzy charakterystyką populacji wnioskowanej a populacją w badaniach.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. infliksymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo. Ponadto w modelu wykorzystano dane, które nie znajdują potwierdzenia w dostępnych dowodach klinicznych. Przyjęte założenia sugerują obniżenie efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora oraz możliwe zawyżenie kosztów jego stosowania, przez przyjęcie obliczeń dla liczby fiolek leków nie zaś faktycznego zużycia leku. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych). Niemniej jednak oszacowania w budżecie wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej, ze względu na nie uwzględnienie w nich populacji chorych o umiarkowanym stadium choroby. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika przy uwzględnieniu skrajnie konserwatywnych założeń.</p> <p>W odniesieniu do porównania WED do leczenia standardowego należy wskazać, że w ocenie Prezesa Agencji należy rozważyć możliwość finansowania wnioskowanej technologii w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (jako trzecia linia</p>

				<p>leczenia). Obecnie chorzy po niepowodzeniu terapii infliksymabem mają możliwość stosowania jedynie leczenia standardowego. Analiza kliniczna wykazała natomiast na różnice istotne statystycznie dla porównania WED vs leczenie standardowe na korzyść preparatu Entyvio®. Również w ramach analizy ekonomicznej terapia ta okazała się efektywna kosztowo w porównaniu z leczeniem standardowym.</p> <p>Niemniej jednak, ze względu na niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która kwalifikować się będzie do leczenia wedolizumabem konieczne jest przyjęcie instrumentu podziału ryzyka, który zabezpieczy budżet płatnika publicznego, przed nadmiernym wzrostem populacji docelowej.</p>
--	--	--	--	---

5. Komparatory

W *Wytocznych AOTMiT* zaleca się, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką kliniczną. 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* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy o refundacji* w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Leczenie wedolizumabem jest obecnie finansowane w ramach *Programu lekowego B.55*. Niniejszy wniosek dotyczy uwzględnienia podskórnej drogi podania leku w ramach istniejącego programu lekowego.

Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią chorzy leczeni wedolizumabem w ramach obowiązującego programu lekowego.

W *Programie lekowym B.55* finansowany jest również infliksymab i tofacytynib. Niemniej jednak nie stanowią one odpowiedniego komparatora dla WED stosowanego podskórnie ponieważ zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®* schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylnie leku w indukcji remisji a następnie podanie podskórne w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym w warunkach praktyki klinicznej wybór pomiędzy terapiami będzie dotyczył kontynuacji terapii wedolizumabem w postaci dożylnej lub jej zmiana na postać podskórną.

Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wskazaniu dorosłych chorych na WZJG uznano, iż potencjalnym komparatorem dla wedolizumabu stosowanego podskórnie jest:

- **wedolizumab stosowany dożylnie.**

5.1. Wedolizumab w postaci dożylniej

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółową charakterystykę komparatora.

Tabela 13.
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

<p>Kod ATC¹⁷</p>	<p>Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33).</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Substancja czynna produktu Entyvio®, wedolizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka stworzonym w celu rozpoznawania i przyłączania określonej struktury (zwanej antygenem) w organizmie. Wedolizumab został opracowany tak, aby przyłączał się do alfa-4-beta-7 integryny — białka występującego głównie na powierzchni białych krwinek w jelicie. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita komórki te przyczyniają się do powstawania stanu zapalnego jelita. Poprzez blokowanie alfa-4-beta-7 integryny wedolizumab łagodzi stan zapalny jelita i objawy tej choroby.</p> <p>Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej [EMA 2014a]. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa. • w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio® podawane w trwającym 30 minut wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6., a następnie co 8 tygodni. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami.</p> <p>W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>U chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio® co 4 tygodnie.</p> <p>U chorych, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio® można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio® można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.</p>

