



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2.

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

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

Warszawa, 16.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych. • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych. • Opis interwencji; • Opis komparatorów • Opis spodziewanych efektów drowotnych;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Oszacowanie liczebności populacji; • Opis problemu zdrowotnego.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Niezaspokojona potrzeba; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola merytoryczna

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogeneza.....	12
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	17
3.5. Rokowanie i czynniki rokownicze	20
3.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz monitorowanie postępu choroby	21
3.6.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania.....	21
3.6.2. Wpływ choroby na jakość życia.....	23
3.6.3. Monitorowanie postępu choroby.....	24
3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	26
3.8. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	28
3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	61

3.8.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	62
4. Interwencja – wedolizumab.....	65
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania wedolizumabu	67
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	67
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	75
5. Komparatory	79
5.1. Wedolizumab w postaci dożylniej.....	80
6. Efekty zdrowotne.....	82
7. Rodzaj i jakość dowodów	87
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	88
8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>.....	91
9. Spis tabel	92
10. Bibliografia.....	93

Indeks skrótów

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

Skrót	Rozwinięcie
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> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	Infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JSGE	ang. <i>Japanese Society of Gastroenterology</i> – japońska organizacja ds. gastroenterologii
MAdCAM-1	ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i> – cząsteczka adhezyjna błon śluzowych-1
MP	Merkapturyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOD2/CARD15	ang. <i>nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain family</i> – oligomeryzacyjne białka wiążące nukleotydy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane jakością
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – instrumenty dzielenia ryzyka
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
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
WED	Wedolizumab
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – Światowa Organizacja Gastroenterologii
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

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

POPULACJA	<p>Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.32</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.32</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, definiowaną jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.</p>
INTERWENCJA	<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 dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie.¹</p>
KOMPARATOR	<p>Leczenie wedolizumabem (w infuzji dożylnej) jest obecnie finansowane w ramach <i>Programu lekowego B.32</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.32</i> finansowany jest również infliksymab, adalimumab i ustekinumab. Niemniej jednak nie stanowią one odpowiedniego komparatora dla WED stosowanego podskórnie ponieważ zgodnie z zapisami <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio®</i> schemat terapeutyczny w przypadku stosowania postaci podskórnej obejmuje podanie dożylne 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.</p> <p>Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wskazaniu dorosłych chorych z ChLC 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).</p>

¹ Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.

<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 ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Ekspertki 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 PBAC 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 kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • jakość życia; • parametry laboratoryjne; • profil bezpieczeństwa.
<p>metodyka</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)². • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe³. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

² Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

³ 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), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego – Crohna jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. Celem raportu jest uwzględnienie podskórnej drogi podania leku w ramach istniejącego programu lekowego.

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

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Entyvio® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) 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-alfa) [ChPL Entyvio®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) stosowanego u dorosłych chorych z ChLC spełniających kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach *Programu Lekowego B.32* (kryterium kwalifikacji stanowi ciężka, czynna postać choroby oraz brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Entyvio®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) należy do grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego. Wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zalicza się do grupy przewlekłych nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). ChLC cechuje duża różnorodność objawów, obrazu klinicznego i zmian patologicznych. Zmiany chorobowe mają charakter ogniskowy i mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego przewodu pokarmowego. Często występują także zmiany okołoodbytowe, pozajelitowe i objawy ogólnoustrojowe [Baumgart 2007, Knutson 2003, Szczeklik 2020].

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

Wyróżniamy dwa typy ChLC:

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

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

Ponadto wyróżnia się rzuty choroby o nasileniu ciężkim, umiarkowanym lub łagodnym. Szczegółowo aspekt ten opisano w Rozdziale 3.4.1.

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie została w pełni poznana. Uważa się, że do powstania przewlekłego procesu zapalnego przewodu pokarmowego przyczyniają się m.in. czynniki środowiskowe, immunologiczne oraz genetyczne. Uszkodzenie zaczyna się w błonie śluzowej jelita, natomiast z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita, co może powodować powstanie przetok, ropni i zwężeń. Cechą charakterystyczną ChLC jest jej fazowy przebieg, tj. okresy zaostrzeń objawów klinicznych występują na przemian z okresami remisji choroby [Hanauer 2006, Mierzwa 2007, Szczeklik 2020].

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

Czynniki środowiskowe:

- zamieszkiwanie w krajach wysoko rozwiniętych – nieswoiste zapalenia jelit są najbardziej rozpowszechnione w krajach wysoko rozwiniętych np. w Stanach Zjednoczonych czy w Anglii, co prawdopodobnie związane jest z zanieczyszczeniem środowiska przemysłowymi substancjami chemicznymi oraz ze stresującym trybem życia;
- dobre warunki sanitarne – istnieje przekonanie, że dobre warunki higieniczne wpływają na zmiany flory jelitowej poprzez zwiększenie narażenia na działanie niektórych bakterii, co może być czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC;

- dieta – istnieją dowody na to, że np. dieta wysokotłuszczowa zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Niektóre doniesienia wskazują także, iż spożywanie żywności typu *fast-food* zwiększa 3-4-krotnie ryzyko zachorowania na NChZJ;
- palenie papierosów – palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ChLC. Co więcej u czynnych palaczy, u których rozwinęła się ChLC widoczny jest cięższy przebieg choroby, z wyższą nawrotowością, częstszymi interwencjami chirurgicznymi oraz większym zapotrzebowaniem na stosowanie leków immunosupresyjnych;
- siedzący tryb życia (pracy) – uważa się, że praca fizyczna na powietrzu zmniejsza ryzyko wystąpienia NChZJ, natomiast praca siedząca w warunkach domowych zwiększa to ryzyko [Hanauer 2006, Szczeklik 2020, Van Assche 2010].

Czynniki genetyczne:

- występowanie NChZJ wśród członków rodziny – ryzyko jest zwiększone u krewnych w I. lub II. linii oraz w przypadku rodzeństwa bliźniaczego. Ponadto od wielu lat podnoszony jest fakt rodzinnego występowania ChLC. Wielu autorów uznało za możliwe istnienie predyspozycji genetycznych na działanie czynników szkodliwych pochodzenia egzogenego;
- mutacje genu oligomeryzacyjnych białek wiążących nukleotydy (NOD2/CARD15, ang. *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain family*) – o podatności na zachorowanie na NChZJ mają potencjalnie decydować geny zlokalizowane na chromosomach: 1., 5., 6., 12., 14., 16. i 19. Mutacje genu NOD2/CARD15 położonego na chromosomie 16. zwiększają 20-40-krotnie ryzyko zachorowania na ChLC oraz warunkują wcześniejszy początek choroby;
- pochodzenie etniczne – choroba Leśniowskiego-Crohna częściej występuje u osób rasy białej. Ponadto w Stanach Zjednoczonych stwierdza się ją 3-5 razy częściej u Żydów aszkenazyjskich niż u przedstawicieli pozostałych grup etnicznych. Przemawia to za tym, że istnieją wrodzone predyspozycje genetyczne do zachorowania na chorobę Leśniowskiego-Crohn'a [Fedak 2010, Hanauer 2006, Szczeklik 2020, Żurawski 2009].

Inne czynniki:

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

Patomechanizm

Patomechanizm choroby nie został dobrze poznany. Uważa się jednak, że śluzówkowy układ immunologiczny jelit, aktywowany przez antygeny pokarmowe lub bakteryjne może odgrywać kluczową rolę w patogenezie ChLC. Nie wyklucza się również wpływu nieprawidłowej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym chorego. W chorobie tej bowiem zanika naturalna tolerancja na niektóre antygeny bakterii flory jelitowej, zależna najprawdopodobniej od zachodzących w grasicy procesów wiodących do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny, znajdujące się fizjologicznie w przewodzie pokarmowym. Zapalenie rozwija się w efekcie dysfunkcji śluzówkowego układu immunologicznego i reakcji krzyżowych z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka. Pozostające w mikrokrążeniu śluzówkowym limfocyty B i T, jak również komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile, przechodzą do tkanek objętych zapaleniem, ulegając dalszej aktywacji i stymulując lokalny proces zapalny. Procesy niszczenia błony śluzowej jelita przebiegają ze zwiększeniem liczby efektorowych komórek układu limfatycznego we krwi obwodowej. Należą do nich aktywowane limfocyty T antygeny różnicowania komórkowego 4 (CD4, ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4) (wśród których dominują limfocyty Th1 produkujące interferon γ , interleukinę 2 oraz czynnik martwicy nowotworów alfa, charakterystyczne dla komórkowej odpowiedzi immunologicznej), limfocyty antygeny różnicowania komórkowego 8 (CD8, ang. *cluster of differentiation 8*) i cytotoksyczne, nabłonkowe limfocyty cytolityczne oraz limfocyty T zawierające białko porotwórcze [Fedak 2010].

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

3.4. Rozpoznawanie

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

Rozpoznanie powinno się opierać na ocenie makro- i mikroskopowej przewodu pokarmowego. Badania przedmiotowe, endoskopowe i radiologiczne oraz ocena śródoperacyjna umożliwiają identyfikację zmienionych zapalnie zmian zajmujących całą grubość ściany przewodu pokarmowego, w tym odcinków jelita i mających często charakter zapalenia ziarniniakowego. Przed rozpoznaniem ChLC konieczne jest wykonanie diagnostyki eliminacyjnej innych chorób o podobnym obrazie klinicznym (choroba trzewna, jersinioza, gruźlica, choroby rozrostowe, niektóre zakażenia bakteryjne i wirusowe). Należy podkreślić, że nie istnieją ściśle kryteria rozpoznania, w szczególności pozwalające odróżnić ChLC jelita grubego od WZJG (u około 10% chorych rozpoznaje się nieokreślone zapalenie jelita grubego) [Łodyga 2012, Szczeklik 2020].

Badania laboratoryjne

Do podstawowych badań laboratoryjnych zalicza się morfologię krwi obwodowej, która jest pomocna w ocenie aktywności procesu chorobowego, czy wykryciu i określeniu stopnia niedoborów, a także oznaczenie wykładników stanu zapalnego, tj. stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C Reactive Protein*), kalprotektyna i laktoferyna w stolcu, a także wykładniki stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (np. stężenie białka całkowitego i albumin, żelaza). Wśród badań laboratoryjnych wyróżnia się również oznaczenie przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), występujących u około 60% chorych. Oznaczenie ASCA jest jedną z metod różnicowania z WZJG, szczególnie przy jednoczesnym oznaczeniu przeciwciał przeciwko antygenom cytoplazmy neutrofilów (pANCA), bowiem układ ASCA(+) i pANCA(-) przemawia za ChLC, a układ ASCA(-) i pANCA(+) za WZJG. Obecność ASCA w klasie IgA i IgG jest swoista dla ChLC [Łodyga 2012, Szczeklik 2020].

Badania endoskopowe

Podstawowym badaniem endoskopowym w diagnostyce ChLC jest kolonoskopia z oceną końcowego odcinka jelita krętego (z pobraniem ≥ 2 wycinków z jelita krętego i każdego segmentu jelita grubego). Przyjmuje się, że każdemu choremu z rozpoznąną ChLC powinno

się wykonać gastroskopię, której celem jest ocena ewentualnych zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Najwcześniejszą zmianą są drobne owrzodzenia błony śluzowej przypominające afty jamy ustnej. W późniejszym okresie obserwuje się nieregularny obrzęk błony śluzowej z widocznymi głębokimi owrzodzeniami. Wartość diagnostyczną ma szczególnie stwierdzenie zmian o charakterze brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w końcowym odcinku jelita krętego oraz okołodobytowych. Badanie endoskopowe umożliwia także ocenę aktywności choroby. Anatomiczne kryteria ciężkości choroby obejmują głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek i płytkich owrzodzeń [Łodyga 2012, Szczeklik 2020].

Typowy obraz endoskopowy, po wykluczeniu innych przyczyn objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania ChLC i rozpoczęcia leczenia. Potwierdzenie histopatologiczne z wycinków pobranych w trakcie badań endoskopowych uzyskuje się jedynie u mniej niż 1/3 chorych. Prawidłowy wynik kolonoskopii nie wyklucza jednak ChLC. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego powinna także obejmować ocenę części zaopuszkowej dwunastnicy wraz z pobraniem wycinków z tej okolicy (diagnostyka choroby trzewnej). W jelicie cienkim rozpoznanie ChLC zwykle przeprowadza się na podstawie badań radiologicznych – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [Łodyga 2012, Szczeklik 2020].

Kontrastowe badania radiologiczne

U wszystkich chorych z podejrzeniem ChLC należy wykonać badanie rentgenograficzne jelita cienkiego i grubego. W typowych przypadkach badania te ujawniają odcinkowe zmiany jelita cienkiego lub grubego, w tym: pojedyncze lub mnogie zwężenia, charakterystyczne, głębokie owrzodzenia, dające obraz „kolców róży” lub „spinek do mankietów” oraz przetoki [Szczeklik 2020].

Ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny

Badania te umożliwiają uwidocznienie ściany jelita, ocenę jego grubości i szerokości światła. Główną zaletą tych metod obrazowania w porównaniu z badaniami radiologicznymi jest możliwość ujawnienia zmian położonych poza światłem przewodu pokarmowego, zwłaszcza ropni i przetok. Czułość tych metod określa się w granicach 80% [Szczeklik 2020].

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

Enterografia lub enterokliza w rezonansie magnetycznym i tomografia komputerowa są optymalnymi badaniami obrazowymi w ocenie zmian zapalnych, zwężeń i przetok w jelicie cienkim. Wskazane jest jednakże ograniczenie wykonywania tomografii komputerowej do niezbędnego minimum [Łodyga 2012].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Ocenie mikroskopowej poddaje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii (ich wartość jest ograniczona, ponieważ zawierają one jedynie powierzchowne warstwy jelita – błonę śluzową i podśluzową) oraz pełnościennie preparaty operacyjne (badanie znacznie bardziej wiarygodne). Stwierdzenie odcinkowego, pełnościennego, ziarniniakowego procesu zapalnego jelita pozwala na rozpoznanie ChLC [Łodyga 2012, Szczeklik 2020].

