



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq[®] (upadacyty nib) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 12.05.2023 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"> • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna; • Opis wytycznych; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Oszacowanie liczebności populacji; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis interwencji; • Opis komparatorów; • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie rekomendacji; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis interwencji.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny.....	13
3.1. Populacja docelowa.....	13
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	13
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznawanie	18
3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	20
3.5. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	24
3.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz monitorowanie postępu choroby	24
3.6.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania.....	24
3.6.2. Wpływ choroby na jakość życia	28
3.6.3. Monitorowanie postępu choroby	29
3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	31
3.8. Aktualne postępowanie medyczne.....	33
3.8.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	34
3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	66

3.8.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	68
4. Interwencja – upadacytynib	72
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu	75
5. Komparatory	77
5.1. Wybrane komparatory	78
6. Efekty zdrowotne	87
7. Rodzaj i jakość dowodów	89
7.1. Kierunki analiz – PICOS	90
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
8. Załączniki	94
8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów	94
9. Spis tabel	95
10. Bibliografia.....	96

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	6-merkaptopuryna
AB	ang. <i>Actual Benefit</i> – rzeczywista korzyść
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii
ADA	adalimumab
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – amerykańskie stowarzyszenie gastroenterologiczne
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCA	ang. <i>anti-saccharomyces cerevisiae antibodies</i> – przeciwciała przeciwko <i>saccharomyces cerevisiae</i>
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
CDEIS	ang. <i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i> – Endoskopowa skala oceny zaawansowania ChLC
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
FNC	ang. <i>French National Consensus</i> – Francuski Konsensus Narodowy
GESA	ang. <i>Gastroenterological Society of Australia</i> – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
GGN	górna granica normy
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
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana z chorobą

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IAB	ang. <i>Improvement in Actual Benefit</i> – poprawa rzeczywistej korzyści
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IELs	ang. <i>intraepithelial lymphocytes</i> – nabłonkowe limfocyty cytolityczne
IL	interleukina
INF	infliksymb
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – Inhibitory kinaz janusowych
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	merkaptopuryna
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
NSAIDs	ang. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> – niesterydowe leki przeciwzapalne
OB	Odczyn Biernackiego
pANCA	ang. <i>perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii
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
RM	rezonans magnetyczny
SES-CD	ang. <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i> – prosta skala oceny endoskopowej w ChLC
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stany zdrowia
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TK	tomografia komputerowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
UPA	upadacytynib
USG	ultrasonografia
WED	wedolizumab

Skrót	Rozwinięcie
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> – Światowa Organizacja Gastroenterologii
WPAI-CD	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in Crohn's Disease</i> – kwestionariusz oceniający wpływ ChLC na produktywność i codzienną aktywność chorego
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

Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Rinvoq®.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA

Choroba Leśniowskiego-Crohna ma charakter postępujący i wyniszczający, co znacznie obniża jakość życia chorego, wpływając zarówno na funkcjonowanie fizyczne, jak i psychiczne. Rozpoznawana jest głównie u osób młodych, a chorzy wymagają długoterminowej specjalistycznej opieki oraz przewlekłego leczenia. Liczne objawy żołądkowo-jelitowe, w tym częste wypróżnianie, wyniszczenie organizmu i częste bóle brzucha przekładają się na wycofywanie się z życia społecznego, wpływają na trudność lub niemożność kontynuowania pracy zawodowej, a nawet mogą doprowadzić do niepełnosprawności.

Obecnie w ramach Programu Lekowego B.32. chorzy mają dostęp do terapii adalimumabem, wedolizumabem, ustekinumabem oraz infliksymabem. Pomimo tego, ze względu na często występujący brak odpowiedzi na stosowane leczenie chorzy zmuszeni są do częstych zmian terapii. Jest to znamienne w kontekście tego, że w przypadku niepowodzenia pierwszej terapii biologicznej zazwyczaj odpowiedź na drugą terapię jest gorsza. W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba lecznicza wprowadzenia skuteczniejszych i bardziej precyzyjnych terapii, które wyeliminują ograniczenia związane z obecnie refundowanymi lekami.

Upadacytynib jest pierwszym i jedynym zarejestrowanym lekiem o doustnej drodze podania wskazanym w leczeniu ChLC. Co więcej, dotychczas finansowaniem w ramach Programu Lekowego B.32. nie został objęty żaden inhibitor JAK. Refundacja UPA, jako pierwszego w swojej klasie leku zarejestrowanego w leczeniu ChLC, istotnie zwiększy możliwości terapeutyczne chorych z ChLC.

Upadacytynib charakteryzujący się skutecznością wykazaną w badaniach klinicznych i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a także wygodną i preferowaną przez chorych doustną drogą podania stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych na ChLC.

INTERWENCJA

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK) o wysokiej selektywności wobec JAK1. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Hamowanie JAK1 przez UPA moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny.

Dawkowanie:

Zalecana dawka indukcyjna UPA wynosi 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni.

Zalecana dawka podtrzymująca UPA wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.

Sposób podawania:

Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.

KOMPARATOR

Według najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w przebiegu ChLC, w przypadku niedostatecznej odpowiedzi, braku tolerancji lub utraty odpowiedzi na leczenie standardowe, rekomendowane jest zastosowanie w kolejnej linii leczenia leków biologicznych lub inhibitorów TNF-alfa. **Należy jednak zauważyć, że w momencie wydania wytycznych klinicznych upadacytynib nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Biorąc pod uwagę, że UPA jest pierwszym inhibitorem JAK wskazanym w leczeniu ChLC, w wytycznych nie umieszczono także zaleceń dotyczących tej klasy leków ogółem.**

W ramach Programu lekowego B.32. dotyczącego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna aktualnie w Polsce finansowane są następujące leki:

- 1) infliksymab (INF);
- 2) wedolizumab (WED);
- 3) adalimumab (ADA);
- 4) ustekinumab (UST).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- remisja kliniczna;
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź endoskopowa;
- aktywność choroby (redukcja objawów pozajelitowych);
- częstość występowania hospitalizacji;
- wygojenie błony śluzowej;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa (np. częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych).

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)¹.
- 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 pełnotekstowe².
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

² 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 Rinvoq® (upadacytynib) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego [ChPL Rinvoq®].

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq® (upadacytyrib) w ramach programu lekowego B.32: „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50).