¹⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.
Monitorowanie stosowanej technologii	<p>W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumab należy podawać w placówkach ochrony zdrowia. W trakcie podawania wedolizumabu należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania chorego i postępowania medycznego. Podczas wlewu wszyscy chorzy powinni być objęci ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch wlewów chorych należy także obserwować przez około dwie godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach chorych należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu.</p> <p>Według wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych leczenie należy kontynuować tylko w przypadku udokumentowanej skuteczności, dokonując corocznej oceny jego zasadności, przerwać w przypadku niepowodzenia leczenia lub konieczności leczenia operacyjnego.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia wedolizumabem zalicza się: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00.3), zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J30-J39), zapalenie oskrzeli (ICD-10: J20), grypa (ICD-10: J09-J11) i zapalenie zatok (ICD-10: J01), a także ból głowy (ICD-10: R51), bóle stawów (ICD-10: M25.5), nudności (ICD-10: R11), gorączka (ICD-10: R50.9), zmęczenie (ICD-10: R53), kaszel (ICD-10: R05).</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt Entyvio® w postaci dożylniej jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Programu lekowego B.55</i>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Entyvio®* i *Wykazu leków refundowanych*

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).

Po uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższych rozdziałach, w szczególności w podrozdziale dotyczącym objawów choroby (podrozdział 3.5.1), a także na podstawie analizy *Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®*, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- jakość życia;
- remisja kliniczna;
- trwała remisja kliniczna;
- (trwała) remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- (trwała) odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- wygojenie błony śluzowej;
- wyniki badań endoskopowych i histologicznych;
- stosowanie kortykosteroidów;
- profil bezpieczeństwa (np. częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np.

w zakresie wpływu na nasilenie objawów choroby) 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 z zaleceniami określonymi w *Wytycznych 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 *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych 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 dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej efektów zdrowotnych. W ramach oceny istotności klinicznej, w przypadku punktów końcowych będących surogatami, przedstawiono również dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby lub jakością życia chorych. Nie we wszystkich przypadkach możliwa była walidacja surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego. W takich przypadkach dążono do przedstawienia jak najbardziej wiarygodnych danych w populacji chorych na WZJG.

Tabela 14.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w ramach badania rejestracyjnego

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia			
Ocena na podstawie kwestionariusza IBDQ	Kwestionariusz IBDQ (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit) jest kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia stosowanym w chorobach zapalnych jelit. Zawiera 32 pytania, na które udzielić można odpowiedzi, stosując 7-punktową skalę Likerta. Ocenie poddane są 4 domeny: objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi 32-224 punktów.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Bezwzględna zmiana wyniku o ≥ 30 pkt. lub o ≥ 15 pkt. względem PLC stanowi najmniejszą istotną różnicę (MID) [CADTH 2020a].
Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36	Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>36-Item Short Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia) stanowi zwalidowane narzędzie służące do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Kwestionariusz składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii. Kategorie zgrupowane są w 2 skale: fizyczną i psychiczną. Po przeliczeniu punktów, według określonych zasad, ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w skali od 0 do 100. Standardowa forma SF-36 bada jakość życia na podstawie 4 ostatnich tygodni.	Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	Wzrost wartości w każdej ze skal oraz w poszczególnych kategoriach) o co najmniej 5 punktów oznacza klinicznie istotną poprawę jakości życia [Feagan 2017].
Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	Kwestionariusz EQ-5D (ang. <i>EuroQol- 5 Dimension</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia) składa się z części oceniających jakość życia w 5 kategoriach: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie, ocenianych na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty). Druga część (tzw. EQ-VAS, ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa) to wizualna skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100. Wynik w skali VAS podawany jest osobno.	<u>EQ-5D</u> Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego <u>EQ-VAS</u> Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.	W dokumencie <i>CADTH 2020a</i> przedstawiono informację, iż brak jest danych dla MID w populacji WZJG, przy czym MID dla chorych IBD wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • 10,9 pkt. (skala VAS), 0,05 pkt. (wynik indeksu) – dla poprawy jakości życia; • -14,4 (VAS), -0,067 (wynik indeksu) dla pogorszenia jakości życia [CADTH 2020a].