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

Do oceny aktywności klinicznej choroby stosuje się wiele skal, które są oparte na ocenie objawów klinicznych oraz na prostych testach laboratoryjnych. W niniejszej analizie przedstawione zostaną: CDAI, klasyfikacja wiedeńska, klasyfikacja montrealaska, wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*) oraz skala oceny klinicznej dokonanej przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*). Spośród nich najpopularniejszą jest klasyfikacja CDAI [Baumgart 2007, Łodyga 2012].

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

Na podstawie wartości skali CDAI klasyfikuje się chorobę jako aktywną lub będącą w remisji, a dodatkowo w ramach choroby aktywnej, ze względu na nasilenie objawów klinicznych, wyróżnia się postać łagodną (CDAI=150-220 punktów), umiarkowaną (CDAI=220-450 punktów) i ciężką (CDAI>450 punktów) [Baumgart 2007, Łodyga 2012].

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

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

Aktywność choroby	Postać	CDAI [punkty]	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	<ul style="list-style-type: none"> u chorego nie występują objawy lub chory nie wykazuje powikłań zapalnych; chorzy, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie.
Choroba aktywna	Łagodna	150-220	<ul style="list-style-type: none"> chory leczony ambulatoryjnie, jedzący i pijący, utrata masy ciała poniżej 10%; brak objawów niedrożności, gorączki, odwodnienia, wyczuwalnego oporu lub tkliwości w obrębie jamy brzusznej; stężenie białka C-reaktywnego zwykle powyżej górnej granicy normy.
	Umiarkowana	220-450	<ul style="list-style-type: none"> sporadyczne wymioty lub utrata masy ciała powyżej 10%; nieskuteczne leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; brak jawnej niedrożności; stężenie CRP powyżej górnej granicy normy.
	Ciężka	powyżej 450	<ul style="list-style-type: none"> wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) poniżej 18 kg/m² lub dowody na istnienie niedrożności lub ropnia; objawy utrzymujące się pomimo intensywnego leczenia; podwyższony stężenie CRP.

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

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

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

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

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

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

Warto zwrócić uwagę na rozbieżności w klasyfikacji nasilenia ciężkości choroby wg skali CDAI jako umiarkowanej oraz ciężkiej. Najczęściej w literaturze, chorobę **umiarkowaną** uznaje się jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI 220-450 punktów, a **ciężką** jako wynik >450 punktów. Natomiast w publikacji *Best 1976*, opisującej proces tworzenia skali, wynik >450 punktów pierwotnie uznano za chorobę o **bardzo ciężkim nasileniu** [Best 1976]. Należy również zauważyć, iż w dokumencie opublikowanym przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) w 2019 roku, ciężką postać ChLC zdefiniowano jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). W dokumencie *NICE 2019* przytoczono informację, iż powyższa definicja odpowiada, ale nie całkowicie, drugiej definicji wg której **ciężkie** nasilenie choroby obejmuje osoby z wynikiem w skali CDAI ≥ 300 punktów (lub wskaźnikiem HB ≥ 8) [NICE 2019].

Choroba może obejmować cały przewód pokarmowy, jednak najczęściej zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego i w jelicie grubym [Łodyga 2012]. W celu usystematyzowania oceny lokalizacji oraz aktywności klinicznej choroby wprowadzone zostały międzynarodowe klasyfikacje: wiedeńska oraz montrealaska, które przedstawiono w tabeli poniżej [Bartnik 2007].

Tabela 3
Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Wiedeń (1998r.)	Montreal (2005 r.)
Wiek w czasie rozpoznania	A ₁ : poniżej 40 r.ż. A ₂ : powyżej 40 r.ż.	A ₁ : poniżej 17 r.ż. A ₂ : między 17-40 r.ż. A ₃ : powyżej 40 r.ż.
Lokalizacja	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : górny odcinek przewodu pokarmowego	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : wyizolowana choroba górnego odcinka*
Manifestacja	B ₁ : postać niezwiążająca, niepenetrująca B ₂ : postać zwiążająca B ₃ : postać penetrująca	B ₁ : postać zapalna B ₂ : postać zwiążająca B ₃ : postać penetrująca p: modyfikator postaci okołoodbytovej choroby
Wzrost	n/d	n/d

*w klasyfikacji montrealaskiej L₄ i L_{4a}/L_{4b} mogą odpowiednio współlistnieć z L₁, L₂, L₃

3.5. Rokowanie i czynniki rokownicze

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

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

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

Obecnie przyjmuje się, że zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji u chorych [Szczeklik 2020].

Rokowanie odnośnie wyleczenia w przypadku ChLC jest niepomyślne. U wielu chorych uzyskuje się co najwyżej okresową remisję. W czasie swojego życia co najmniej połowa chorych musi być operowana, przy czym wyniki zabiegu nie są w pełni zadowalające. W przypadku zajęcia jelita cienkiego, częstość nawrotów wynosi około 70%. Prawie co drugi chory leczony operacyjnie wymaga powtórzenia zabiegu. W ChLC obejmującej jelito grube, rokowanie wydaje się bardziej pomyślne, jednak nawet po proktokolektomii, wznowy w jelicie krętym dotyczą od 7% do 10% chorych [Szczeklik 2020].

Wytyczne ECCO 2018 ukierunkowane na wpływ przerwania leczenia u chorych na choroby zapalne jelit podkreślają, iż 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].

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

3.6.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania

Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się zapaleniem wszystkich warstw jelita. Uszkodzenie ma swój początek w błonie śluzowej. Z czasem dochodzi do zajęcia całej ściany jelita. Zmiany zapalne mogą dotyczyć wszystkich odcinków przewodu pokarmowego, stąd objawy kliniczne zależą głównie od umiejscowienia tych zmian oraz stopnia ich zaawansowania [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2020]. W 40-50% przypadków zmiany obejmują końcowy odcinek jelita krętego (*ileitis terminalis*), w 30-40% zmiany widoczne są równocześnie w jelicie cienkim i grubym (*ileocolitis*), a w 20% przypadków zajęte jest wyłącznie jelito grube [Szczeklik 2020].

Głównymi objawami choroby są:

- biegunka bez domieszki krwi, występująca u 70-90% chorych;
- bóle brzucha o różnym nasileniu i umiejscowieniu – u 1/3 chorych bóle występują w prawym dole biodrowym;
- gorączka;

- brak łaknienia;
- utrata masy ciała;
- uczucie osłabienia i wyczerpania;
- nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [Kosińska 2006, Swora 2012].

Obraz kliniczny zależy od lokalizacji zmian:

- postać klasyczna z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – pierwszymi objawami mogą być niedokrwistość, gorączka czy zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. U około 80% chorych dominującym objawem jest ból brzuch nasilający się po posiłkach, u większości chorych występuje również biegunka. U około 30% chorych w prawym dolnym kwadracie jamy brzusznej obserwuje się wyczuwalny guz. W miarę postępu choroby pojawia się niedożywienie i wyniszczenie, a u chorych z hipoalbuminemią obrzęki;
- jelito grube – objawy podobne do WZJG, w tym biegunka, która jest najczęstszym i w około 50% przypadków pierwszym objawem choroby oraz ból brzucha;
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe;
- przełyk – dysfagia, odynofagia;
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha i wymioty (objawy przypominające chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika);
- okolica odbytu – wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe, które w 27% przypadków są pierwszym objawem choroby i występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego [Szczeklik 2020].

W zależności od manifestacji klinicznej, wyróżnia się postać zapalną (dominuje zapalenie), postać zwężającą oraz postać z przetokami. W ChLC zmiany zapalne mogą występować w jamie ustnej w postaci aft Suttona, natomiast w żołądku, w jelicie cienkim i grubym, w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft. Charakterystyczną zmianą stwierdzaną w przebiegu choroby są przetoki wewnętrzne i zewnętrzne. Do innych powikłań należą ropnie między pętlami jelita i zwężenie jego światła. Rzadziej występuje ostra niedrożność jelit, krwotok lub perforacja jelita. Ponadto, objawem choroby Leśniowskiego-Crohna może być biegunka tłuszczowa, niedokrwistość, niedobory białka i witamin prowadzące do obrzęków i ubytku masy ciała. Często też występują powikłania pozajelitowe (20-30% chorych), które mogą wyprzedzać wystąpienie zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej pojawiają się zmiany stawowe (w postaci zapalenia stawów obwodowych i osiowych), skórne (piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty) oraz oczne (zapalenie błony naczyniowej oka) [Kosińska 2006, Łodyga 2012, Mierzwa 2007].

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

3.6.2. Wpływ choroby na jakość życia

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

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

Ocenę jakości życia u chorych z ChLC przeprowadza się za pomocą specjalnych, zwalidowanych kwestionariuszy, tj. kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (SF-36, ang. *36-Item Short-Form Survey*) oraz kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (IBDQ, ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Kwestionariusz IBDQ

Kwestionariusz IBDQ służy do oceny jakości życia w chorobach zapalnych jelit. Składa się z 32 pytań, na które udziela się odpowiedzi stosując 7-punktową skalę Likerta. Ocenie poddaje się 4 domeny – objawy ze strony jelit, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne

i funkcjonowanie społeczne. Zakres oceny wynosi od 32 do 224 punktów, a wyższy wynik świadczy o lepszej jakości życia chorego [Bąk 2015].

Kwestionariusz WPAI-CD

Kwestionariusz WPAI-CD ocenia wpływ choroby Leśniowskiego-Crohna na produktywność i aktywność w zakresie wykonywania codziennych czynności przez chorego. Składa się z 6 części obejmujących 4 kategorie: absenteizm (liczba opuszczonych dni roboczych przez osoby pracujące z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy z powodu stanu zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni), ogólną utratę wydajności pracy (utrata produktywności wynikającej z nieobecności w pracy oraz obniżonej produktywności obecnego pracownika z powodu choroby – połączenie absenteizmu i prezenteizmu) oraz upośledzenie aktywności (upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w ciągu ostatnich siedmiu dni) [Reilly 2008].

Kwestionariusz EQ-5D i EQ-5D-VAS

Kwestionariusz EQ-5D jest kwestionariuszem służącym do ogólnej oceny jakości życia i składa się z 5 części obejmujących następujące kategorie: zdolność poruszania, samoopieka, codzienne czynności, ból / dyskomfort oraz niepokój / przygnębienie [Knott 2016]. Kwestionariusz EQ-5D obejmuje również kwestionariusz EQ-5D-VAS, stanowiący skalę analogową, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy) [Ciećko 2017].

Kwestionariusz SF-36

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

3.6.3. Monitorowanie postępu choroby

Jednym z podstawowych elementów monitorowania postępu choroby powinno polegać na wykonywaniu badań laboratoryjnych (morfologia krwi, wykładniki stanu zapalnego i stanu odżywienia (stężenie CRP, stężenie białka, albumin, żelaza)). Zwraca się również uwagę na pomiar poziomu kalprotektyny w stolcu, która, jak wykazano, dobrze koreluje z aktywnością

zmian zapalnych w jelicie, zwłaszcza przy zmianach w jelicie grubym. Ponadto, wskazuje się na przydatność monitorowania wykładników cholestazy (fosfataza alkaliczna), mogących świadczyć o współwystępowaniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [Łodyga 2012].

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

W monitorowaniu choroby pod względem jej aktywności klinicznej jako przydatne uznaje się zastosowanie skali CDAI oraz wskaźnika HB [Łodyga 2012, Szymańska 2014]. Skale te zostały szczegółowo opisane w rozdziale 3.4.1. Jak wspomniano wcześniej odpowiedź kliniczną na leczenie definiuje się jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 punktów, natomiast uzyskanie remisji klinicznej jako wynik CDAI ≤ 150 punktów. Za remisję wg wskaźnika HB uważany jest wynik poniżej 4 punktów.

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

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

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

3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

Na podstawie danych z odnalezionego przeglądu systematycznego wynika, że najwyższe roczne wskaźniki zapadalności na ChLC odnotowuje się w bardziej uprzemysłowionych częściach świata takich jak: Europa Północna (10,6/100 000 osób – dane dla Wielkiej Brytanii), Ameryka Północna (20,2/100 000 osób – dane dla Kanady) oraz Australia (29,3/100 000 osób). Podobną tendencję obserwuje się w odniesieniu do chorobowości – najwyższą zanotowano w Europie (322/100 000 osób) oraz w Kanadzie (319/100 000 osób). Zapadalność na NChZJ wzrasta lub jest na stałym poziomie w każdym z badanych regionów świata. Ponieważ współcześnie śmiertelność z powodu NChZJ jest niska, a chorobę najczęściej rozpoznaje się w młodym wieku można przypuszczać (przy uwzględnieniu wzrostu zapadalności na NChZJ w krajach rozwiniętych), że globalna chorobowość na te choroby będzie zasadniczo wzrastała [Molodecky 2012]. Zapadalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000/rok [Szczeklik 2020].

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

Choroba pojawia się najczęściej u ludzi młodych. Szczyt zachorowań przypada między 15. a 25. rokiem życia. ChLC niekiedy rozpoczyna się w okresie dziecięcym, a nawet niemowlęcym - u 15% chorych. Częstość jej występowania u kobiet i mężczyzn jest porównywalna [Baumgart 2007, Jankowski 2006, Łodyga 2012, Mierzwa 2007, Szczeklik 2020].

Według danych NFZ liczba chorych ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby ChLC wyniosła 25 330 w 2017 r., 25 336 w 2018 r. i 25 755 w 2019 r. Natomiast w programie lekowym B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” leczonych było w kolejnych latach 1 445, 1 647 oraz 1 790 chorych ogółem [AWA Entyvio® 2020]. Zgodnie z danymi z 2018 roku 25% chorych stanowią osoby poniżej 25 r.ż, natomiast chorzy w wieku 26-40 lat stanowią 61% chorych na ChLC [Medicana].