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Rinvoq®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease*; ICD-10³: K50) należy do grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego, zaliczana jest również do nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) i charakteryzuje się niespecyficznymi objawami oraz występowaniem okresów remisji i nawrotów o różnym czasie trwania. Zmiany zapalne najczęściej mają charakter ogniskowy i obejmują jelito cienkie lub grube. Charakterystyczne dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest występowanie stanu zapalnego obejmującego wszystkie warstwy ściany jelita. Ponadto, w ChLC często występują objawy pozajelitowe, głównie zmiany skórne lub stawowe, a w przypadkach o ciężkim nasileniu mogą występować przetoki okołoodbytnicze i jelitowo-skórne [Baumgart 2007, Knutson 2003, Szczeklik 2022].

Nie wyjaśniono etiologii i przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Należy podkreślić, że chorzy wykazują zróżnicowanie pod względem częstości zaostrzeń choroby, długości okresów

³ ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

remisji i podatności na występowanie powikłań. Niewątpliwie czynniki te mogą utrudniać rokowanie i leczenie chorych dotkniętych ChLC [Hebzda 2011, Łodyga 2021].

Wyróżnia się typ ograniczony ChLC, w którym zmiany zapalne obejmują odcinek jelita nieprzekraczający 30 cm i występują najczęściej w okolicy krętniczko-kątnicznej oraz typ rozlany ChLC, w którym zmiany występują na odcinku ponad 100 cm jelita cienkiego [Łodyga 2021].

Na podstawie lokalizacji zmian chorobowych wyróżnia się:

- postać zapalną ChLC (niepowikłaną), która często ulega przekształceniu w inne postaci choroby;
- postać zwiężającą ChLC, dla której charakterystyczne są zmiany występujące wyłącznie w jelicie cienkim;
- postać przetokową ChLC, nazywaną także penetrującą, dla której charakterystyczne są zmiany występujące wyłącznie w okrężnicy [Hebzda 2011].

Rzuty choroby mogą mieć nasilenie ciężkie, umiarkowane lub łagodne.

W celu usystematyzowania opisu fenotypu ChLC używana jest klasyfikacja montrealaska wprowadzona w 2005 roku. Przed wprowadzeniem tej klasyfikacji używana była klasyfikacja wiedeńska z 1998 roku.

Obydwie klasyfikacje przedstawiono w poniższej tabeli [Bartnik 2007].

Tabela 1.
Klasyfikacja wiedeńska i montrealaska choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska
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*

Parametr	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska
Manifestacja	B ₁ : postać niezwięzająca, niepenetrująca B ₂ : postać zwężająca B ₃ : postać penetrująca	B ₁ : postać zapalna bez zwężeń i przetok B ₂ : postać zwężająca B ₃ : postać przetokowa p: zmiany okołodbytnicze
Wzrost	n/d	n/d

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Chociaż etiologia ChLC nie jest w pełni poznana, to przyjmuje się, że przyczyną powstania przewlekłego stanu zapalnego jest współdziałanie różnych czynników, głównie immunologicznych, środowiskowych i genetycznych. Nie wyklucza się również występowania wrodzonych predyspozycji genetycznych do zachorowania na ChLC [Hanauer 2006, Łodyga 2021, Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

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

1) Czynniki immunologiczne

- cytokiny prozapalne – TNF- α , IL-1 β , IL-8 i IL-12 występują w przewodzie w stosunku do cytokin przeciwzapalnych i odgrywają rolę w rozwoju stanu zapalnego w ChLC;
- limfocyty T – w nieswoistych chorobach zapalnych jelit występuje zwiększona aktywacja limfocytów T CD4+, które wytwarzają duże ilości cytokin prozapalnych [Szczeklik 2022].

2) Czynniki środowiskowe

- miejsce zamieszkania i tryb życia – zamieszkiwanie w dużych aglomeracjach miejskich w krajach wysoko rozwiniętych – ChLC częściej występuje wśród mieszkańców terenów miejskich, niż mieszkańców terenów wiejskich, na co wpływają zanieczyszczenia powietrza w miastach, złe nawyki żywieniowe oraz stresujący i siedzący tryb życia;
- dieta – tzw. dieta miejska, charakteryzująca się zwiększonym spożyciem kwasów tłuszczowych i węglowodanów prostych oraz uboga w błonnik pokarmowy zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Wpływ na rozwój ChLC może mieć także spożywanie

sztucznych konserwantów, barwników dodawanych do żywności i utwardzonych tłuszczów roślinnych;

- palenie tytoniu – palenie papierosów, a także bierna ekspozycja na dym tytoniowy w dzieciństwie istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Co więcej, palenie tytoniu jest związane z cięższym przebiegiem i częstszymi zaostrzeniami choroby;
- rodzaj flory bakteryjnej przewodu pokarmowego – zmiany flory bakteryjnej jelit spowodowane dobrymi warunkami higienicznymi powodują zwiększenie narażenia błony śluzowej jelit na działanie mikroorganizmów chorobotwórczych odpowiedzialnych za rozwój chorób zapalnych jelit [Hanauer 2006, Kamińska 2009, Szczeklik 2022, Van Assche 2010].

3) Czynniki genetyczne:

- pochodzenie etniczne – częstość występowania chorób zapalnych jelit w poszczególnych grupach etnicznych zamieszkujących ten sam obszar jest różna. ChLC częściej występuje u osób narodowości żydowskiej niż w innych populacjach;
- występowanie chorób zapalnych jelit w rodzinie – szczególnie duże ryzyko rozwoju nieswoistych chorób zapalnych jelit występuje u krewnych w pierwszej lub drugiej linii oraz w przypadku rodzeństwa bliźniaczego i jest większe u bliźniaków monozygotycznych, niż heterozygotycznych;
- mutacje genów – za zwiększone ryzyko zachorowania na ChLC mogą odpowiadać mutacje genu oligomeryzacyjnych białek wiążących nukleotydy (NOD2/CARD15, ang. *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 / caspase recruitment domain family*). Odkryto 99 *loci* związanych z podatnością na zachorowanie na nieswoiste choroby zapalne jelit, w tym 71 związanych z ChLC. Mutacje genu NOD2/CARD15 na chromosomie 16. zwiększają 20-40-krotnie ryzyko zachorowania na ChLC oraz mogą warunkować wczesny początek choroby [Fedak 2010, Hanauer 2006, Szczeklik 2022, Zatorski 2015, Żurawski 2009].