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność			
Odpowiedź kliniczna	Skala Mayo	Im mniejszy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie. Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się zmniejszenie wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna, oceniana zgodnie z definicją przyjętą w analizowanych badaniach, jest punktem istotnym klinicznie.
	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>		
	Częściowa skala Mayo		
	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 2 punkty oraz $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o ≥ 1 punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena tego parametru przyjmująca wartości 0 lub 1.</p>		
	<p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie łącznej oceny w częściowej skali Mayo o ≥ 3 punkty oraz $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.</p>		
Trwała odpowiedź kliniczna	Trwała odpowiedź kliniczna definiowana jest jako odpowiedź kliniczna na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.		
Remisja kliniczna	Skala Mayo		Remisja kliniczna jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w leczeniu WZJG. Oznacza ona zarówno brak objawów chorobowych, jak również wygojenie się zmian zapalnych. Przyjmując, że istotnym klinicznie punktem końcowym jest odpowiedź
	<p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w skali Mayo ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1.</p>		
	Częściowa skala Mayo		
	<p>Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 2 oraz żaden oceniany pojedynczy parametr nie przyjmuje wartości > 1.</p>		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Remisja kliniczna definiowana jest jako łączna ocena w częściowej skali Mayo o wartości ≤ 1 oraz ocena w podskali krwawienia z odbytnicy przyjmująca wartość 0.		kliniczna, za istotną klinicznie należy uznać także remisję kliniczną.
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (definiowana jak remisja kliniczna powyżej) oceniana u chorych, którzy zaprzestali stosowania kortykosteroidów i znajdowali się w stanie remisji klinicznej w 52. tyg. (w badaniu <i>GEMINI 1</i>).		
Trwała remisja kliniczna	Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio po 6. oraz 52. tygodniach leczenia.		
Wygojenie błony śluzowej	Wygojenie błony śluzowej definiowane jest jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo przyjmujący wartość 0 lub 1.	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo świadczy o większej skuteczności w wygojeniu błony śluzowej. Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo i jednym z elementów oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które są punktami końcowymi istotnymi klinicznie, zatem także jest punktem istotnym klinicznie.
Profil bezpieczeństwa	<p>Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji.</p> <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [Higgins 2019]

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		

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 8 stycznia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

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

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby znaleźć 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 umożliwia 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.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Entyvio®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 15.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.55</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.55</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego¹⁸, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną. 	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.</p> <p>Populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego [Permpoon 2016].</p>
Interwencja	<p>Wedolizumab podawany podskórnie jako leczenie podtrzymujące, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, <u>w dawce 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie</u>. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnych, a następnie podawać co 2 tygodnie.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory	<p>Wedolizumab 300 mg podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 2. i tygodniu 6. (indukcja), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.</p>	<p>Niezgodne z założonymi.</p>

¹⁸ Opis populacji uwzględnia proponowane zmiany w ramach *Programu Lekowego B.55*. Zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym do leczenia wedolizumabem kwalifikują się chorzy z WZJG o nasileniu ciężkim (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r.).

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • remisja kliniczna; • wygojenie błony śluzowej; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: Ocena leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ¹⁹	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	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)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	
Komentarz: Ze względu na fakt, że WED s.c. jest stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym do analizy włączano jedynie badania, w których przedstawiono wyniki dla leczenia podtrzymującego.	Publikacje dotyczące wyłącznie indukcji.	
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)		

¹⁹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
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.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 16.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem 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 2
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

8. Spis tabel

Tabela 1. Nasilenie rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według poszczególnych skal	19
Tabela 2. Skala Sutherlanda (UCDAI).....	20
Tabela 3. Skala aktywności klinicznej (CAI)	21
Tabela 4. Skala Schroedera (skala Mayo).....	21
Tabela 5. Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG	23
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	34
Tabela 9. Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE.....	59
Tabela 10. Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE.....	60
Tabela 7. ECCO 2017: Poziomy dowodów naukowych według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 – wersja skrócona	61
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®	67
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla wedolizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje.....	71
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	75
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®	79
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w ramach badania rejestracyjnego	84
Tabela 6. Schemat PICOS	89
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	92

9. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Andrzejewska 2009	Andrzejewska J., Talarska D, Michalak M., Linke K., Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza, Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (5): 251–255
BIA Entyvio®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Buchner 2002	Buchner A., Iwańczak F., Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, Nowa Padiatria 3/2002, s. 174-178
CADTH 2020a	CADTH COMMON DRUG REVIEW, Clinical Review Report VEDOLIZUMAB (ENTYVIO SC), https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565500/toc/?report=reader (data dostępu: 15.11.2021 r.)
ChPL Advagraf	Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Advagraf.pdf (05.06.2021 r.)
ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka produktu leczniczego Azathioprine VIS®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=24734 (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Encortolon	Charakterystyka produktu leczniczego Encortolon®, 5 mg, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=2201 (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Equoral	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Mercaptopurin VIS	Charakterystyka produktu leczniczego Mercaptopurin VIS 50® mg, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=4276 (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Namaxir	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir®, http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Namaxir_all.pdf (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Salazopyrin EN	Charakterystyka produktu leczniczego Salazopyrin EN®, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=10050 (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Salofalk	Charakterystyka produktu leczniczego Salofalk 500®, 500 mg, tabletki dojelitowe, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(3fhctls1ceqmw1wbpag5s2nj))/ProduktSzczegoly.aspx?id=8496 (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Simponi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.06.2021 r.)
ChPL Xeljanz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 05.06.2021 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
D'Haens 2007	D'Haens G., wykł W., Feagan B. i in. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. <i>Gastroenterology</i> 2007, 132: 763-786
EMA 2014a	European Medicines Agency, EMA/381082/2014. EMEA/H/C/002782, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, 2014
EMA 2020	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Entyvio®</i> , EMEA/H/C/002782/X/0040, 2020, 1-93
EMA 2021	https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h923.htm (data dostępu: 1.06.2021 r.)
Feagan 2013	Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. i in., Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis, <i>New England Journal of Medicine</i> , 2013 369 (8): 699-710
Geboes 2000	Geboes K, Riddell R, Öst A. i in., A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis, <i>Gut</i> . 2000; 47:404-409
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal, <i>Nowa Med</i> 2018; 25(3): 123-137
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0</i> , Cochrane 2019, https://training.cochrane.org/handbook (data dostępu 05.06.2021 r.)
IZWOZ 2017	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, <i>Gastrologia: Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</i> , Warszawa 2017, 7-26
Langan 2007	Langan R., Gotsch P., Krafczyk M., Skillinge D., <i>Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment</i> , <i>Am Fam Physician</i> 2007, 76(9):1323-30
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Nessel L., i in., Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2008, 14(12), 1660-1666
Łodyga 2020	Łodyga M., Eder M., Dobrowolska A. i in., Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19, 2020
Löwenberg 2019	Löwenberg M., Vermeire S., Mostafavi N., Wedolizumab indukuje endoskopową i histologiczną remisję u pacjentów z chorobą Crohn'a, <i>Gastroenterology</i> 2019;157:997–1006
Mokrowiecka 2014	Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa) <i>Medycyna Praktyczna</i> , http://www.mp.pl/bol/wytyczne/show.html?id=91404 . (data dostępu: 05.06.2021 r.)
MZ 2018	Ministerstwo Zdrowia, <i>Mapa Potrzeb Zdrowotnych dla Polski</i> , 2018, 1-74
NCPE 2021	http://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-hta-id-20030/ (data dostępu: 10.06.2021 r.)
Panes 2013	Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. i in., Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines, <i>J Crohns Colitis</i> . 2013 Aug;7(7):556-85
Pawełka 2009	Pawełka D., Bednarz W., Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, <i>Gastroenterologia Polska</i> 2009, 16 (6): 465-469
Permpoon 2016	Permpoon V., Pongpirul K., Anuras S., Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand, <i>World J Gastrointest Pharmacol Ther</i> 2016, 7 (3): 428-433