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

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

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

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

W związku z powyższym nieswoiste choroby zapalne jelit stanowią znaczne obciążenie zarówno dla chorych, jak i społeczeństwa. W roku 2016 przeprowadzono ocenę utraty produktywności (czyli tzw. kosztów pośrednich) wynikającą z ChLC u dorosłych chorych w polskiej populacji liczącej 225 respondentów. Na podstawie zebranych odpowiedzi stwierdzono, że:

- 59,6% chorych pracowało w okresie przeprowadzania ankiety;
- u chorych aktywnych zawodowo średnia liczba godzin pracy opuszczonych rocznie z powodu ChLC wyniosła 261,87;
- wydajność chorych w pracy była obniżona przez objawy ChLC średnio o 23,1%;
- całkowita utrata produktywności w pracy w przypadku ChLC wyniosła 31,3%;
- ChLC generuje koszt utraty produktywności wynoszący 21 383 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].

3.8. Aktualne postępowanie medyczne

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

3.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 16 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację. Dokumenty te opisują aktualne standardy leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego – Crohna o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.⁴

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
AGA	2021 [AGA 2021]	Postępowanie w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

⁴ terapie biologiczne stosowane w leczeniu ChLC rejestrowane są w leczeniu choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i dla takiej postaci tworzone są też wytyczne kliniczne. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że ze względu na ograniczenia systemowe warunkowane opisem programu lekowego populacja docelowa w Polsce obejmuje wyłącznie chorych z ciężką postacią choroby

⁵ ang. ACG, ang. *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii, AGA, *American Gastroenterological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne, EGHS, ang. *Emirates Gastroenterology and Hepatology Society* – Towarzystwo Gastroenterologii i Hepatologii Zjednoczonych Emiratów Arabskich, FNC, ang. *French National Consensus* – Francuski Konsensus Narodowy, JGAA, ang. *Japanese Gastroenterological Association* – Japońskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne, NHS, ang. *National Health Service* – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii, JSGE, ang. *Japanese Society of Gastroenterology* – japońska organizacja ds. gastroenterologii; CJSJ, ang. *Committee of the Japanese Society of Gastroenterology* – komitet japońskiej organizacji ds. gastroenterologii; ECCO, ang. *European Crohn's and Colitis Organisation* – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna; GESA, ang. *Gastroenterological Society of Australia* – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WGO, ang. *World Gastroenterology Organisation* –

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
JGAA	2021 [JGAA 2021]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
FNC	2021 [FNC 2021]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
Meksykańska Grupa Robocza	2021 [Yamamoto-Furusho 2021]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
EGHS	2020 [EGHS 2020]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
NHS	2020 [NHS 2020]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
ECCO	2020 [ECCO 2020]	Postępowanie w ChLC
BSG	2019 [BSG 2019]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
CAG	2019 [CAG 2019]	Postępowanie w ChLC
NICE	2019 [NICE 2019]	Postępowanie w ChLC
ACG	2018 [ACG 2018]	Postępowanie w ChLC
GESA	2018 [GESA 2018]	Leczenie nieswoistych stanów zapalnych jelit
JSGE	2018 [JSGE 2018]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
WGO	2015 [WGO 2015]	Leczenie nieswoistych stanów zapalnych jelit
AGA	2013 [AGA 2013]	Stosowanie leków z grupy tiopuryn, metotreksatu, inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym w ChLC
CJSG	2013 [CJSG 2013]	Leczenie ChLC

Wytyczne polskie

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

Leczenie pierwszego wyboru

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

Nieskuteczność terapii steroidowych określa się jako:

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

Stwierdzenie co najmniej 2 głównych czynników ryzyka (wymienione w rozdziale 3.5), stanowi podstawę do wyboru bardziej agresywnej terapii: wcześniejszego włączenia leczenia immunosupresyjnego (przy pierwszym rzucie choroby) i/lub wcześniejszego rozważenia terapii inhibitorami TNF-alfa. Na każdym etapie terapii należy rozważyć u chorego leczenie operacyjne [GRKK 2012].

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W momencie stwierdzenia steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna (AZA), 6-merkaptopuryna (6-MP)) – AGA 2021, EGHS 2020, ECCO 2020, NICE 2019, ACG 2018, WGO 2015, CJSJG 2013, GRKK/PTG 2012 – lub inhibitory TNF-alfa (adalimumab, infliksymab, certolizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem standardowym – AGA 2021, JGAA 2021, Yamamoto-Furusho 2021, FNC 2021, EGHS 2020, NHS 2020, ECCO 2020, CAG 2019, NICE 2019, ACG 2018, JSGE 2018, WGO 2015, CJSJG 2013, AGA 2013, GRKK 2012. W przypadku steroidooporności wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych i próba redukcji dawki steroidów po kolejnych 4–6 tygodniach [ACG 2018, GRKK 2012].

Preferowaną zalecaną opcją terapeutyczną jest leczenie skojarzone lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym, w szczególności u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby [AGA 2021, NICE 2019, ACG 2018, JSGE 2018, AGA 2013, GRKK 2012]. Wytyczne ECCO 2020 zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z immunosupresantami w przypadku infliksymabu, natomiast podczas stosowania adalimumabu podejście to jest odradzane. Ponadto, jeśli chory uzyskał długotrwałą remisję

podczas terapii INF lub ADA zaleca się stosowanie tych leków w monoterapii. NICE przedstawia jako populację wskazaną do leczenia inhibitorami TNF-alfa, chorych z ChLC o ciężkim nasileniu, definiowaną poprzez wynik w skali CDAI >300 punktów.

W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji leków immunosupresyjnych należy zweryfikować dawkowanie oraz rozważyć leczenie alternatywne metotreksatem [NICE 2019, WGO 2015, GRKK 2012] lub inhibitorami TNF-alfa [ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019, GESA 2018, AGA 2013, GRKK 2012]. Wytyczne WGO 2015 wskazują, iż metotreksat nie powinien być stosowany w monoterapii, a jedynie jako terapia dodana do kortykosteroidów lub terapii biologicznej. Inhibitorami TNF-alfa rekomendowanymi w wytycznych są INF oraz ADA, a w przypadku niektórych zaleceń także certolizumab [AGA 2021, EGHS 2020, NHS 2020, ECCO 2020, CAG 2019, ACG 2018, WGO 2015]. W następnej kolejności powinno się rozważyć zmianę preparatu inhibitora TNF-alfa, intensyfikację terapii lub włączenie dodatkowego leczenia.

W wytycznych AGA 2021, JGAA 2021, EGHS 2020, NHS 2020, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, ACG 2018 w przypadku niepowodzenia terapii kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi wymieniane są również ustekinumab⁶ oraz w wytycznych ACG 2018 natalizumab.

Jak wskazują zagraniczne wytyczne kliniczne, w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego zaleca się również zastosowanie wedolizumabu [AGA 2021, JGAA 2021, Yamamoto-Furusho 2021, EGHS 2020, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, ACG 2018, GESA 2018, WGO 2015].

W leczeniu podtrzymującym wskazane jest stosowanie leków immunosupresyjnych z grupy tiopuryn (AZA w dawce 2-2,5 mg/kg, 6-MP w dawce 1-1,5 mg/kg) [AGA 2021, EGHS 2020, GESA 2018, GRKK 2012]. Natomiast w terapii podtrzymującej u chorych steroidozależnych, leczonych uprzednio lekami immunosupresyjnymi lub z nietolerancją na te leki zalecane są inhibitory TNF-alfa, jak również metotreksat [AGA 2021, EGHS 2020, ACG 2018, WGO 2015, AGA 2013, GRKK 2012].

⁶ w ramach Programu Lekowego B.32. ustekinumab jest refundowany przy braku odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa

Wytyczne *ECCO 2020* podkreślają że chociaż nie ma jednoznacznych ustaleń co do chwili rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi, w przypadku chorych o niekorzystnych czynnikach prognostycznych (tj. choroba okołodbytnicza z przetokami, rozległa choroba, głębokie owrzodzenia) korzystnym może być wczesne wprowadzenie leczenia inhibitorami TNF-alfa (w ciągu pierwszych dwóch lat trwania ChLC) w celu zmniejszenia ryzyka operacji, hospitalizacji lub rozwoju powikłań związanych z chorobą. Ponadto **organizacja AGA 2021 uznała wedolizumab i ustekinumab za interwencje zalecane w terapii chorych nieleczonych lekami biologicznymi**. W wytycznych wskazano, że nie ma istotnych różnic w skuteczności adalimumabu, ustekinumabu lub wedolizumabu stosowanych jako leki biologiczne pierwszej linii (tj. po niepowodzeniu leczenia standardowego).

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

W przypadku nieskuteczności jednego z inhibitorów TNF-alfa, zaleca się rozważyć rozpoczęcie podawania alternatywnego leku tej grupy [AGA 2021, FNC 2021, WGO 2015, CJSJG 2013, GRKK 2012].

Wśród leków zalecanych w populacji chorych z ChLC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub przerwanie odpowiedzi lub też brak tolerancji terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa wskazuje się wedolizumab [AGA 2021, JGAA 2021, Yamamoto-Furusho 2021, NHS 2020, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019, ACG 2018, WGO 2015]. Ponadto, w przypadku chorych z ChLC, u których osiągnięto remisję stosując leczenie biologiczne, w celu jej utrzymania zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem. Istnieją dowody wysokiej jakości przemawiające za tym podejściem w przypadku leków anty-TNF, wedolizumabu i ustekinumabu [ECCO 2020].

W najnowszych wytycznych AGA 2021 leczenie wedolizumabem jest zalecane u dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa (pierwotny brak odpowiedzi) lub u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi). Co więcej w wytycznych Meksykańskiej Grupy Roboczej [Yamamoto-Furusho 2021] wskazano, że **wedolizumab jest skuteczny w utrzymaniu odpowiedzi, trwałej remisji klinicznej i remisji bez steroidów u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są oporni lub nietolerujący konwencjonalnego leczenia i terapii anty-TNF-alfa**.

W wytycznych AGA 2021, Yamamoto-Furusho 2021, FNC 2021, NHS 2020, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019, ACG 2018 w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się również zastosowanie ustekinumabu.

Inne możliwości terapeutyczne

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

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

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 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].

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
Niepowodzenie leczenia standardowego (sterydy, leki immunosupresyjne)			
AGA 2021	Wedolizumab	U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się stosowanie wedolizumabu ponad brak tego leczenia w celu indukcji i utrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości dla indukcji i umiarkowanej jakości dla podtrzymania remisji).	<p style="text-align: center;">TAK</p> <p style="text-align: center;">Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</p> <p style="text-align: center;">Programu lekowego B.55</p>
JGAA 2021		U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych, zaleca się stosowanie wedolizumabu zamiast certolizumabu pegol w celu indukcji remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).	
Yamamoto-Furusho 2021		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się stosowanie wedolizumabu w celu indukcji i utrzymania remisji.	
EGHS 2020		Zaleca się podawanie wedolizumabu w dawce 300 mg i.v. w tygodniu 0, 2 i 6 jako terapię indukcyjną oraz co 8 tygodni jako terapię podtrzymującą (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A).	
		Wedolizumab należy stosować w celu utrzymania remisji osiągniętej u chorych z ChLC leczonych wedolizumabem w fazie indukcji (silna rekomendacja).	