4) Inne czynniki:

- przyjmowanie niektórych leków – ryzyko zachorowania na ChLC może zwiększyć stosowanie antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz środków antykoncepcyjnych [Hanauer 2006, Żurawski 2009].

Patomechanizm

Patomechanizm ChLC nie jest do końca poznany, opiera się na istnieniu przewlekłego stanu zapalnego. Przyjmuje się, że kluczową rolę w patogenezie ChLC odgrywa wpływ czynników środowiskowych, takich jak antygeny pokarmowe i bakteryjne, na śluzówkowy układ immunologiczny jelit. Uważa się również, że na rozwój choroby wpływ ma także zaburzenie składu mikrobioty jelitowej, co jest związane z charakterystycznym dla ChLC zmniejszeniem tolerancji na antygeny bakterii flory jelitowej. Jest to spowodowane grasiczymi procesami prowadzącymi do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny, które w warunkach fizjologicznych znajdują się w przewodzie pokarmowym.

Nieprawidłowo funkcjonujący śluzówkowy układ immunologiczny oraz krzyżowe reakcje z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka prowadzą do rozwoju stanu zapalnego. Limfocyty T CD4+ i CD8+, limfocyty B, komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile migrują do miejsc zajętych procesem zapalnym, gdzie są aktywowane, wytwarzają i uwalniają cytokiny prozapalne i w konsekwencji stymulują lokalny proces zapalny. W patogenezie ChLC we krwi obwodowej dochodzi do zwiększenia liczby komórek efektorowych, w tym obserwowane jest zwiększenie liczby aktywowanych limfocytów T antygeny różnicowania komórkowego 4 (CD4, ang. *cluster of differentiation 4* – antygen różnicowania komórkowego 4), limfocytów antygeny różnicowania komórkowego 8 (CD8, ang. *cluster of differentiation 8*) oraz limfocytów cytotoksycznych, nabłonkowych limfocytów cytotoxicytnych (IELs, ang. *intraepithelial lymphocytes*) i limfocytów T zawierających białko porotwórcze. Ponadto, w błonie śluzowej jelit chorych z ChLC występuje zwiększone stężenie mastocytów, które wydzielają histaminę, tryptazę, interleukinę-16, substancję P oraz heparynę. U chorych z ChLC wykazano również dysfunkcję neutrofilii, polegającą na zmniejszonej aktywności wybuchu tlenowego, zmniejszeniu wytwarzania anionu ponadtlenkowego oraz nieprawidłowej fagocytozie. W wycinkach tkankowych pochodzących od chorych obserwuje się upośledzenie mikrounaczynienia błony śluzowej jelit, zwłaszcza w obszarach toczącego się procesu zapalnego [Fedak 2010, Swora 2012].

Warto podkreślić, że w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit podkreśla się rolę angiogenezy oraz antyangiogenezy, które związane są z procesem tworzenia oraz uniemożliwieniem tworzenia naczyń krwionośnych. We wtórnym patomechanizmie przewlekłego stanu zapalnego jelit wyróżnia się fibrogenezę, prowadzącą do włóknienia [Swora 2012].

3.4. Rozpoznawanie

Obecnie nie istnieją jednoznaczne kryteria pozwalające na rozpoznanie choroby. Ze względu na brak charakterystycznych objawów oraz okresy naprzemiennych zaostrzeń i remisji, rozpoznanie choroby jest złożone i opiera się na ogólnej ocenie klinicznej oraz jest potwierdzane za pomocą wyników badań biochemicznych, radiologicznych czy histologicznych [Łodyga 2021].

Do najczęstszych objawów choroby należą: biegunki, bóle brzucha oraz utrata masy ciała, w przypadku występowania tych objawów u osoby młodej zawsze należy podejrzewać ChLC [Łodyga 2021].

Badania przedmiotowe, endoskopowe i obrazowe pozwalają na identyfikację zmian zapalnych w jelitach oraz w pozostałych odcinkach przewodu pokarmowego. Przed rozpoznaniem ChLC konieczne jest wykonanie diagnostyki różnicowej innych chorób o podobnym obrazie klinicznym, w zależności od lokalizacji zmian chorobowych w przewodzie pokarmowym. W przypadku, gdy zmiany obejmują jelito grube, należy wykluczyć: WZJG, niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, raka okrężnicy, NChZJ. Natomiast jeśli zmiany są zlokalizowane w jelicie krętym, diagnostyka różnicowa obejmuje: gruźlicę jelit oraz ostre zapalenie jelita krętego.

Podczas diagnostyki różnicowej należy wykluczyć WZJG, jednakże nie istnieją ściśle kryteria pozwalające odróżnić ChLC jelita grubego od WZJG. Na obecność WZJG wskazują krwawienia z odbytu, stan zapalny ograniczony do odbytnicy, obecność polipów zapalnych, czy brak zmian okołoodbytniczych i przetok [Szczeklik 2022].

Badania endoskopowe

W ChLC badanie endoskopowe jelita grubego oraz jelita krętego z pobraniem wycinków jest podstawą do rozpoznania choroby. Badanie to umożliwia dodatkowo ocenę aktywności choroby i rodzaju oraz rozległości zmian. Przeprowadza się ileokolonoskopię, czyli kolonoskopię z oceną końcowego odcinka jelita krętego, w trakcie której pobiera się ≥ 2 wycinków z jelita krętego i z każdego segmentu jelita grubego [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

Obraz endoskopowy w łagodnej postaci choroby obejmuje drobne owrzodzenia błony śluzowej, przypominające afty w jamie ustnej. Wraz z postępem choroby pojawiają się obszary głęboko i nieregularnie owrzodzone, a także rozległe występujące nadżerki z płytkimi

owrzodzeniami. Dla ChLC o ciężkim nasileniu w obrazie endoskopowym charakterystyczne są linijne owrzodzenia poprzeczne i podłużne w postaci brukowania błony śluzowej oraz zmiany odcinkowe zlokalizowane w końcowym odcinku jelita krętego i okołodobytniczych [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

Charakterystyczny dla ChLC obraz endoskopowy, jeśli wykluczono inne przyczyny objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania choroby i rozpoczęcia terapii. Natomiast na podstawie prawidłowego obrazu endoskopowego nie można wykluczyć ChLC, za pomocą standardowego badania endoskopowego nie jest możliwe uwidocznienie zmian w jelicie cienkim. W takim przypadku rozpoznanie choroby zwykle ustala się za pomocą badań radiologicznych – tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

U każdego chorego z rozpozną ChLC, u którego występują objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, przed podjęciem decyzji o leczeniu należy wykonać gastroscopię wraz z oceną zaopuzzkowej części dwunastnicy i pobraniem wycinków (rozpoznanie choroby trzewnej) [Łodyga 2021].