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Polińska 2009	Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemon H., Cytokiny w nieswoistych zapalnych chorobach jelit, Postępy higieny i medycyny doświadczalnej 2009, 63: 389-394
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rydzewska 2016	Rydzewska G.M., Głuszek-Osuch M., Kawalec P., Holko P., Raport Epidemiologiczno-Społeczny/Nieswoiste zapalne choroby jelit – przeciwnik rosnący w siłę, 2016
Sands 2019	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Loftus E. i in., Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis, N Engl J Med 2019, 381: 1215-1226
Silverberg 2005	Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., i in., Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology, Can J Gastroenterol 2005, 19: 5A-36A
Singh 2021	Singh A.K., Jena A., Kumar-M P. i in., Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis, United European Gastroenterol J. 2021, 9(2): 159-176
Solberg 2009	Solberg I., Lygren I., Jahnsen J. i in., Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study), Scandinavian Journal Of Gastroenterology Vol. 44 , Iss. 4,2009
Szczeklik 2020	Szczeklik A., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> , w: <i>Interna Szczeklika 2020</i> , , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Ustawa o refundacji	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
Vermeire 2018	Vermeire S., D'heygere F., Nakad A. i in., Preference for a prefilled syringe or an auto-injection device for delivering golimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a randomized crossover study. Patient Prefer Adherence. 2018 Jul 6;12:1193-1202
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Yamada 2005	Yamada T., Hasler W., Inadomi M. i in., Handbook of Gastroenterology, 2005
Feagan 2017	Feagan B.G., Patel H., Colombel J.-F., i in., Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial, Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 264–275
Wytoczne i rekomendacje	
ACG 2019	American College of Gastroenterology, ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, Am J Gastroenterol 2019; 114: 384-413
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. i in., AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis, Gastroenterology 2020, 158:1450-1461
AOTMiT RP 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 78/2020 z dnia 30 października 2020 r. w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
AOTMiT RP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 47/2017 z dnia 28 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, Gut 2019, 68: s1-s106
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Vedolizumab (Entyvio® – Takeda Canada Inc.), Indication: Ulcerative Colitis, 2015
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final), https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0635%20Entyvio%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20%E2%80%93%20May%2021%2C%202020_for%20posting.pdf (data dostępu: 05.06.2021 r.)
ECCO 2017	European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management, Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 1–24
ECCO 2018	European Crohn's and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease, Journal of Crohn's and Colitis, 2018: 17-31
FNCCG 2016	Peyrin-Biroulet L., Bouhnik Y, Roblin X. i in., French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis, http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.dld.2016.03.029 , To appear in: Digestive and Liver Disease, 2016
G-BA 2015	Wspólna Komisja Federalna (G-BA), Uzasadnienie decyzji Wspólnej Komisji Federalnej w sprawie zmiany wytycznej dotyczącej produktów leczniczych (AM-RL): załącznik XII – decyzje o ocenie użyteczności produktów leczniczych zawierających nowe substancje czynne według § 35a SGB V (kodeks prawa socjalnego, księga V) – wedolizumab, 2015
GRKK 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
GRKK 2015	Eder M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M. i in., New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease, Prz Gastroenterol 2015, 10 (2): 57-60
GETECCU 2013	GETECCU, The GETECCU clinical guideline for the treatment of ulcerative colitis: A guideline created using GRADE methodology, 2013
HAS 2015	56. Haute Autorite de Sante, Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, Entyvio® (vedolizumab), anti- α 4 β 7 integrin, 2015
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 16 SEPTEMBER 2020 The legally binding text is the original French opinion version, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/entyvio_16092020_summary_ct18606.pdf (data dostępu: 05.06.2021 r.)
HMMC 2015	Hertfordshire Medicines Management Committee, NICE TAG 342 – Vedolizumab for treating moderate to severely active ulcerative colitis, 2015
NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of vedolizumab (Entyvio®) for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) antagonist, 2015
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, Ulcerative colitis:management, 2019

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:BGdcmJPNkJAJ:https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/vedolizumab-psd-nov-2020.docx+&cd=10&hl=pl&ct=clnk&gl=pl (data dostępu 05.06.2021 r.)
SBC 2015	Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Teixeira F., Hosnec R., Sobrado C., Management of ulcerative colitis: a clinical update, J. Coloproctol. (Rio J.) 2015, 35 (4): 230–237
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, Vedolizumab 300 mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®), SMC No. (1045/15), 2015
SMC 2020	The Scottish Medicines Consortium, vedolizumab 108mg solution for subcutaneous injection in pre-filled syringe or pre-filled pen (Entyvio®), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5277/vedolizumab-entyvio-uc-abbreviated-final-july-2020-for-website.pdf (data dostępu: 05.06.2021 r.)
TORONTO 2015	Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group 2015, Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus, Gastroenterology 2015, 148: 1035–1058
WGO 2015	World Gastroenterology Organisation, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease, sierpień 2015