⁷ Na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.* [Obwieszczenie MZ 2021]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe w celu indukcji remisji zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia wedolizumabem zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na stosowanie wedolizumabu w przypadku złożonych przetok okołodbytniczych (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
BSG 2019		<p><u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u></p> <p>U chorych opornych na leczenie immunosupresyjne pomimo zastosowania optymalizacji dawki leku zaleca się rozważenie terapii biologicznej. Wybór pomiędzy inhibitorami TNF-alfa, UST i WED powinien być dokonany na podstawie indywidualnych czynników takich jak: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>Wedolizumab może być stosowany u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Wybór leczenia u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi powinien być zindywidualizowany (faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%).</p>	
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli pełnej remisji podczas stosowania kortykosteroidów, tiopuryn, metotreksatu zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Sugeruje się, aby zbadać chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie WED pomiędzy 10. a 14. tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC, u których uzyskano odpowiedź objawową na leczenie indukcyjne WED, zaleca się kontynuowanie leczenia WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
ACG 2018		<p>Wedolizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem, którą należy rozważyć w celu indukcji objawowej remisji choroby (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych z postacią zwięzającą, u których zastosowano WED w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
GESA 2018		Wedolizumab można zastosować w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym u chorych z postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.	
WGO 2015		W indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC opornych na leczenie kortykosteroidami lub kortykosteroidozależnych.	
AGA 2021	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF-alfa ponad brak tego leczenia, w celu indukcji i utrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych, rekomenduje się stosowanie infliksymabu i adalimumabu zamiast certolizumabu pegol w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, rekomenduje się stosowanie monoterapii lekiem biologicznym (np. infliksymab) zamiast monoterapii tiopuryną w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych bądź immunomodulatorów, zaleca się stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z tiopurynami w celu indukcji i podtrzymania remisji ponad monoterapię infliksymabem (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). W oparciu o dowody pośrednie skojarzenie infliksymabu z metotreksatem może być bardziej skuteczne niż infliksymab w monoterapii.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych bądź immunomodulatorów, zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z tiopurynami w celu indukcji i podtrzymania remisji ponad monoterapię</p>	<p>TAK</p> <p>Adalimumab: Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) Programu lekowego B.33, B.35, B.36, B.47, B.105</p> <p>Infliksymab: Finansowane w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
		<p>adalimumabem (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). W oparciu o dowody pośrednie skojarzenie adalimumabu z metotreksatem może być bardziej skuteczne niż adalimumab w monoterapii.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się wczesne wprowadzenie leku biologicznego w skojarzeniu z immunomodulatorem lub bez niego, zamiast opóźnienie tej terapii do czasu stwierdzenia niepowodzenia leczenia 5-aminosalicylanem i/lub kortykosteroidami (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>	Programy lekowe: B.33, B.35, B.36, B.47, B.55
JGAA 2021		<p>W przypadku prozapalnej ChLC inhibitory TNF-alfa są skuteczne w indukcji i podtrzymaniu remisji. Nie stwierdzono różnicy w skuteczności infliksymabu (pierwotnego) i leków biopodobnych do infliksymabu w indukcji i podtrzymaniu remisji.</p> <p>Zaleca się wznowienie terapii tym samym inhibitorem TNF-alfa w przypadku nawrotu choroby po odstawieniu leku, ze względu na ogólną skuteczność i bezpieczeństwo (warunkowa rekomendacja, dowody o niskiej jakości). Skuteczność ponownego leczenia tym samym inhibitorem TNF-alfa w przypadku nawrotu po odstawieniu jest na ogół korzystna (>80%).</p> <p>W przypadku ChLC, zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z immunomodulatorami, ze względu na wyższą skuteczność tej terapii w porównaniu z monoterapią (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC zaleca się podawanie inhibitorów TNF-alfa w celu zapobiegania nawrotom endoskopowym (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC, u których stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego inhibitory TNF-alfa stanowią jedną z opcji terapeutycznych.</p> <p>Istnieje niewiele dowodów uzasadniających wybór inhibitorów TNF-alfa w leczeniu wszystkich przetok wewnętrznych w ChLC dlatego wymagana jest wszechstronna ocena każdego przypadku, w tym leczenia chirurgicznego.</p>	
Yamamoto-Furusho 2021		<p>Połączenie infliksymabu i azatiopryny poprawia wskaźnik remisji klinicznej bez steroidów i gojenie błony śluzowej w porównaniu z monoterapią (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A).</p>	
FNC 2021		<p>W przypadku chorych z ChLC o łagodnym nasileniu, którzy nie tolerują doustnych kortykosteroidów oraz chorych wykazujących steroidozależność pomimo stosowania leków</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
		<p>immunosupresyjnych, odpowiednie jest leczenie poza wskazaniami (<i>off-label</i>) za pomocą inhibitora TNF-alfa (adalimumab w monoterapii).</p> <p>W przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym bez złych czynników prognostycznych wykazujących steroidozależność terapia inhibitorem TNF-alfa jest obecnie preferowaną metodą leczenia, zamiast stosowania leków immunosupresyjnych.</p> <p>W przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym ze złymi czynnikami prognostycznymi, wykazujących steroidozależność lub steroidooporność zaleca się terapię skojarzoną inhibitorami TNF-alfa, a u chorych z nietolerancją na steroidów zaleca się monoterapię inhibitorem TNF-alfa lub terapię skojarzoną.</p>	
EGHS 2020		<p>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z ChLC z dużą aktywnością choroby i cechami wskazującymi na złe rokowanie. U chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią ChLC należy zastosować terapię biologiczną bez immunomodulatora w celu wywołania remisji objawowej. Wykazano, że terapia inhibitorem TNF-alfa (infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol) jest skuteczna w leczeniu chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie korykosteroidami, tiopurynami i metotreksatem (silna rekomendacja).</p> <p>Każdy chory, u którego wystąpił wczesny nawrót po terapii sterydami, powinien rozpocząć leczenie lekiem biologicznym, aby zmniejszyć ryzyko dalszego nawrotu i/lub przedłużonej terapii sterydami. Inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol) są skuteczne w leczeniu chorych z ChLC, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowe (silna rekomendacja).</p> <p>Wybór terapii biologicznej zależy od dostępności, sposobu podania, preferencji chorego oraz kosztu leczenia, ponieważ wykazują podobną skuteczność oraz podobny profil bezpieczeństwa w leczeniu ChLC z prześwitem (silna rekomendacja).</p> <p>Terapia infliksymabem w skojarzeniu z immunomodulatorami (tiopurynami) jest skuteczniejsza niż monoterapia immunomodulatorami lub infliksymabem u chorych, którzy nie stosowali uprzednio tych leków (silna rekomendacja).</p> <p>Leczenie biologiczne należy stosować u chorych z steroidooporną / steroidozależną postacią ChLC (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych z rozległą postacią ChLC zaleca się stosowanie tiopuryn i/lub leków biologicznych w celu utrzymania remisji. U chorych z agresywnym/ciężkim przebiegiem ChLC lub złymi czynnikami rokowniczymi należy rozważyć leki biologiczne. Leki biologiczne należy podawać chorym z ChLC z opornością na tiopurynę lub metotreksat (silna rekomendacja).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
NHS 2020		Monoterapia infliksymabem jest skuteczna w utrzymaniu remisji wywołanej przez leki biologiczne, ale ze względu na potencjalną immunogenność i utratę odpowiedzi należy rozważyć skojarzenie z tiopurynami lub metotreksatem (silna rekomendacja).	
		U chorych z ciężką, aktywną postacią ChLC, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania do konwencjonalnej terapii (w tym leczenie immunosupresyjne i/lub kortykosteroidami) zaleca się stosowanie infliksymabu lub adalimumabu. U chorych z ciężką, aktywną postacią ChLC z przetokami, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania do konwencjonalnej terapii (w tym leczenie immunosupresyjne i/lub kortykosteroidami) zaleca się stosowanie infliksymabu.	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowe zaleca się terapię inhibitorami TNF-alfa – infliksymabem, adalimumabem i certolizumabem pegol (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>W celu uzyskania remisji i odpowiedzi klinicznej zaleca się stosowanie ADA w monoterapii zamiast leczenia skojarzonego z tiopurynami (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe zaleca się podczas rozpoczynania terapii INF stosowanie leku w skojarzeniu z tiopurynami w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jeśli chory uzyskał remisję podczas terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się kontynuację terapii również podczas leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jeśli chory osiągnął długotrwałą remisję podczas terapii INF/ADA w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi zaleca się zastosowanie INF/ADA w monoterapii (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Zarówno INF jak i ADA rekomenduje się w indukcji i leczeniu podtrzymującym w przypadku złożonych przetok okołoodbytniczych. Dla infliksymabu – słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, natomiast dla adalimumabu – słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości.</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na zasadność zastosowania terapii skojarzonej z lekami immunosupresyjnymi w przypadku złożonych przetok okołoodbytniczych (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		<p><u>ChLC w postaci krętniczo-okreźniczej</u></p> <p>U chorych z ChLC opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leku z grupy immunosupresantów zaleca się rozważenie terapii biologicznej. Wybór pomiędzy inhibitorami TNF-alfa, UST i WED powinien być dokonany na podstawie indywidualnych czynników takich jak: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>Zaleca się stosowanie terapii skojarzonej infliksymabu z tiopuryną, ponieważ jest ona skuteczniejsza niż monoterapia infliksymabem w indukcji i utrzymaniu remisji w aktywnej postaci ChLC (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p> <p>Terapia skojarzona infliksymabu z metotreksatem może być stosowana w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).</p>	
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas terapii kortykosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem rekomenduje się terapię inhibitorami TNF-alfa (infliksymab i adalimumab) (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ChLC rozpoczynających leczenie inhibitorami TNF-alfa, sugeruje się zastosowanie w terapii skojarzonej z tiopuryną, aby wywołać całkowitą remisję (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). Stosowanie inhibitorów TNF-alfa wpływa na poprawę parametrów farmakokinetycznych (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Zaleca się ocenę chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na indukcyjną terapię inhibitorami TNF-alfa między 8. a 12. tygodniem, aby określić potrzebę modyfikacji leczenia (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy uzyskali odpowiedź objawową za pomocą terapii indukcyjnej inhibitorami TNF-alfa, zaleca się kontynuowanie terapii inhibitorami TNF-alfa w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy wykazują nieoptymalną odpowiedź na terapię indukcyjną inhibitorami TNF-alfa, sugeruje się zwiększenie dawki w celu uzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷	
	Terapia	Populacja		
NICE 2019		<p>U chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie podtrzymujące inhibitorami TNF-alfa, zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Odradza się zmianę leku na inny z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych z dobrymi wynikami podczas danej terapii (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>		
		<p>Chorzy z ciężką postacią ChLC nieodpowiadający na terapię standardową lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania (w tym leki immunosupresyjne i/lub kortykosteroidy). ADA lub INF należy stosować tak długo jak jest skuteczny lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy.</p> <p>Można rozważyć leczenie skojarzone ADA lub INF z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p><u>Ciężka postać ChLC</u> NICE definiuje jako bardzo zły stan ogólnego zdrowia oraz co najmniej jeden objaw, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu czy częste oddawanie płynnego stolca (co najmniej 3-4/dobę). Wg NICE definicja ta obejmuje chorych z wynikiem CDAI ≥ 300 (lub wskaźnikiem HB ≥ 8).</p>		
		<p>Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC oporni na leczenie kortykosteroidami (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC oporni na leczenie tiopurynami lub metotreksatem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z postacią zwiężającą, u których zastosowano leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (zwłaszcza infliksymab, adalimumab i certoluzmab pegol) w indukcji remisji, zaleca się kontynuowanie podawania tych leków w terapii podtrzymującej (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). W ramach leczenia podtrzymującego za skuteczne uznaje się podawanie leków z tej grupy w monoterapii. Jednakże ze względu na ryzyko immunogenności i utraty odpowiedzi należy rozważyć terapię skojarzoną AZA/6-MP (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jako opcjonalna terapia dodana w przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwiężającą ChLC, leczonych tiopurynami lub metotreksatem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>		
ACG 2018				

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
JSGE 2018		Chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowany do ciężkiego oraz z chorobą piorunującą, oporni na leczenie steroidami (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: A). U chorych, u których zastosowano leki z grupy inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji zaleca się podawanie leków z tej grupy w terapii podtrzymującej zgodnie ze schematem leczenia (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: B).	
GESA 2018		Terapię inhibitorami TNF-alfa można zastosować u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, chorych z wysokim wynikiem w skali CDAI, stomią, zaawansowaną chorobą jelita cienkiego oraz z oporną na leczenie postacią choroby z przetokami.	
WGO 2015		U chorych na postać umiarkowaną do ciężkiej ChLC w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym, u chorych, u których zastosowano inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, certolizumab) w indukcji remisji.	
CJSG 2013		W indukcji remisji i terapii podtrzymującej w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC (A) lub w przypadku steroidooporności w postaci piorunującej (C1).	
AGA 2013		W indukcji remisji u chorych z umiarkowaną ciężką postacią ChLC opornych na leczenie standardowe mesalazyną, antybiotykami, kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi. Preferowana monoterapia inhibitorami TNF-alfa względem monoterapii przy użyciu tiopuryn w indukcji remisji u chorych z umiarkowaną ciężką postacią ChLC. (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)	
		Preferowana terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa z tiopurynami względem monoterapii inhibitorami TNF-alfa w indukcji remisji u chorych na postać umiarkowaną ciężką ChLC. (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
		<p>Preferowana terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa z tiopurynami względem monoterapii tiopuryn w indukcji remisji u chorych z umiarkowanie ciężką ChLC.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC, u których indukcję remisji uzyskano po zastosowaniu kortykosteroidów lub leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>(silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości)</p>	
GRKK/PTG 2012		<p>Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Zalecane jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn.</p> <p>Infliksymab oraz adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym. Stosowanie w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi zwiększa szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia.</p>	
AGA 2021	Ustekinumab	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, rekomenduje się stosowanie ustekinumabu ponad brak tego leczenia, w celu indukcji i utrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych, rekomenduje się stosowanie ustekinumabu zamiast certolizumabu pegol w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	Brak finansowania u chorych z ChLC po niepowodzeniu leczenia standardowego. ⁸
JGAA 2021		<p>Zaleca się stosowanie ustekinumabu (zarówno jako indukcję jak i terapię podtrzymującą) w leczeniu ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>W oparciu o aktualne dowody nie można stwierdzić, że jednoczesne stosowanie immunomodulatora z ustekinumabem jest skuteczniejsze niż monoterapia ustekinumabem w leczeniu indukcyjnym ChLC.</p>	