Badania laboratoryjne i serologiczne

W celu rozpoznania ChLC wykonuje się podstawowe badania laboratoryjne. Badania te nie pozwalają na ustalenie rozpoznania, jednak przydatne są w ocenie aktywności choroby i określeniu stopnia niedoborów. Wykonuje się również morfologię krwi obwodowej oraz oznaczenie wykładników stanu zapalnego, w tym stężenia białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C Reactive Protein*), odczynu Biernackiego (OB) i kalprotektyny w stolcu. Można również ocenić wykładniki stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (stężenie białka całkowitego i albumin, żelaza) [Łodyga 2021, Szczeklik 2022]

W celu zróżnicowania NChZJ wykonuje się oznaczenie przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA, ang. *anti-saccharomyces cerevisiae antibodies*)), które obecne są u około 60% chorych z ChLC oraz przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (pANCA, ang. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*). O ChLC świadczy konfiguracja ASCA(+) i pANCA(-), natomiast o WZJ konfiguracja ASCA(-) i pANCA(+). Dla ChLC swoista jest obecność ASCA w klasie IgA i IgG [Szczeklik 2022].

Badania obrazowe

Obrazy z badań USG, TK oraz RM pozwalają na ocenę grubości oraz szerokości światła jelita. Badania te są przydatne w rozpoznaniu ChLC, ponieważ umożliwiają uwidocznienie zmian chorobowych, takich jak ropnie, zwężenia i przetoki, które znajdują się poza światłem przewodu pokarmowego lub w jelicie cienkim. W celu oceny tych zmian wykonuje się TK lub MR metodą enterografii lub enteroklizy, jednakże wykonywanie TK powinno ograniczyć się do niezbędnego minimum. Do oceny przetok okołoodbytniczych wykorzystuje się RM miednicy mniejszej oraz USG przezodbytnicze, które można również wykonać jako badanie wstępne [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

Badanie kontrastowe jelit pozwala na ocenę odcinkowych zmian w jelicie cienkim i/lub grubym, w tym również powikłań, takich jak zwężenia, przetoki i charakterystyczne owrzodzenia obrazowane jako „kolce róży” lub „spinki do mankietów”, jednakże wykonanie takiego badania w celu rozpoznania ChLC nie jest obecnie zalecane [Szczeklik 2022].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Do oceny histopatologicznej wykorzystuje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii, jednak ich wartość jest ograniczona, ponieważ są zbyt płytkie i ocena mikroskopowa najczęściej wykazuje jedynie cechy nieswoistego zapalenia błon śluzowych. U ok. 60% chorych w ścianie jelita można stwierdzić występowanie nieserowaciejących ziarniników zbudowanych z komórek nabłonkowych, komórek olbrzymich wielojądrowych typu Langhansa i limfocytów [Szczeklik 2022].

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

Na podstawie oceny objawów klinicznych oraz testów laboratoryjnych oparto wiele skal pozwalających na ocenę aktywności klinicznej ChLC. W niniejszej analizie przedstawione zostaną najczęściej wykorzystywane skale: CDAI, wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*) oraz skala oceny klinicznej dokonywanej przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*). Najszerzej używaną skalą jest klasyfikacja CDAI [Baumgart 2007, Łodyga 2021].

Za pomocą skali CDAI możliwa jest ocena aktywności klinicznej choroby, jednakże skala ta jest złożona z wielu elementów, w związku z czym jest trudna do codziennego stosowania. W ocenie choroby wykorzystywana jest zwalidowana skala CDAI. Została ona oparta na

parametrach charakterystycznych dla ChLC, które przedstawiono w tabeli poniżej. Całkowita liczba punktów możliwych do uzyskania w skali CDAI wynosi 600 i jest obliczana na podstawie tygodniowej obserwacji objawów występujących u chorego [Baumgart 2007, Łodyga 2021].

Szczegółową ocenę aktywności na podstawie skali CDAI przedstawiono w poniższej tabeli [Łodyga 2021].

Tabela 2.
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI

Zmienna	Mnożnik
Liczba luźnych stolców/tydzień	suma × 2
Ból brzucha w skali 0–3/tydzień	suma × 5
Samopoczucie w skali 0–4/tydzień	suma × 7
Objawy pozajelitowe (0 – brak, 1 – za każdy)	suma × 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	× 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	× 10
Hematokryt (Ht) kobiet (42 – Ht), mężczyźni (47 – Ht)	× 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	× 1

Na podstawie liczby punktów uzyskanych w skali CDAI ChLC ocenia się jako w remisji klinicznej lub aktywnej, którą z kolei klasyfikuje się w zależności od nasilenia choroby jako łagodną, umiarkowaną lub ciężką [Baumgart 2007, Łodyga 2021].

Ponadto za pomocą skali CDAI można ocenić odpowiedź kliniczną na zastosowane leczenie zdefiniowaną jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 punktów na skutek zastosowanej terapii [Łodyga 2021].

Wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB) również służy do oceny nasilenia ChLC i opiera się na parametrach klinicznych przedstawionych w poniższej tabeli. W porównaniu ze skalą CDAI wynik w HB jest łatwiejszy do obliczenia [Harvey 1980, Łodyga 2021, Rosenbach

2010]. Całkowita liczba punktów możliwych do uzyskania w HB wynosi 16 [Harvey 1980, Łodyga 2021].

Szczegółową ocenę aktywności choroby na podstawie wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli [Harvey 1980, Łodyga 2021].

Tabela 3.
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB

Cecha	Punktacja	Opis
A: Samopoczucie	0	Bardzo dobry
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
B: Ból brzucha	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany
	3	Silny
C: Liczba luźnych stolców/dzień		n/d
D: Guz w jamie brzusznej	0	Brak
	1	Obecność wątpliwa
	2	Obecny
	3	Obecny i bolesny
E: Objawy pozajelitowe: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień	1 punkt za każde powikłanie	n/d

Klasyfikację aktywności ChLC na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli [Harvey 1980, Łodyga 2021, Szczeklik 2022, Van Assche 2010].

Tabela 4.
Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB

Aktywność choroby	Postać	CDAI [punkty]	HB [punkty]	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	poniżej 5	<ul style="list-style-type: none"> • brak objawów choroby lub powikłań zapalnych; • ewentualne objawy nie wpływają na jakość życia; • obserwowana odpowiedź na zastosowaną terapię.
Choroba aktywna	Łagodna	150-219	5-7	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie ambulatoryjne, chory chodzący, jedzący i pijący; • utrata masy ciała < 10%; • brak cech niedrożności jelit; • brak gorączki i odwodnienia; • nie ma wyczuwalnego oporu lub nadmiernej tkliwości w obrębie jamy brzusznej; • zazwyczaj stężenie CRP > GGN.
	Umiarkowana	220-450	8-16	<ul style="list-style-type: none"> • okresowe wymioty lub utrata masy ciała > 10%; • nieskuteczne leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; • brak jawnej niedrożności; • stężenie CRP > GGN.
	Ciężka	powyżej 450 ⁴	powyżej 16	<ul style="list-style-type: none"> • wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała (BMI, ang. <i>body mass index</i>) poniżej 18 kg/m²) lub istnienie niedrożności lub ropnia; • pomimo intensywnego leczenia utrzymujące się objawy; • stężenie CRP znacznie podwyższone.

Istnieje również skala oceny klinicznej dokonywanej przez lekarza (PGA), w której lekarz może ocenić nasilenie choroby. W skali PGA ocenia się aktywność ChLC jako: nieaktywną, łagodną, umiarkowaną lub ciężką [Walters 2011].

⁴ istnieje pewna rozbieżność w interpretacji skali CDAI dotycząca klasyfikacji nasilenia ciężkości ChLC. W publikacji *Best 1976*, która opisuje tworzenie skali, wynik > 450 punktów sklasyfikowano jako ChLC o bardzo ciężkim nasileniu [Best 1976]. Natomiast w istniejącej literaturze najczęściej wynik 220-450 punktów klasyfikuje się jako chorobę umiarkowaną, natomiast >450 punktów jako ciężką. W wytycznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) za ciężką postać choroby uznano występowanie bardzo złego ogólnego stanu zdrowia i co najmniej jednego objawu, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu lub częste oddawanie płynnego stolca (≥3-4/dobę), zastosowana definicja odpowiada, ale nie całkowicie, klasyfikacji z publikacji *Best*, gdzie jako ciężkie nasilenie choroby uznano wynik ≥300 punktów (lub HB ≥8) [NICE 2019]

3.5. Rokowanie i czynniki rokownicze

ChLC wiąże się z niepomyślnym rokowaniem, a przebieg choroby jest trudny do przewidzenia. Całkowite wyleczenie nie jest prawdopodobnie możliwe, a u większości chorych uzyskuje się jedynie okresową remisję [Szczeklik 2022].

Nie są znane czynniki, które umożliwiałyby pewne przewidzenie przebiegu choroby. Wiadomo jednak, że niektóre czynniki ryzyka są związane z cięższym przebiegiem choroby, wśród nich należy wyróżnić palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania ChLC, postać zwężająca i przetokowa oraz typ rozlany choroby. Zaprzymanie palenia papierosów istotnie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji u chorych z ChLC. Wiadomo również, że występowanie zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [Łodyga 2021].

U około połowy chorych z ChLC wymagane jest leczenie operacyjne, przy czym u większości chorych wyniki operacji nie są w pełni zadowalające i u co drugiego chorego zabieg taki należy powtórzyć. U chorych ze zmianami w jelicie cienkim częstość nawrotów wynosi około 70%, natomiast u chorych z zajęciem jelita grubego rokowania są lepsze. Jednakże nawet w przypadku wykonania proktokolektomii u ok. 7-10% chorych pojawiają się zmiany chorobowe zlokalizowane w jelicie krętym [Szczeklik 2022].

Ponadto w wytycznych ECCO 2018 podkreślono, że zbyt krótkie stosowanie wybranego leczenia wpływa na przebieg choroby i wiąże się z ryzykiem szybkiego nawrotu. Co więcej, jeśli po zbyt szybkim przerwaniu terapii, ponownie rozpocznie się leczenie, to nie u wszystkich chorych zostanie osiągnięta remisja [ECCO 2018].

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

3.6.1. Obraz kliniczny, przebieg naturalny i powikłania

Do głównych objawów nieswoistych w chorobie Leśniowskiego-Crohna należą osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym i utrata masy ciała spowodowana niedostatecznym odżywianiem lub zespołem upośledzonego wchłaniania. W ChLC u ok. 70-90% chorych występują biegunki, w których rzadko pojawia się domieszka krwi, bóle brzucha o różnym

nasileniu i lokalizacji, brak łaknienia oraz nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2022].

Początkowo w ChLC zajęciu ulega błona śluzowa, a wraz z postępowaniem choroby zmiany zapalne obejmują wszystkie warstwy jelita, co może prowadzić do powstania przetok, ropni i zwężeń. [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2022]. Zmiany mogą występować we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego, dlatego też objawy kliniczne zależą głównie od lokalizacji i rozległości zmian zapalnych oraz stopnia ich zaawansowania:

- zmiany obejmujące końcowy odcinek jelita krętego (*ileitis terminalis*) – dotyczą 40 -50% chorych;
- zmiany obejmujące równocześnie jelito cienkie i grube (*ileocolitis*) – dotyczą 30 – 40% chorych;
- zmiany obejmujące wyłącznie jelito grube – dotyczą 20% przypadków [Szczeklik 2022].