⁸ Ustekinumab jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.32 u chorych z brakiem odpowiedzi, przeciwskazaniem lub objawami nietolerancji leczenia glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi oraz leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
EGHS 2020		Ustekinumab należy stosować w celu utrzymania remisji osiągniętej u chorych z ChLC leczonych ustekinumabem w fazie indukcji (silna rekomendacja).	
NHS 2020		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub brak tolerancji na terapię konwencjonalną lub mają medyczne przeciwwskazania do takich terapii zaleca się stosowanie ustekinumabu.	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe w celu indukcji remisji zaleca się terapię UST (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Jeśli chory uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia UST zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na stosowanie UST u chorych ze złożonymi przetokami okołodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
BSG 2019		<p><u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u></p> <p>U chorych opornych na leczenie immunosupresyjne pomimo zastosowania optymalizacji dawki leku zaleca się rozważenie terapii biologicznej. Wybór pomiędzy UST a inhibitorami TNF i WED powinien być dokonany na podstawie indywidualnych czynników takich jak: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>Ustekinumab rekomendowany jest w indukcji i utrzymaniu remisji u chorych niestosujących wcześniej leczenia inhibitorami TNF-alfa. Brak danych bezpośredniego porównujących UST z innymi terapiami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania kortykosteroidów, tiopuryn lub metotreksatu, zaleca się terapię UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Sugeruje się badanie chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie UST pomiędzy 6. a 10. tyg. w celu określenia potrzeby modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych, u których uzyskano odpowiedź objawową podczas terapii indukcyjnej UST, zaleca się kontynuowanie terapii UST w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
ACG 2018		<p>Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych z postacią zwiężającą, u których zastosowano ustekinumab w indukcji remisji zaleca się podawanie tego leku w terapii podtrzymującej (rekomendacja warunkowa, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
AGA 2021	Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA i/lub 6-MP)	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie zaleca się stosowania tiopuryn w celu osiągnięcia remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z nieaktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się stosowanie tiopuryn zamiast braku takiego leczenia w celu utrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>	<p>AZA</p> <p>Finansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • nowotwory złośliwe • we wskazaniu pozarejestrowanym (m.in. choroby autoimmunizacyjne)
EGHS 2020		<p>Każdy chory, u którego wystąpił wczesny nawrót po terapii sterydami, powinien rozpocząć leczenie immunomodulatorem, aby zmniejszyć ryzyko dalszego nawrotu i/lub przedłużonej terapii sterydami. U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpił nawrót choroby po leczeniu kortykosteroidami, można zastosować analogi tiopuryny (6-MP i AZA) (silna rekomendacja).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
ECCO 2020		Zaleca się stosowanie tiopuryn w utrzymaniu remisji u chorych na steroidozależną postacią ChLC (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości) Chorym na luminalną postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego sugeruje się niestosowanie tiopuryn w monoterapii w celu indukcji remisji (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Nie zaleca się stosowania tiopuryn w celu zamknięcia przetok oraz u chorych z przetokami okołodbytnicznymi (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	inne niż określone w ChPL, nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym, sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL) <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt lub dla wskazania nowotwory złośliwe bezpłatny 6-MP Finansowana: • we wskazaniu: choroba Leśniowskiego-Crohna <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt • we wskazaniu: nowotwory złośliwe <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny
BSG 2019		<u>ChLC w postaci krętniczo-okreężniczej</u> Nawrót choroby jest powszechny po zaprzestaniu leczenia glikokortykosteroidami, szczególnie u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dlatego należy szybko rozpocząć leczenie ograniczające glikokortykosteroidy. Zaleca się stosowanie AZA lub 6-MP w monoterapii w celu utrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, poziom zgodności 100%).	
NICE 2019		Azatiopryna lub merkaptopuryna jako terapia dodana do glikokortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji u chorych ze steroidozależnością. Należy zastosować azatioprynę lub merkaptopurynę w leczeniu podtrzymującym, jeśli uprzednio leki te stosowano w indukcji remisji w terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami lub budezonidem.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
ACG 2018		<p>Tipouryny wykazują skuteczność i powinny być rozważane w celu zmniejszenia dawek steroidów w leczeniu ChLC (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego AZA (w dawce 1,5-2,5 mg/kg/dzień) i 6-MP (w dawce 0,75-1,5 mg/kg/dzień) w indukcji krótkotrwałej, objawowej remisji nie są skuteczniejsze od placebo i nie powinny być stosowane w tym celu w tym schemacie (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Podawanie AZA i 6-MP należy rozważyć w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>W przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwiężającą należy zastosować leczenie tiopurynami, które można skojarzyć z leczeniem inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
GESA 2018		<p>Leki immunosupresyjne stosuje się jeżeli: choroba od początku ma ciężki przebieg, wystąpiła steroidozależność, konieczne jest zastosowanie drugiego cyklu leczenia steroidami w ciągu 12 miesięcy po pierwszym cyklu w celu indukcji remisji lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania steroidów ze względu na poważne problemy zdrowotne (otyłość, osteoporoza, cukrzyca, choroba psychiczna wywołana stosowaniem steroidów).</p> <p>Leki immunosupresyjne nie stanowią jednak najlepszej opcji terapeutycznej w indukcji remisji ze względu na ich opóźnione działanie (w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi należy je stosować przez minimum 2-3 miesiące).</p>	
WGO 2015		<p>W indukcji remisji i terapii podtrzymującej jako terapia dodana do kortykosteroidów u chorych z ChLC ze stwierdzoną steroidozależnością lub steroidoopornością.</p>	
CJSG 2013		<p>Jako terapia w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów (steroidozależność) (A).</p>	
GRKK/PTG 2012		<p>Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji wskazane jest zweryfikowanie dawkowania oraz innych przyczyn objawów.</p> <p>W przypadku steroidooporności wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych i próba redukcji dawki steroidów po kolejnych 4–6 tygodniach.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
AGA 2021	Metotreksat	U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się zastosowanie podskórnej lub domięśniowej monoterapii metotretksatem zamiast braku takiego leczenia w celu indukcji i podtrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie zaleca się stosowania doustnej monoterapii metotretksatem w celu indukcji i podtrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	<p>Metotreksat Finansowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; we wskazaniu pozarejestrowanym (m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL) <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p>
EGHS 2020		Metotreksat (do 25 mg raz w tygodniu domięśniowo lub podskórnie) może być skuteczny i należy rozważyć jego stosowanie u chorych ze steroidozależną postacią ChLC (umiarkowana rekomendacja).	
ECCO 2020		Zaleca się stosowanie metotretksatu w utrzymaniu remisji u chorych na steroidozależną postacią ChLC (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)	
BSG 2019		<p><u>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</u></p> <p>Metotreksat może być stosowany u chorych po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami. Metotreksat może być stosowany w celu podtrzymania remisji, a dawka powinna wynosić co najmniej 15 mg tygodniowo. Podanie podskórne wykazuje lepszą biodostępność niż podanie doustne, szczególnie w przypadku wyższych dawek (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 88,4%).</p> <p>Terapia skojarzona infliksymabu z metotretksatem może być stosowana w ChLC w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).</p>	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazują steroidozależność i steroidooporność sugeruje się stosowanie metotretksatu drogą pozajelitową, aby wywołać całkowitą remisję (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	
NICE 2019		<p>Jako terapia dodana do glikokortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji u chorych ze steroidozależnością, nietolerujących terapii lekami z grupy tiopuryn lub u których aktywność metylotransferazy tiopurynowej jest niewystarczająca.</p> <p>Jako terapia podtrzymująca u chorych z ChLC otrzymujących metotretksat w indukcji remisji lub chorych nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do leczenia tiopurynami.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
ACG 2018		<p>Metotreksat (do 25 mg/tydzień s.c. lub iniekcji domięśniowej) jest skuteczny i powinien być brany pod uwagę w łagodzeniu objawów u chorych ze steroidozależnością oraz w terapii podtrzymującej (rekommendacja warunkowa, dowody niskiej jakości).</p> <p>W przypadku chorych kortykosteroidozależnych z postacią zwężającą ChLC należy zastosować leczenie metotreksatem, które można połączyć z leczeniem inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
GESA 2018		<p>Leki immunosupresyjne stosuje się jeżeli: choroba od początku ma ciężki przebieg, wystąpiła steroidozależność, konieczne jest zastosowanie drugiego cyklu leczenia steroidami w ciągu 12 miesięcy po pierwszym cyklu w celu indukcji remisji lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania steroidów ze względu na poważne problemy zdrowotne (otyłość, osteoporoza, cukrzyca, choroba psychiczna wywołana stosowaniem steroidów).</p> <p>Leki immunosupresyjne nie stanowią jednak najlepszej opcji terapeutycznej w indukcji remisji ze względu na ich opóźnione działanie (w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi należy je stosować przez minimum 2-3 miesiące). Metotreksat nie jest jednak preferowaną opcją terapeutyczną w porównaniu do leków z grupy tiopuryn (istnieją dowody świadczące o wyższej skuteczności tiopuryn w leczeniu ChLC).</p>	
WGO 2015		<p>Jako terapia dodana do kortykosteroidów u chorych z ChLC w indukcji remisji w przypadku nietolerancji leków immunosupresyjnych (AZA i 6-merkaptopuryna) oraz steroidooporności lub steroidozależności. W terapii podtrzymującej w przypadku konieczności zastosowania metotreksatu w indukcji oraz u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania leków immunosupresyjnych.</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.</p>	
GRKK/PTG 2012		<p>Metotreksat zalecany jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
AGA 2021	Natalizumab	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie zaleca się stosowania natalizumabu, w celu indukcji i podtrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz że dostępne są inne terapie dla ChLC, AGA nie zaleca stosowania natalizumabu. Chorzy, u których nie występują przeciwciała przeciwko wirusowi Johna Cunninghama, którzy przywiązują dużą wagę do potencjalnych korzyści i niższą wagę do ryzyka wystąpienia PML i którzy będą monitorowani pod kątem dodatniego wyniku potwierdzającego obecność wirusa Johna Cunninghama, mogą rozważyć zastosowanie natalizumabu.</p>	<p>Lek nie jest finansowany w leczeniu ChLC.</p> <p>Finansowany w ramach programu lekowego B.46</p>
ACG 2018		<p>Natalizumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którą należy rozważyć w celu indukcji remisji choroby oraz w leczeniu podtrzymującym (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>W leczeniu podtrzymującym natalizumab zaleca się tylko, jeżeli w surowicy nie stwierdzono przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama. Badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama należy powtarzać co 6 miesięcy i przerwać leczenie, jeżeli wynik będzie pozytywny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa			
AGA 2021	Wedolizumab	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa (pierwotny brak odpowiedzi), zaleca się stosowanie wedolizumabu zamiast braku takiego leczenia w celu indukcji remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), zaleca się stosowanie wedolizumabu zamiast braku takiego leczenia w celu indukcji remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>	<p>TAK</p> <p>Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</p> <p>Programu lekowego B.55</p>
JGAA 2021		<p>U chorych z ChLC, u których stwierdzono oporność na inhibitory TNF-alfa zaleca się stosowanie wedolizumabu, szczególnie w podtrzymaniu remisji.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
Yamamoto-Furusho 2021		Skuteczność wedolizumabu w wywoływaniu odpowiedzi i remisji klinicznej obserwowano w 10. tygodniu u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniej nie powiodła się terapia inhibitorami TNF-alfa. Wedolizumab jest skuteczny w utrzymaniu odpowiedzi, trwałej remisji klinicznej i remisji bez steroidów u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są oporni lub nietolerujący konwencjonalnego leczenia i terapii anti-TNF-alfa (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A).	
NHS 2020		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię inhibitorami TNF-alfa, utratę odpowiedzi lub brak tolerancji na terapię inhibitorami TNF-alfa zaleca się stosowanie wedolizumabu.	
ECCO 2020		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa w celu indukcji remisji zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U chorych z aktywną luminalną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa sugeruje się stosowanie WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia wedolizumabem zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
BSG 2019		<u>ChLC w postaci krętniczno-okrężniczej</u> Wedolizumab może być stosowany u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. (faza indukcji: silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości; faza leczenia podtrzymującego: silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 95,5%) Gdy wymagana jest zmiana terapii inhibitorami TNF-alfa na inną klasę leków wybór WED jako opcji terapeutycznej może być wykonany na podstawie indywidualnych czynników. Czynniki te powinny obejmować: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-alfa, zaleca się terapię WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych, którzy nie osiągają lub nie utrzymują remisji objawowej bez konieczności stosowania kortykosteroidów podczas terapii inhibitorami TNF-alfa sugeruje się stosowanie WED w celu indukcji całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Sugeruje się, aby zbadać chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie WED pomiędzy 10. a 14 tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji tej terapii (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC, u których uzyskano odpowiedź objawową na leczenie indukcyjne WED, zaleca się kontynuowanie leczenia WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
NICE 2019		<p>Zaleca się stosowanie wedolizumabu u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. WED należy stosować tak długo jak jest skuteczny lub do momentu, gdy konieczne będzie przeprowadzenie operacji lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy. Leczenie należy kontynuować o ile istnieją dowody na ciągłą korzyść kliniczną. W przypadku chorych z całkowitą remisją po 12 miesiącach należy rozważyć przerwanie leczenia WED i wznowienie terapii, jeśli wystąpi nawrót choroby. Chorzy, którzy kontynuują stosowanie WED, powinni być poddawani ponownej ocenie co min. 12 miesięcy, aby zdecydować, czy dalsze leczenie jest uzasadnione.⁹</p>	
ACG 2018		<p>Wedolizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub w monoterapii jest skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na leczenie inhibitorami TNF-alfa, którą należy rozważyć w celu indukcji objawowej remisji choroby (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p>	

⁹ Wytyczne NICE 2019 odwołują się do oceny technologii z 2015, jednakże należy pamiętać, że opierają się na dowodach, które nie są już aktualne dla wedolizumabu

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
WGO 2015		Chorzy z ChLC w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym po niepowodzeniu terapii lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.	
AGA 2021	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (zmiana na inny lek z tej grupy)	U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), rekomenduje się stosowanie adalimumabu zamiast braku takiego leczenia w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Jeśli adalimumab stosowany był w pierwszej linii, istnieją pośrednie dowody sugerujące możliwość zastosowania infliksymabu jako leku drugiej linii.	<p>TAK</p> <p>Adalimumab: Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) Programu lekowego B.33, B.35, B.36, B.47, B.105</p> <p>Infliksymab: Finansowane w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) Programy lekowe: B.33, B.35, B.36, B.47, B.55</p>
FNC 2021		U chorych z ChLC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię inhibitorami TNF-alfa, w przypadku niskiego minimalnego poziomu anty-TNF i niestosowania adalimumabu, zaleca się optymalizację dotychczasowej terapii inhibitorem TNF-alfa, a w przypadku stosowania adalimumabu zaleca się terapię skojarzoną z drugim inhibitorem TNF-alfa.	
WGO 2015		Chorzy po niepowodzeniu lub nietolerancji jednego z leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab).	
CJSG 2013		U chorych po niepowodzeniu leczenia infliksymabem, adalimumab może stanowić skuteczną terapię w indukcji remisji (A).	
GRKK/PTG 2012		Chorzy z ChLC z pierwotną nieskutecznością jednego z leków z grupy inhibitorów TNF-alfa (infliksymab lub adalimumab). W przypadku wtórnej utraty skuteczności inhibitorów TNF-alfa należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację dawki podawanego leku lub włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
AGA 2021	Ustekinumab	U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa (pierwotny brak odpowiedzi), rekomenduje się stosowanie ustekinumabu zamiast braku takiego leczenia w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), rekomenduje się stosowanie ustekinumabu zamiast braku takiego leczenia w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	TAK Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) Programu lekowego B.47
Yamamoto-Furusho 2021		Terapia ustekinumabem jest skuteczna w wywoływaniu i utrzymywaniu odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej i remisji bez steroidów u chorych z IBD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są oporni na terapię konwencjonalną i/lub inhibitory TNF-alfa (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A). Terapia ustekinumabem jest skuteczna u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, opornych na inhibitory TNF-alfa, w porównaniu z placebo.	
FNC 2021		U chorych z ChLC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię inhibitorami TNF-alfa, w przypadku odpowiedniego minimalnego poziomu przeciwciał anty-TNF zaleca się stosowanie ustekinumabu w monoterapii lub terapii skojarzonej,	
NHS 2020		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię inhibitorami TNF-alfa, utratę odpowiedzi lub brak tolerancji na terapię inhibitorami TNF-alfa lub mają medyczne przeciwwskazania do takich terapii zaleca się stosowanie ustekinumabu.	
ECCO 2020		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa zaleca się terapię UST w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). U chorych na aktywną luminalną postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa sugeruje się stosowanie UST lub WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). Jeśli chory uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia UST zaleca się kontynuowanie terapii tym samym lekiem w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		<p><u>ChLC w postaci krętniczo-okreźniczej</u></p> <p>Ustekinumab rekomendowany jest w indukcji i utrzymaniu remisji w ChLC u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Brak danych bezpośredniego porównujących UST z innymi terapiami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p> <p>Gdy wymagana jest zmiana terapii inhibitorami TNF-alfa na inną klasę leków wybór UST może być wykonany na podstawie indywidualnych czynników. Czynniki te powinny obejmować: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, dane dotyczące bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%).</p>	
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania inhibitorów TNF-alfa, zaleca się terapię UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Sugeruje się badanie chorych pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie UST pomiędzy 6. a 10 tyg., aby określić potrzebę modyfikacji terapii (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych, u których uzyskano odpowiedź objawową podczas terapii indukcyjnej UST, zaleca się kontynuowanie terapii UST w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
NICE 2019		<p>Zaleca się stosowanie UST u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Wybór leczenia między ustekinumabem lub inną terapią biologiczną powinien być dokonywany indywidualnie. Jeśli odpowiednie jest więcej niż jedno leczenie, należy wybrać najtańsze (biorąc pod uwagę koszty podawania, dawkę i cenę za dawkę).</p> <p>UST należy stosować tak długo, jak jest skuteczny lub do momentu, gdy koniecznie będzie przeprowadzenie operacji lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy. W celu</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
		określenia czy należy kontynuować leczenie, wykonuje się ocenę stanu chorego zgodną z wytycznymi NICE dotyczącymi INF, ADA. ¹⁰	
ACG 2018		Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).	
Leczenie ratunkowe lub w przypadku oporności na dotychczasowe leczenie			
GESA 2018	Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna A)	Stosowanie inhibitorów kalcyneuryny jest zasadniczo ograniczone do wyjątkowych <u>sytuacji ratowania życia</u> , gdy choroba o ciężkim nasileniu nie odpowiada na dożylnie podawanie wysokich dawek steroidów podczas hospitalizacji. W celu zapewnienia bezpieczeństwa leki te należy stosować tylko pod nadzorem eksperta oraz po konsultacji chirurgicznej, ponieważ w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie konieczne jest wykonanie kolektomii.	<p>Takrolimus</p> <p>Finansowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego

¹⁰ Wytyczne NICE 2019 odwołują się do oceny technologii z 2017 roku

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
WGO 2015		<p>Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (w tym takrolimusu) powinno być ograniczone do wyjątkowych sytuacji, np. w przypadku chorych, <u>u których zawiodły inne sprawdzone metody leczenia.</u></p> <p>Należy zaprzestać stosowania inhibitorów kalcyneuryny w ciągu 6 mies. w celu ograniczenia nefrotoksyczności.</p>	<p>bądź szpiku;</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazania pozarejestrycyjne (stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA; toczniowe zapalenie nerek, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA) <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu ChLC.</p> <p><u>Cyklosporyna A</u> Finansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; wskazania pozarejestrycyjne (m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia) <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p>
BSG 2109		<p>Nie zaleca się wykonywania aferezy leukocytowej u chorych z aktywną postacią ChLC z powodu braku skuteczności (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność:100%).</p>	<p>Brak finansowania we wskazaniu</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
JSGE 2018	Aferza granulocytowo-monocyto-	Chorzy z czynną, umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, oporni na leczenie lub z brakiem tolerancji na leczenie lub terapię żywieniową (Poziom rekomendacji: 2, siła dowodów: C).	
BSG 2019	Zabieg chirurgiczny	<p><u>ChLC w postaci krętniczo-okreźniczej</u></p> <p>Chorzy z ustaloną optymalną dawką leków biologicznych, u których występuje steroidozależność (szczególnie w przypadku terapii trójlekowej podczas leczenia immunosupresyjnego) są narażeni na znaczne ryzyko zakażeń oportunistycznych. Należy rozważyć alternatywne metody leczenia lub zabieg chirurgiczny (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 97,8%).</p>	<p>TAK</p> <p>Finansowanie w ramach JGP: F51 (kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit), F52 (duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit), F58 (choroby zapalne jelit)</p>
		<p>Chorzy z zaostrzeniem ChLC w obrębie jelita cienkiego powinni zostać poddani konsultacji lekarskiej i chirurgicznej w celu zoptymalizowania terapii i zaplanowania resekcji lub zabiegu w postaci plastyki miejsc zwężenia jelita (tzw. strikturoplastyka) (zgodność: 100%).</p> <p>Strikturoplastykę zaleca się jako alternatywę dla resekcji u chorych z ChLC ze zwężeniami jelita cienkiego krótszymi niż 10 cm w przypadku, gdy istnieją ograniczenia wykonania resekcji lub istnieje potrzeba zachowania długości jelita. Dłuższe zwężenia można leczyć za pomocą niestandardowej strikturoplastyki (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów, zgodność: 97,3%).</p> <p>Natomiast jeśli występuje blisko siebie wiele zwężeń w odcinku jelita cienkiego preferuje się wykonanie resekcji zamiast wielu zabiegów strikturoplastyki (zgodność: 100%).</p> <p>W przypadku wystąpienia ropni w jamie brzusznej (powikłanie ChLC) konieczne może być wykonanie drenażu chirurgicznego, przy czym należy unikać przeprowadzenia natychmiastowej resekcji (bardzo słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 91,9%).</p> <p>W przypadku przetok jelitowo-pochwowych należy kontrolować stan zapalny oraz przeprowadzić resekcję chirurgiczną (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 100%).</p> <p>Duże przetoki zwykle wymagają zabiegu chirurgicznego w celu uzyskania kontroli objawów (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 100%).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁷
	Terapia	Populacja	
CSJG 2018		U chorych z ciężką lub piorunującą postacią ChLC po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa i złym stanie ogólnym zaleca się wczesną konsultację chirurgiczną (Poziom rekomendacji: 1, siła dowodów: D).	
GESA 2018		Zabieg chirurgiczny należy rozważyć w przypadku gdy leczenie farmakologiczne nie prowadzi do redukcji nasilenia objawów oraz w przypadku wystąpienia powikłań, tj. perforacje, krwawienie czy przetoki. Zabiegi nie powinny być stosowane u wszystkich chorych, szczególnie jeżeli zabieg nie prowadzi do całkowitego wyeliminowania objawów choroby. Należy jednakże postrzegać zabiegi operacyjne jako użyteczne narzędzie terapii, a nie jedynie ostatnią z możliwości.	
WGO 2015		U 70-75% chorych z ChLC w całym czasie trwania choroby, wymagane jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego w celu ustąpienia objawów, w przypadku nieskuteczności leczenia lub wystąpienia powikłań. Niemniej jednak częstość wykonywania zabiegów chirurgicznych u chorych z ChLC zmniejsza się. Zabieg chirurgiczny rzadziej prowadzi do ustąpienia objawów, a stan kliniczny nawraca z wysoką częstością, uznaje się że zabieg może prowadzić do długo utrzymującej się remisji u chorych z ChLC.	
CJSG 2013		Chorzy oporni na leczenie ze stwierdzonymi nieustępującymi powikłaniami (B).	
GRKK/PTG 2012		Leczenie operacyjne powinno być brane pod uwagę na każdym etapie terapii ChLC, szczególnie w razie braku efektów leczenia zachowawczego oraz wystąpienia powikłań (przetoki, zwężenia). Leczenie chirurgiczne powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach przez zespół doświadczony w leczeniu tego typu chorych.	

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne AGA 2021/JGAA 2021/ECCO 2020/BSG 2019/CAG 2019/ACG 2018:

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka

Siła dowodów:

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

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

dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego
dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny

Wytyczne Yamamoto-Furusho 2021

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – na korzyść 1 interwencji / przemawiające przeciw 1 interwencji
słaba rekomendacja – na korzyść 2 interwencji / przemawiające przeciw 2 interwencji

Siła dowodów:

dowody o wysokiej jakości – A
dowody o umiarkowanej jakości – B
dowody o niskiej jakości – C
dowody o bardzo niskiej jakości – D

Wytyczne EGHS 2020:

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – zgodne stanowisko w $\geq 75\%$ przypadków
umiarkowana rekomendacja – zgodne stanowisko w 50% do $< 75\%$ przypadków
sugestia/słaba rekomendacja – zgodne stanowisko w $< 50\%$ przypadków

Wytyczne JSGE 2018 [Guyatt 2008]:

Poziom rekomendacji:

1 – silna rekomendacja, korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem
2 – słaba rekomendacja, korzyści najprawdopodobniej przeważają nad ryzykiem

Siła dowodów:

A – dowody o wysokiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów
B – dowody o umiarkowanej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów, jednakże nie należy wykluczyć istnienia znaczących różnic
C – dowody o niskiej jakości, rzeczywisty efekt zdrowotny może istotnie różnić się od oszacowanego na podstawie dostępnych dowodów
D – dowody o bardzo niskiej jakości, efekt oszacowany na podstawie dostępnych dowodów jest bardzo niepewny

Wytyczne CJSJG 2013:

Poziomy rekomendacji:

A – silna rekomendacja, wydana w oparciu o dowody naukowe o wysokiej sile
B – umiarkowana rekomendacja wydana w oparciu o pewne dowody naukowe, poparte o dowody naukowe o umiarkowanej sile i klinicznie użyteczne oraz o dowody naukowe o wysokiej sile lecz o niskiej użyteczności klinicznej / niska siła dowodów, ale użyteczność udowodniona w praktyce klinicznej
C1 – rekomendacja ma zostać wydana, nieoparta dowodami klinicznymi o wysokiej sile

3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Obecnie chorzy z ChLC są leczeni w Polsce w ramach programu lekowego B.32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)* – załącznik B.32.

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

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

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

Wg aktualnego *Programu lekowego* ciężka postać choroby definiowana jest wynikiem CDAI >300 punktów.

Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie

wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI ≤ 30 punktów.

3.8.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia chorych, co związane jest ze specyfiką choroby obejmującą szerokie spektrum objawów oraz zazwyczaj naprzemienne występowanie okresów zaostrzeń i remisji. Chorują przede wszystkim osoby młode. Na podstawie przeprowadzonej w 2016 roku oceny utraty produktywności wynikającej z nieswoistych zapaleń jelit 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 42% wśród pracujących chorych z ChLC [Rydzewska 2016].

W ramach obecnie finansowanego *Programu lekowego B.32* 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 ChLC 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].

Opinia PBAC znajduje również odzwierciedlenie w innych pozytywnych rekomendacjach dla WED s.c. wydanych przez CADTH, HAS, SMC. W rekomendacji HAS zwrócono uwagę na potencjalną korzyść wedolizumabu podawanego podskórnym w zakresie organizacji opieki i ścieżki opieki nad chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna [HAS 2020]. Ponadto w rekomendacji CADTH przedstawiono stanowisko Towarzystwa Gastroenterologicznego (ang. *Gastrointestinal Society*) oraz Kanadyjskiej Organizacji ds. Choroby Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. *Crohn's and Colitis Canada*) oraz wnioski płynące z badań przeprowadzonych wśród chorych¹¹. Chorzy wskazywali na obciążenia związane z dożylną drogą przyjmowania leków, obejmujące konieczność zaangażowania dużych nakładów

¹¹ Pod uwagę wzięto ankiety, bezpośrednie rozmowy z chorymi dotkniętymi nieswoistym zapaleniem jelit, wywiady, rozmowy przez telefon, e-mail i media społecznościowe, a także raporty opublikowane przez grupy chorych.

czasowych związanych z wizytami w klinikach, co determinuje sposób spędzania czasu wolnego od pracy i szkoły. Chorzy zwrócili uwagę, że możliwość samodzielnego podawania leku, taka jak w przypadku podskórnego podawania wedolizumabu, stanowiłaby dla nich znaczną wartość, szczególnie dla chorych z ChLC i z rozpoznanymi chorobami współistniejącymi, w przypadku których istnieją utrudnienia związane z dostępem do miejsca wkłucia. Organizacje podkreślały również znaczenie posiadania dostępu do różnych opcji terapeutycznych, co jest szczególnie istotne w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie [CADTH 2021].

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 z ChLC.

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 roku¹², 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 poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

Kod ATC¹³	Wedolizumab należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33).
Działanie leku	Substancja czynna produktu Entyvio®, wedolizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym, czyli rodzajem białka stworzonym w celu rozpoznawania i przyłączania określonej struktury (zwanej antygenem) w organizmie. Wedolizumab został opracowany tak, aby przyłączał się do alfa-4-beta-7 integryny – białka występującego głównie na powierzchni białych krwinek w jelicie. Integryna alfa-4-beta-7 ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny. Wedolizumab, wiążąc się z alfa-4-beta-7 na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej błon śluzowych-1 (MAdCAM-1, ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>), która ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może

¹² Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2018 r.

¹³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	zapobiegać immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego.
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa; • w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<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 dożylnej, 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.</p> <p>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> <p><u>Sposób podawania</u></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>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępny w ramach programu lekowego.
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	<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</p>

choremu/opiekunowi	<p>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-strzykawkii lub półautomatycznego wstrzykiwacza napelnionego.</p>
Monitorowanie stosowanej technologii	<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>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Produkt Entyvio® w postaci podskórnej nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.32.</p>

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

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania wedolizumabu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab)¹⁴ w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna 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/>;

¹⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- 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/>;
- NCPE (irludzka agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.ncpe.ie/>;
- 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 z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Lek	Organizacja ¹⁵	Rok wydania
Wedolizumab	CADTH	2021 [CADTH 2021]
	HAS	2020 [HAS 2020]
	PBAC	2020 [PBAC 2020]
	SMC	2020 [SMC 2020]

Rekomendacje wydane przez: CADTH, PBAC i SMC były pozytywne, natomiast rekomendacja wydana przez HAS była częściowo pozytywna i negatywna, w zależności od wnioskowanej subpopulacji chorych.