Obraz kliniczny ChLC zależy od lokalizacji zmian chorobowych [Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Obraz kliniczny w chorobie Leśniowskiego-Crohna w zależności od lokalizacji zmian

Lokalizacja zmian	Charakterystyka
Końcowy odcinek jelita krętego	<ul style="list-style-type: none"> • postać klasyczna ChLC; • początek zazwyczaj utajony, rzadko ostry; • pierwszymi objawami choroby mogą być gorączka, niedokrwistość, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym (spowodowany ropniem zakątniczym); • bóle brzucha – u ok. 80% chorych, zazwyczaj w prawym dolnym kwadrancie, nasilają się po posiłkach; • biegunka – mogą wystąpić smoliste stolce, rzadko domieszka krwi w stolcu; • wyczuwalny guz w prawym dolnym kwadrancie brzucha – u ok. 30% chorych; • zespół upośledzonego wchłaniania (biegunka tłuszczowa); • niedokrwistość; • hipoproteinemia; awitaminoza (głównie witamina B12); zaburzenia elektrolitowe; • wraz z postępowaniem choroby występuje niedożywienie i wyniszczenie organizmu; • obrzęki – w przypadku hipoalbuminemii; • zmiany zapalne w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft

Lokalizacja zmian	Charakterystyka
Jelito grube	<ul style="list-style-type: none"> objawy charakterystyczne dla WZJG; biegunka – najczęstszy i z reguły pierwszy objaw choroby, rzadko domieszka krwi w stolcu; ból brzucha – szczególnie u chorych z zajęcią kątnicą i jelitem krętym; zmiany zapalne w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft
Jama ustna	<ul style="list-style-type: none"> ból jamy ustnej i dziąseł; owrzodzenia aftowe (afy Suttona)
Przełyk	<ul style="list-style-type: none"> dysfagia; odynofagia.
Żołądek i dwunastnica	<ul style="list-style-type: none"> objawy przypominające chorobę wrzodową i zwężenie odźwiernika; ból brzucha; wymioty
Okolice odbytu	<ul style="list-style-type: none"> wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie, przetoki okołodbytnicze – w 27% są pierwszym objawem choroby, występują u 50 – 80% chorych z zajęciem jelita grubego

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: Mierzwa 2007, Szczeklik 2022 [Mierzwa 2007, Szczeklik 2022]

Do charakterystycznych dla ChLC powikłań zalicza się przetoki wewnętrzne i zewnętrzne, zwężenie światła jelit oraz ropnie międzypętlowe. U ok. 20 – 30% chorych występują powikłania pozajelitowe, które mogą pojawić się przed zmianami w przewodzie pokarmowym. Najczęściej występują:

- zmiany stawowe, takie jak zapalenie stawów obwodowych i osiowych;
- zmiany skórne, takie jak piodermia zgorzelinowa i rumień guzowaty;
- zmiany oczne, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka;
- kamica żółciowa;
- palce pałeczkowate oraz
- kamica moczowa [Kosińska 2006, Łodyga 2021, Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

Choroba ma nawrotowy charakter, naprzemiennie występują okresy remisji oraz zaostrzeń objawów klinicznych. Remisja definiowana jest jako okres, w którym brak objawów choroby, jednak w praktyce uznaje się, że podczas remisji mogą występować nieznaczne objawy choroby, które nie wpływają na jakość życia chorego. Natomiast zaostrzenie definiuje się jako pojawienie się objawów choroby u chorego w stanie remisji. Wyróżnia się również wczesne zaostrzenie, rozumiane jako zaostrzenie, które wystąpiło w czasie do trzech miesięcy od

osiągnięcia remisji. Objawy zaostrzenia należy potwierdzić za pomocą badań laboratoryjnych, obrazowych i/lub endoskopowych [Łodyga 2021].

3.6.2. Wpływ choroby na jakość życia

W chorobie Leśniowskiego-Crohna rokowania co do wyleczenia są niekorzystne i u większości chorych wymagane są interwencje chirurgiczne. W miarę postępu choroby uszkodzenia jelit ulegają kumulacji i tym samym zwiększa się liczba niezbędnych zabiegów chirurgicznych [Łodyga 2021].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą przewlekłą i postępującą, co ma istotny wpływ na jakość życia chorych. U chorych z NChZJ jakość życia związana z chorobą (HRQoL, ang. *health related quality of life*) jest znacznie niższa niż u osób zdrowych, o czym świadczy nie tylko analiza ciężkości przebiegu choroby, ale także ocena zdrowia psychicznego. Wielu chorych z ChLC doświadcza trudności lub niemożności kontynuowania pracy zawodowej. Co warto podkreślić, postępująca choroba może prowadzić do niepełnosprawności. Część danych literaturowych sugeruje nawet znacznie gorszą jakość życia u chorych z ChLC w porównaniu z chorymi na WZJG, co jest związane z większym bólem oraz problemami ze zdrowiem psychicznym u chorych z ChLC [Andrzejewska 2009].

Istnieją specjalne zwalidowane kwestionariusze służące do oceny jakości życia chorych z ChLC, tj. kwestionariusze ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (SF-36, ang. *36-Item Short-Form Survey*), EQ-5D i EQ-5D-VAS oraz kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (IBDQ, ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) oraz kwestionariusz oceniający wpływ ChLC na produktywność i codzienną aktywność chorego (WPAI-CD) [Bąk 2015, Reilly 2008, Knott 2017, Ciećko 2017].

Szczegółową charakterystykę kwestionariuszy służących do oceny jakości życia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka kwestionariuszy służących do oceny jakości życia chorych z ChLC

Kwestionariusz	Charakterystyka
IBDQ	<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia w chorobach zapalnych jelit; ocenia się: objawy jelitowe, czynność układów, funkcjonowanie emocjonalne i społeczne; 32 pytania, na które odpowiada się przy użyciu 7-punktowej skali Likerta; zakres punktacji: 32 – 224 punkty; im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia chorego.
WPAI-CD	<ul style="list-style-type: none"> ocena wpływu ChLC na produktywność i aktywność chorego w wykonywaniu codziennych czynności; składa się z 6 części, które obejmują 4 kategorie: <ul style="list-style-type: none"> absenteizm – liczba opuszczonych dni roboczych przez chorych pracujących z powodu stanu zdrowia w czasie ostatniego tygodnia; prezenteizm – nieefektywna obecność w pracy z powodu stanu zdrowia w czasie ostatniego tygodnia; ogólna utrata wydajności pracy – połączenie absenteizmu i prezenteizmu – utrata produktywności wynikającej z nieobecności w pracy oraz obniżona produktywność obecnego pracownika z powodu choroby upośledzenie aktywności – upośledzenie w wykonywaniu codziennych czynności ze względu na stan zdrowia w czasie ostatniego tygodnia.
EQ-5D i EQ-5D-VAS	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena jakości życia; składa się z 5 części, które obejmują: <ul style="list-style-type: none"> zdolność poruszania; samoopiekę; wykonywanie codziennych czynności; ból, dyskomfort; niepokój, przygnębienie. <p>Kwestionariusz EQ-5D-VAS jest skalą analogową, za pomocą, której chory indywidualnie ocenia jakość życia w skali od 0 (najgorszy) do 100 (najlepszy).</p>
SF-36	<ul style="list-style-type: none"> ogólna ocena jakości życia; 36 pytań, które obejmują 8 kategorii części podzielonych na skale fizyczną i psychiczną; zakres punktacji 0 – 100 punktów; im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: Bąk 2015, Reilly 2008, Knott 2017, Ciećko 2017 [Bąk 2015, Reilly 2008, Knott 2017, Ciećko 2017]

3.6.3. Monitorowanie postępu choroby

Monitorowanie chorych na ChLC obejmuje:

- badania laboratoryjne – morfologia krwi, stężenie CRP i OB świadczące o stanie zapalnym, stężenie laktoferyny oraz kalprotektyny w stolcu, która w przypadku zmian zlokalizowanych w jelicie grubym koreluje z aktywnością zapalenia, wykładniki cholestazy (fosfataza zasadowa), pozwalające na wykrycie zapalenia dróg żółciowych,

stężenie żelaza, białka całkowitego i albumin w celu oceny stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania;

- badania endoskopowe (kolonoskopia) – ocena wygojenia zmian śluzówkowych (ang. *mucosal healing*) służy do monitorowania skuteczności leczenia. Jednakże o stanie błony śluzowej jelita świadczą też wyniki oznaczeń markerów stanu zapalnego, z uwagi na udowodnioną dobrą korelację pomiędzy stężeniem kalprotektyny w stolcu, a gojeniem śluzówkowym, dlatego też oznaczenie tego markera może stanowić alternatywę dla wykonywania kolonoskopii;
- ocenę w skali CDAI i za pomocą wskaźnika HB – monitorowanie aktywności choroby [Łodyga 2021]. Skale te zostały szczegółowo opisane w rozdziale 3.4.1.

Ponadto osiągnięcie remisji klinicznej nie zapobiega powstawaniu powikłań, dlatego też w celu uniknięcia trwałych uszkodzeń przewodu pokarmowego i zmniejszenia ryzyka kolejnych powikłań, konieczne jest uzyskanie remisji klinicznej, biochemicznej oraz endoskopowej [Łodyga 2021].

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

- remisję kliniczną;
- remisję endoskopową;
- odpowiedź kliniczną;
- odpowiedź endoskopową;
- wygojenie błony śluzowej;
- ocenę aktywności choroby;
- ocenę jakości życia;
- profil bezpieczeństwa (np. częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych).

3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania ChLC na świecie są zróżnicowane w zależności od regionu. Choroba Leśniowskiego-Crohna najczęściej występuje w krajach wysoko rozwiniętych, w Europie Zachodniej oraz Ameryce Północnej. W ostatnich latach obserwuje się wzrost występowania i zapadalności na ChLC, zwłaszcza na postać ze zmianami obejmującymi jelito grube [Bartnik 2007].

We wszystkich badanych regionach świata zapadalność na NChZJ wzrasta lub utrzymuje się na stałym poziomie. Zakłada się, że chorobowość na choroby zapalne jelit będzie wzrastała globalnie, co związane jest z małą śmiertelnością z powodu NChZJ oraz młodym wiekiem w chwili rozpoznania choroby. Na podstawie najnowszych badań szacuje się, że na NChZJ choruje 1,3% populacji USA oraz 1,1% populacji Wielkiej Brytanii. Najwyższą zapadalność oraz chorobowość na ChLC obserwuje się w Europie, Ameryce Północnej i Australii. Zapadalność w Wielkiej Brytanii wynosi 10,6/100 000/rok, w Kanadzie 20,2/100 000/rok, a w Australii 29,3/100 000/rok, natomiast chorobowość w Europie jest równa 322/100 000, a w Kanadzie 319/100 000 [Łodyga 2021, Molodecky 2012].

W państwach azjatyckich również rośnie częstość występowania ChLC, obecnie wynosi 0,5- 4,2/100 000 osób. Najniższe wskaźniki występowania ChLC obserwuje się w krajach rozwijających się, w Afryce Południowej (0,3-2,6/100 000 osób) oraz w Ameryce Łacińskiej (0- 0,03/100 000 osób) [Ghazi 2019].

Rozpowszechnienie ChLC jest podobne wśród kobiet i mężczyzn. Choroba występuje najczęściej u ludzi młodych ze szczytem zachorowań pomiędzy 15. a 25. rokiem życia. Prawdopodobnie drugi szczyt zachorowań występuje pomiędzy 5. a 7. dekadą życia, jednak dane te są niejednoznaczne. U około 15% chorych chorobę rozpoznaje się w okresie dziecięcym lub niemowlęcym [Baumgart 2007, Jankowski 2006, Łodyga 2021, Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

Zapadalność na ChLC w krajach Unii Europejskiej wynosi 5/100 000/rok [Szczeklik 2022].

Analizując dane dla Polski należy podkreślić ograniczony stopień znajomości rozpowszechnienia chorób z grupy NChZJ, w tym ChLC. W 2020 r. w Polsce częstość występowania ChLC wynosiła 61,6 chorych na 100 000 mieszkańców, była nieznacznie wyższa u mężczyzn niż u kobiet, natomiast najczęściej dotyczyła chorych w wieku 20-29 lat

(101,1 chorych na 100 000 mieszkańców). Z kolei zapadalność na ChLC w 2018 r. w Polsce wynosiła 4,7 chorych na 100 000 mieszkańców i była wyższa u mężczyzn. Szczyt zapadalności na ChLC obserwowany jest w grupie wiekowej 20-29 lat (8,2 chorych na 100 000 mieszkańców) i kolejno 10-19 lat (7,2 chorych na 100 000 mieszkańców). Podkreślić należy także fakt, że w okresie 2012-2018 r. częstość występowania ChLC w populacji polskiej z roku na rok znacząco wzrastała [Zagórowicz 2022]. Wskazuje się, że w perspektywie najbliższych lat prawdopodobnie wartości dotyczące zapadalności i zachorowalności na ChLC będą zbliżone do tych obserwowanych w krajach Europy Zachodniej oraz w USA [Łodyga 2021].