Spośród odnalezionych rekomendacji 3 dokumenty (CADTH 2021, HAS 2020 i SMC 2020) wskazywały na **zasadność finansowania wedolizumabu s.c. w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie odpowiednio:

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

- inhibitorem TNF-alfa lub immunomodulatorami, lub u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź, nietolerancja lub potwierdzone uzależnienie od leczenia kortykosteroidami [CADTH 2021];
- co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa (w III. linii) oraz na terapię konwencjonalną [HAS 2020];
- inhibitorem TNF-alfa lub na terapię konwencjonalną [SMC 2020].

W przypadku rekomendacji PBAC wnioskowana populacja obejmowała dorosłych chorych z ChLC o nasileniu ciężkim, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED i.v. (tj. chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub inhibitory TNF-alfa) [PBAC 2020].

Negatywna rekomendacja HAS dotyczyła dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną (II. linia leczenia) [HAS 2020].

W rekomendacjach zwrócono uwagę na istnienie klinicznej potrzeby dostępu do skutecznych terapii w leczeniu ChLC i wskazano, 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.

Negatywna rekomendacja została wydana przez HAS w 2020 r. dla WED s.c. stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC w ramach drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej. Powodem wydania negatywnej decyzji była niewystarczająca ilość danych dowodzących skuteczności wnioskowanej interwencji w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa.

Dodatkowo na stronie NCPE 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 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) [AWMSG 2021].

Opis rekomendacji zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CADTH 2021	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie inhibitorem TNF-alfa lub immunomodulatorami, lub u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź, nietolerancja lub potwierdzone uzależnienie od leczenia kortykosteroidami	<p>CADTH zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) u dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, tylko 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 leczeniu indukcyjnym WED i.v. 300 mg; • koszt leczenia WED s.c. nie powinien przekraczać kosztu planu leku dla najtańszego leku biologicznego obecnie refundowanego w leczeniu ChLC. <p>Skuteczność WED s.c. w analizowanej populacji wykazano na podstawie randomizowanego badania <i>VISIBLE II</i>. Remisję kliniczną w 52. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności) osiągnęło 48,0% chorych w grupie WED oraz 34,3% chorych w grupie PLC (skorygowane RD: 0,137; 95% CI: 0,038; 0,237; p=0,008). Ponadto, większy odsetek chorych osiągnął zwiększoną odpowiedź kliniczną w 52. tygodniu w grupie WED s.c. w porównaniu z grupą placebo; jednak różnica między grupami nie była statystycznie istotna (52% vs 44,8%; skorygowana RD: 0,073; 95% CI: -0,030; 0,175; p=0,167). W związku z zasadami analizy statystycznej w badaniu <i>VISIBLE II</i> niemożliwe było stwierdzenie istotności statystycznej żadnego z punktów końcowych umieszczonych w hierarchii po tym punkcie końcowym, takich jak remisja bez kortykosteroidów w 52. tygodniu. Zgłoszono liczbowo wyższy odsetek chorych z remisją bez stosowania kortykosteroidów w 52. tygodniu w grupie WED s.c. (45,3%) w porównaniu z grupą PLC (18,2%). W przypadku wyników dotyczących jakości życia całkowite wyniki wg kwestionariusza IBDQ sugerowały poprawę w obu grupach leczenia: zmiana od wartości początkowej wyniosła 63,3 pkt w grupie WED s.c. i 55,1 pkt w grupie placebo.</p> <p>Na podstawie badania <i>VISIBLE II</i> i jego długoterminowego przedłużenia stwierdzono, że profil bezpieczeństwa WED s.c. jest korzystny – nie odnotowano zwiększenia ryzyka związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyniosła 73,5% w grupie WED s.c. i 76,1% w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: wzrost aktywności ChLC, ból brzucha, zapalenie części nosowej gardła, bóle stawów i zakażenie górnych dróg oddechowych. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach i wyniosła 8,4% w grupie WED s.c. i 10,4% w grupie placebo. Częstość wycofania się chorego z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych była wyższa w grupie placebo (8,2%) w porównaniu z grupą WED s.c. (4%).</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			W rekomendacji CADTH podkreślono istnienie licznych ograniczeń wskazanych przez podmiot odpowiedzialny WED dotyczących wykonanej przez niego metaanalizy sieciowej porównującej skuteczność WED s.c. i WED i.v. z innymi interwencjami (tj. infliksymabem, golimumabem, adalimumabem, tofacitinibem i ustekinumabem) w leczeniu chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych inhibitorem TNF-alfa). Wskazano między innymi na ograniczoną liczbę dowodów oraz na heterogeniczność metodologii i populacji analizowanych badań, co niekorzystnie wpływa na użyteczność i wiarygodność wyników.
HAS 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną oraz na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa (trzecia linia leczenia)	HAS zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w populacji dorosłych chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną oraz na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa (trzecia linia leczenia). Równocześnie podkreślono, że WED s.c. w standardowym schemacie postępowania zajmuje tę samą pozycję co WED i.v. (po leczeniu indukcyjnym WED i.v. chorzy mogą kontynuować leczenie WED i.v. lub przejść na leczenie podtrzymujące WED s.c.). 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 ChLC.
	Negatywna	Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną (druga linia leczenia)	W rekomendacji HAS zwrócono uwagę, że wyniki dotyczące skuteczności WED s.c. u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem TNF-alfa są niewystarczające do wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej w ww. subpopulacji (druga linia leczenia po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego). Wskazano również na brak możliwości przeprowadzenia porównania wnioskowanej technologii z inhibitorem TNF-alfa w omawianej subpopulacji chorych.
PBAC 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu ciężkim, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED i.v., przy czym do leczenia WED i.v.	PBAC zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać ChLC o nasileniu ciężkim. 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.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		<p>kwalfikują się chorzy, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub inhibitory TNF-alfa.</p>	<p>PBAC uznał, że istnieje kliniczna potrzeba skutecznych terapii w przypadku ChLC, a dostępność preparatu do podania podskórnego zapewni dodatkową, potencjalnie istotną dla chorego opcję terapii podtrzymującej.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że wyznaczenie WED i.v. jako komparatora dla WED s.c. w analizowanym wskazaniu jest właściwe. PBAC uznał, że skuteczność WED s.c. podawanego w leczeniu podtrzymującym jest podobna do skuteczności kontynuacji leczenia WED i.v. obserwowanej po 12-14 tygodniach terapii. PBAC zauważył, że zalecany przez schemat dawkowania i kluczowe badania kliniczne dotyczące WED s.c. umożliwiły chorym otrzymywanie leczenia podtrzymującego s.c. po co najmniej 2 dawkach leczenia indukcyjnego postacią dożylną. PBAC poinformował, że właściwe byłoby umożliwienie chorym leczonym w fazie indukcji WED i.v. przejście na WED s.c. po co najmniej 2 dawkach leczenia indukcyjnego. PBAC poinformował także, że chorzy powinni mieć możliwość powrotu do WED i.v. po otrzymaniu WED s.c. i nie należy tego traktować jako niepowodzenia leczenia. Wskazano, że nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dla żadnego z wyników skuteczności, pomiędzy wedolizumabem s.c. Q2W i wedolizumabem i.v. Q8W w terapii podtrzymującej u chorych na ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Komitet PBAC uznał także, że w przypadku niektórych chorych stosowanie WED s.c. w leczeniu podtrzymującym po terapii indukcyjnej WED i.v. prawdopodobnie przyniesie większe korzyści kliniczne, niż zmiana leczenia na inny, alternatywny lek.</p> <p>Wskazano, że nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między WED s.c. Q2W a WED i.v. Q8W. Ból głowy, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość i zakażenie górnych dróg oddechowych były najczęstszymi AE w badaniach <i>VISIBLE II</i> i <i>GEMINI II</i>. PBAC wskazał, że w badaniach nie zaobserwowano przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Jednak biorąc pod uwagę mechanizm działania i klasę farmakologiczną, stosowanie wedolizumabu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML. PBAC uznał, że nie ma ogólnych różnic w profilu bezpieczeństwa między WED s.c. i WED i.v. dla ChLC, jednak zauważył, że wskaźniki przerwania leczenia faworyzują WED s.c.</p> <p>Komitet PBAC podkreślił, że na podstawie dostępnych danych wykazano, że w leczeniu podtrzymującym WED s.c. Q2W jest nie gorszy niż WED i.v. Q8W.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
SMC 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na leczenie inhibitorem 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 aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na leczenie inhibitorem TNF-alfa (rekomendacja SMC 1064/2015) [SMC 2015]. SMC zaleca refundację wedolizumabu do podania podskórnego (s.c.) w tym samym wskazaniu.</p> <p>Rekomendacja ta jest zależna od utrzymania zawartego porozumienia podziału ryzyka (PAS) w Szkocji lub oficjalnej ceny na tym samym poziomie lub niższym.</p>

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.).

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Wedolizumabum (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020 [AOTMiT 2020]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019]

Prezes AOTMiT wydał dwie pozytywne opinie dla finansowania wedolizumabu w populacji docelowej.

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

Zgodnie z dokumentem z dnia 4 grudnia 2020 r., Prezes AOTMiT wydał pozytywną warunkową rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” oraz zniesienie ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej 1176.0. W rekomendacji podkreślono, że w analizie skuteczności populację stanowią dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna, skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego Programu lekowego B.32 przez 2 lata lub, w przypadku braku wcześniejszej ekspozycji na WED, chorzy, u których łączny czas leczenia wynosił co najmniej 2 lata.

Szczegółowy opis dokumentów wydanych przez AOTMiT zamieszczono w tabeli poniżej.

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

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa 2020	Pozytywna warunkowa	<p>Chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna uczestniczący w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. Chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” oraz zniesienie ograniczeń czasowych leczenia wedolizumabem i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej 1176.0 przy uwzględnieniu określonych warunków¹⁷.</p> <p>Populację docelową stanowią chorzy skutecznie leczeni wedolizumabem przez maksymalny okres warunkowany zapisami obowiązującego programu lekowego. Chorzy mogą zostać ponownie włączeni, jedynie w przypadku pogorszenia stanu zdrowia, co pozwala na ponowne włączenie do programu lekowego B.32 po spełnieniu kryteriów włączenia. W okresie wyłączenia z programu chorzy mogą otrzymywać jedynie leczenie standardowe.</p> <p>Należy mieć na względzie, że przerywanie skutecznego leczenia jest niezgodne z wytycznymi europejskimi i wynikami badań naukowych. Należy podkreślić, że do programu kwalifikowani są chorzy nie reagujący na konwencjonalne leczenie, mający przeciwwskazania do jego stosowania oraz tacy, którzy utracili na nie odpowiedź, u których przebieg choroby jest ciężki i wielokrotnie przebiegający z powikłaniami. Przerwanie skutecznego leczenia często stanowi zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia chorych, gdyż leczenie włączone ponownie może okazać nieskuteczne. Rekomendacje ECCO z 2019 r. podkreślają konieczność kontynuacji leczenia tym lekiem, na którym została osiągnięta remisja kliniczna.</p> <p>Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, która skupia się na wynikach faz przedłużonych badań lub badaniach obserwacyjnych, w których czas leczenia</p>

¹⁷ W rekomendacji przedstawiono dwa warunki: pierwszy, dotyczący wprowadzenia do programu lekowego wymogu powiązania możliwości kontynuacji terapii z wykazaniem odnoszenia przez chorego korzyści klinicznych w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI nie rzadziej niż co 12 miesięcy oraz drugi, którego treść została ukryta (zażółcona)

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>chorych był dłuższy niż 24 miesiące. W badaniu jednoramiennym <i>GEMINI LTS</i>, będącym kontynuacją randomizowanego badania <i>GEMINI II</i>, w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata remisję kliniczną osiągnięto u 67,5% chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz u 69,2% po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wyniósł 61,5%. W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata odpowiedź kliniczną osiągnięto u 75% chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz u 76,9% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W okresie obserwacji wynoszącym 3 lata u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną wyniósł 57,7%.</p> <p>Ponadto w badaniu <i>GEMINI LTS</i> raportowano redukcję wartości wskaźnika HB względem wartości początkowych o 8,5 i 8,6 pkt. po 2 i 3 latach terapii w grupie niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz o 8,5 i 9,6 pkt. odpowiednio po 2 i 3 latach terapii w grupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (zmiana istotna klinicznie).</p> <p>W badaniu obserwacyjnym <i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019) w populacji wszystkich chorych z ChLC włączonych do badania remisję kliniczną w 2-letnim okresie obserwacji osiągnięto u 42 z 173 (24,3%) chorych, w 3-letnim okresie obserwacji u 34 z 171 (19,9%) pacjentów, a odpowiedź kliniczną odpowiednio u 51 z 173 (29,5%) i 36 z 171 (21,1%) chorych. U chorych ze stwierdzoną odpowiedzią kliniczną w 108. tygodniu i kontynuujących leczenie WED odpowiedź kliniczna w 162 tyg. była utrzymana u 36 z 51 (70,6%) chorych, zaś remisja kliniczna w tym samym punkcie czasowym była utrzymana u 34 z 51 (66,7%) chorych.</p> <p>Pod uwagę wzięto także odnalezione rekomendacje. W trzech rekomendacjach, NICE 2015, SMC 2015 oraz HMMC 2015, wskazano, że po roku stosowania terapii należy ponownie określić celowość kontynuacji leczenia. Terapia powinna być kontynuowana jedynie w przypadku jasnych dowodów o uzyskiwaniu korzyści klinicznych. W przypadku pacjentów z całkowitą remisją w 12. miesiącu leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii, a w przypadku nawrotu choroby, ponowne rozpoczęcie terapii.</p>
Wedolizumab (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa 2019	Pozytywna	Populację stanowią dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wedolizumabu we wskazaniu: choroba Leśniowskiego – Crohna. Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają

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

5. Komparatory

W *Wytycznych 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.32*. 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.32* finansowany jest również infliksymab, adalimumab i ustekinumab. 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 dożylniej lub jej zmiana na postać podskórną.

Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wskazaniu dorosłych chorych na ChLC 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 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®

<p>Kod ATC¹⁸</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 2014]. 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 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. • 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.
<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>

¹⁸ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	<p>Leczenie produktem Entyvio® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna</p>
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p>Choremu należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.</p>
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	<p>Produkt Entyvio® w postaci dożylniej jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.32</p>

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 3.6.1), 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;
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- (zwiększona) odpowiedź kliniczna;
- wyniki badań laboratoryjnych;
- 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 dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych spośród wskazanych powyżej efektów zdrowotnych. W ramach oceny istotności klinicznej, w przypadku punktów końcowych będących surogatami,

przedstawione zostaną również dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby lub jakością życia chorych. Jeżeli nie będzie możliwa walidacja surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego, przedstawione zostaną jak najbardziej wiarygodne dane w populacji chorych z ChLC.

Tabela 9.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna		
Skuteczność					
Remisja kliniczna	Skala CDAI	<p>Im niższy wynik według skali CDAI oraz większa redukcja objawów aktywności choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wystąpienie danego punktu końcowego u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.</p>	<p>Uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów [Sandborn 2002] stanowi zmianę istotną klinicznie świadczącą o remisji klinicznej, natomiast redukcja wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów stanowi zmianę istotną klinicznie świadczącą o odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Skala CDAI uznaje się jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia WED w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [Vermeire 2010].</p>		
	Remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI ≤ 150 punktów.				
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 II</i>).					
Trwała remisja kliniczna definiowana jest jako stan remisji klinicznej stwierdzony każdorazowo podczas oceny przeprowadzanej odpowiednio w 6. oraz 52. tyg. leczenia					
Trwała remisja kliniczna					
Odpowiedź kliniczna	Skala CDAI	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [Higgins 2019]</p>		
	Odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów.				
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 dobrą praktyką kliniczną (ang. <i>good clinical practice</i>) 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 style="text-align: center;">Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w 			<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [Higgins 2019]</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <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 odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

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

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

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 10.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach <i>Programu Lekowego B.32</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.32</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, definiowaną jako osiągnięcie wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia, przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia.</p> <p>Komentarz: Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań przeprowadzonych w populacji ograniczonej do choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim. W związku z powyższym rozważano włączenie badań, w których uczestniczyli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</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 dożylnej, 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 wyżej wymieniona.</p>
Komparatory	<p>Wedolizumab <u>300 mg podawany we wlewie dożylnym</u> 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>Niezgodny z założonymi</p>
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • jakość życia; 	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> parametry laboratoryjne; profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: Ocena leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	
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, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, 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 i angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

¹⁹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

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

Tabela 11.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.7
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.8.1 i 5

9. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI	18
Tabela 2 Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB	19
Tabela 3 Wiedeńska i montrealaska klasyfikacja choroby Leśniowskiego-Crohna	20
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego co najmniej po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	34
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®	65
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	71
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	76
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio®	80
Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej kluczowych punktów końcowych włączonych do analizy	85
Tabela 10. Schemat PICOS	88
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	91

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Amiot 2019	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2019, 1-14
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/148/RPT/148_ot.4320.12.2019_k-50.pdf (data dostępu 23.06.2021 r.)
Andrzejewska 2009	Andrzejewska J., Talarska D., Michalak M., Linke K., <i>Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Analiza porównawcza</i> , <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2009, 4 (5): 251-255
AWA Entyvio® 2020	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/242/AWA/242_AWA_OT.4331.36.2020_Entvio_ChLC_19112020_BIP.pdf (data dostępu 23.06.2021 r.)
Bartnik 2007	Bartnik W., <i>Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit</i> , <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2007, 2 (5)
Baumgart 2007	Baumgart D. C., Sandborn W. J., <i>Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies</i> , <i>Lancet</i> 2007, 369: 1641-1657
Bąk 2015	Bąk E., Soszka A., Stelmaszuk T. i in., <i>Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna</i> , <i>Nowa Med.</i> 2015, 22 (2): 45-53
Best 1976	Best W. R., Beckett J. M., Singleton J. W., Gern F., <i>Development of a crohn's disease activity index</i> , <i>Gastroenterology</i> 1976, 70: 439-444
BIA Entyvio®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
ChPL Entyvio®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 22.06.2021 r.)
Ciećko 2017	Ciećko W., Bandurska E., Zarzeczna-Baran M., Siemińska A., <i>Analiza jakości życia pacjentów w zaawansowanej fazie chorób przewlekłych</i> , <i>Medycyna Paliatywna w Praktyce</i> 2017, 11 (2): 84–90
ECCO 2018	European Crohn's and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., <i>European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2018: 17-31
EMA 2020	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Entyvio®, EMEA/H/C/002782/X/0040</i> , 2020, 1-93
EMA 2021	https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h923.htm (data dostępu: 1.06.2021 r.)
Fedak 2010	Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., <i>Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne</i> , <i>Przegląd Lekarski</i> 2010, 67 (1)
Ghazi 2019	Ghazi I. J., <i>Crohn Disease</i> , <i>Medscape</i> http://emedicine.medscape.com/article/172940-overview (data dostępu: 01.06.2021 r.)
Hanauer 2006	Hanauer S. B., <i>Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities</i> , <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2006, 12 (1)
Harvey 1980	Harvey R. F., Bradshaw J. M., <i>A simple index of Crohn's-disease activity</i> , <i>Lancet</i> 1980, 1 (8167): 514

Referencja	Opis bibliograficzny
Hebzda 2011	Hebzda A., Szczablowska D., Serwin D. i in., <i>Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie</i> , <i>Pediatrics i Medycyna Rodzinna</i> 2011, 7 (2): 98-103
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, http://handbook-5-1.cochrane.org/ (data dostępu 21.06.2021 r.)
Jankowski 2006	Jankowski M., Zegarski W., <i>Choroba Leśniowskiego-Crohna a rak jelita grubego</i> , <i>Współczesna Onkologia</i> 2006, 10 (4): 160-163
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 17.05.2021 r.)
Knott 2017	Knott R.J., Black N., Hollingsworth B., Lorgelly P.K., <i>Response-Scale Heterogeneity in the EQ-5D</i> , <i>Health Econ.</i> 2017, 26(3): 387-394
Knutson 2003	Knutson D., Greenberg G., Cronau H., <i>Management of Crohn's Disease - A Practical Approach</i> , <i>American Family Physician</i> 2003, 68 (4): 707-714
Kosińska 2006	Kosińska B., <i>Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń</i> , <i>Nowiny Lekarskie</i> 2006, 75 (4): 382-388
Łodyga 2012	Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna</i> , <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2012; 7 (6): 317-338
Łodyga 2020	Łodyga M., Eder M., Dobrowolska A. i in., <i>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</i>
Medicana	https://medicana.pl/w-jakich-chorobach-mozna-stosowac-medyczna-marihuane/choroba-crohna-przyczyny-objawy-leczenie/ (data dostępu: 23.06.2021 r.)
Mierzwa 2007	Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., <i>Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne</i> , <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2007, 2 (1): 22-26
Molodecky 2012	Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M. i in., <i>Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review</i> , <i>Gastroenterology</i> 2012, 142: 46-54
Obwieszczenie MZ 2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
Reilly 2008	Reilly M.C., Gerlier L., Brabant Y., Brown M., <i>Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease</i> , <i>Clin Ther.</i> 2008 Feb, 30(2): 393-404
Rosenbach 2010	Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., <i>Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease</i> , <i>Digestive Diseases and Sciences</i> 2010, 55(3): 747-753
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., <i>Raport Epidemiologiczno-Społeczny/Nieswoiste zapalne choroby jelit – przeciwnik rosnący w siłę</i> , 2016
Sandborn 2013	Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease</i> , <i>New England Journal of Medicine.</i> 2013, 369 (8): 711-721

Referencja	Opis bibliograficzny
Sandborn 2002	Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., <i>A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease</i> , Gastroenterology 2002, 122: 512-530
Sands 2014	Sands B. E. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., <i>Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed</i> , Gastroenterology. 2014, 147 (3): 618-627
Singh 2021	Singh A.K., Jena A., Kumar-M P. i in., <i>Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis</i> , United European Gastroenterol J. 2021, 9(2): 159-176
Swora 2012	Swora E., <i>Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit</i> , Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2012, http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf (data dostępu: 04.06.2021 r.)
Szczeklik 2020	Szczeklik A., <i>Choroba Leśniowskiego i Crohna</i> , w: <i>Interna Szczeklika 2020</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, 1067-1079
Szymańska 2014	Szymańska E., Kierkuś J., <i>Monitoring Crohn's disease activity: clinical, endoscopic and histological indices</i> , Postępy Nauk Medycznych 2014, 3: 181-185
Ustawa o refundacji 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Van Assche 2010	Van Assche G., Dignass A., Panes J., i in., <i>The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2010, 4: 7-27
Vermeire 2010	Vermeire S., Schreiber S., Sandborn W. i in., <i>Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010, 8: 357-363
Walters 2011	Walters T., Steinhart A., Bernstein C. i in., <i>Validating crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence</i> , Inflamm Bowel Dis 2011, 17: 1547-1556
Żurawski 2009	Żurawski J., <i>Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna</i> , Nowiny Lekarskie 2009, 78(1): 55-59
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 6/2019 z dnia 7 lutego 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. proszku w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)</i> , 2019
AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 87/2020 z dnia 4 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”</i> , 2020
ACG 2018	ACG, American College of Gastroenterology, <i>ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults</i> , Am J Gastroenterol 2018, 113: 481-517
AGA 2021	Feuerstein J.D., Ho E.Y., Shmidt E. i in., <i>American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease</i> . Gastroenterology. 2021; 160(7):2496-2508
AGA 2013	Terdiman J. P., Gruss C. B., Heidelbaugh J. J. i in., <i>(AGA) American Gastroenterological Association Institute Guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alfa biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's Disease</i> , Gastroenterology 2013, 145: 1459-1463

Referencja	Opis bibliograficzny
AWMSG 2021	AWMSG, <i>vedolizumab (Entyvio®) 108 mg solution for injection, Treatment of inflammatory bowel disease including Crohn's disease and ulcerative colitis</i> , https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/vedolizumab-entyvio/ (data dostępu: 22.06.2021 r.)
BSG 2019	BSG, <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut 2019, 68: s1-s106
CADTH 2021	CADTH, <i>Canadian Drug Expert Committee final recommendation Vedolizumab (Entyvio – Takeda Canada Inc.), Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn disease</i> , https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0647%20Entyvio%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20January%202022%2C%202021_for%20posting.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
CAG 2019	CAG, <i>Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019, 17:1680-1713
CJSG 2013	CJSG, Committee of the Japanese Society of Gastroenterology, <i>Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan</i> , J Gastroenterol 2013, 48: 31-72
ECCO 2020	ECCO, <i>ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment</i> , Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22
EGHS 2020	Alkhatry M., Al-Rifai A., Annese V. i in., <i>First United Arab Emirates consensus on diagnosis and management of inflammatory bowel diseases: A 2020 Delphi consensus</i> , World J Gastroenterol. 2020; 26(43):6710-6769.
FNC 2021	Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. i in., <i>French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus</i> . Dig Liver Dis. 2021; 53(1):35-43
GESA 2018	GESA, <i>Clinical Update for General Practitioners and Physicians – Inflammatory Bowel Disease</i> , 2018
GRKK 2012	Łodyga M., Eder P., Bartnik W. i in., (GRKK/PTG) <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna</i> , Przegląd Gastroenterologiczny 2012, 7(6): 317-338
Guvatt 2008	Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E. i in., <i>GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations</i> , BMJ 2008, 336: 924-926
HAS 2020	HAS, Commission de la Transparence, <i>Summary 16 September 2020, Entyvio 108 mg, solution for injection in pre-filled syringe and in pre-filled pen</i> , https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/entyvio_16092020_summary_ct18606.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
JGAA 2021	Nakase H., Uchino M., Shinzaki S. i in., <i>Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020</i> . J Gastroenterol. 2021; 56(6):489-526
JSGE 2018	Matsuoka K., Kobayashi T., Ueno F. i in., Japanese Society of Gastroenterology (JSGE), <i>Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease</i> , J Gastroenterol 2018, 53: 305-353
NCPE 2021	NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, <i>Vedolizumab (Entyvio®) HTA ID: 20029, Vedolizumab (Entyvio®) for subcutaneous administration is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or an anti-TNFα</i> . http://www.ncpe.ie/drugs/vedolizumab-entyvio-hta-id-20029/ (data dostępu: 22.06.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
NHS 2020	Jafferbhoy H., Wilson D., Cross S., <i>NHS Clinical Guideline, Inflammatory Bowel Disease: Use of Biological Agents in Adult Patients</i> , NHS 2020
NICE 2019	NICE, <i>Crohn's disease: management, Clinical guideline</i> , Published: 3 May 2019
PBAC 2020	PBAC, <i>Public Summary Document, November 2020 PBAC Meeting, VEDOLIZUMAB, Injection 108 mg in 0.68 mL pre-filled syringe, Injection 108 mg in 0.68 mL pre-filled pen, Entyvio®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd.</i> https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/vedolizumab-psd-nov-2020.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
SMC 2020	SMC Product update SMC2277, <i>Vedolizumab 108mg solution for subcutaneous injection in pre-filled syringe or pre-filled pen (Entyvio®) Takeda UK Ltd</i> https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5276/vedolizumab-entyvio-cd-abbreviated-final-july-2020-for-website.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
SMC 2015	SMC, <i>Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®), SMC No. (1064/15)</i> , https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vedolizumab_Entyvio_FINAL_June_2015_for_website.pdf (data dostępu: 22.06.2021 r.)
WGO 2015	Bernstein C., Eliakim A., Fedail S. i in., <i>World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (WGO), Inflammatory Bowel Disease</i> , Update August 2015, 1-36
Yamamoto-Furusho 2021	Yamamoto-Furusho J.K., Bosques-Padilla F.J., Martínez-Vázquez M.A. i in., <i>Second Mexican consensus on biologic therapy and small-molecule inhibitors in inflammatory bowel disease</i> . <i>Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)</i> . 2021; 86(1):70-85