Dane dotyczące liczebności populacji w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” na podstawie opinii ekspertów klinicznych, wykazały, iż w 2020 r. było w Polsce 23 574 chorych na ChLC, z liczbą nowych zachorowań w ciągu roku wynoszącą 1 600 chorych [AWA Entyvio® 2021].

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

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Obciążenia związane z nawracającymi zaostrzeniami w chorobie Leśniowskiego-Crohna realnie wpływają na życie chorych, znacząco obniżając jego jakość. Choroba powoduje znaczny dyskomfort psychiczny. Chorzy skarżą się na złe samopoczucie, nieustający stres oraz niepokój. Co więcej, wśród chorych na ChLC występuje duża zachorowalność na depresję. Dyskomfort psychiczny wśród chorych budzą także obawy przed postępem choroby, powikłaniami, koniecznością interwencji chirurgicznych, wyłonieniem stomii oraz ryzykiem rozwoju raka jelita grubego [Andrzejewska 2009].

Na obniżenie jakości życia u chorych z ChLC znacząco wpływa również wyniszczenie organizmu i częste bóle brzucha. Z kolei częste biegunki i związana z tym konieczność częstego korzystania z toalety zwiększają stres u chorego oraz są przyczyną wykluczenia społecznego. Chorzy z ChLC często zmuszeni są do rezygnacji z życia towarzyskiego oraz realizacji pasji. W Polsce aż 35% kobiet oraz 42% mężczyzn chorych na NChZJ wymaga zaprzestania aktywności zawodowych przed osiągnięciem wieku emerytalnego. Czas trwania nawrotów ChLC został uznany za aspekt najbardziej wpływający na życie zawodowe chorych [Andrzejewska 2009, Kobańska 2018].

U chorych występują także obawy związane z ograniczonym dostępem do lekarza specjalisty, niezadowalającą jakością opieki zdrowotnej oraz dostępem do refundowanego leczenia [Andrzejewska 2009].

W roku 2016 w Polsce w populacji 225 dorosłych chorych z ChLC przeprowadzono ankietę, która miała na celu ocenę utraty produktywności (tzw. kosztów pośrednich) związaną z chorobą. Na podstawie udzielonych odpowiedzi powiązано liczbę opuszczonych dni w pracy oraz wydajność pracy z nasileniem objawów ChLC. Na podstawie zebranych danych stwierdzono, że:

- jedynie 59,6% chorych z ChLC było aktywnych zawodowo w momencie przeprowadzania ankiety;
- chorzy pracujący opuścili średnio 261,87 godzin pracy z powodu choroby w okresie roku;
- chorzy byli mniej wydajni w pracy średnio o 23,1% wskutek występujących objawów choroby;
- całkowita utrata produktywności w pracy wyniosła 31,3% wśród tych chorych [Rydzewska 2016].

Z przeprowadzonego badania wywnioskowano również, że choroba Leśniowskiego-Crohna generuje koszt utraty produktywności równy 21 383 zł na jednego pracującego chorego [Rydzewska 2016].

3.8. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono informacje odnośnie do 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 10 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację. Odnalezione dokumenty opisują aktualne standardy leczenia chorych z chorobą Leśniowskiego – Crohna⁵.

Zidentyfikowano również 6 dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje w latach 2013-2018 (ACG 2018, GESA 2018, JSGE 2018, WGO 2015, AGA 2013, CJSG 2013)⁶, jednakże w tym przypadku odstąpiono od ich opisu ze względu na możliwość przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

⁵ 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

⁶ ang. ACG, ang. *American College of Gastroenterology* – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii, GESA, ang. *Gastroenterological Society of Australia* – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; JSGE, ang. *Japanese Society of Gastroenterology* – japońska organizacja ds. gastroenterologii; WGO, ang. *World Gastroenterology Organisation* – Światowa Organizacja Gastroenterologii; CJSG, ang. *Committee of the Japanese Society of Gastroenterology* – komitet japońskiej organizacji ds. gastroenterologii; AGA, *American Gastroenterological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
NHS	2022 [NHS 2022]	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
AGA	2021 [AGA 2021]	Postępowanie w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
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
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

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
GRKK/PTG	2021 [GRKK 2021]	Leczenie ChLC

Leczenie pierwszego wyboru

Lekami pierwszego wyboru w osiągnięciu remisji w chwili rozpoznania choroby, szczególnie w przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych są

⁷ 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; CJSJG, ang. *Committee of the Japanese Society of Gastroenterology* – komitet japońskiej organizacji ds. gastroenterologii; ECCO, ang. *European Crohn's and Colitis Organisation* – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna; GESA, ang. *Gastroenterological Society of Australia* – Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WGO, ang. *World Gastroenterology Organisation* – Światowa Organizacja Gastroenterologii; BSG, ang. *British Society of Gastroenterology* – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

doustne leki steroidowe o działaniu układowym (w dawce początkowej odpowiadającej 0,75 mg/kg mc. lub 40 mg prednizonu) [GRKK 2021].

Nieskuteczność terapii steroidowych określa się jako:

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

Stwierdzenie co najmniej 2 czynników ryzyka związanych z ciężkim przebiegiem choroby (wymienione w rozdziale 3.5), jest podstawą do rozważenia bardziej agresywnego leczenia, opierającego się na włączeniu leczenia immunosupresyjnego już przy pierwszym rzucie choroby i/lub wcześniejszego rozważenia zastosowania terapii lekami biologicznymi [GRKK 2021].

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W przypadku wystąpienia steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna (AZA), 6-merkaptopuryna (6-MP)) – *GRKK 2021, AGA 2021, EGHS 2020, ECCO 2020, NICE 2019* – lub leki biologiczne (inhibitory TNF-alfa, wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym – *GRKK 2021, NHS 2022, AGA 2021, JGAA 2021, Yamamoto-Furusho 2021, FNC 2021, EGHS 2020, ECCO 2020, CAG 2019, NICE 2019*.

Nie zaleca się przedłużonego leczenia steroidami ani stosowania dawek suboptymalnych. Ponadto na każdym etapie terapii należy rozważyć leczenie chirurgiczne [GRKK 2021].

W przypadku steroidooporności u chorych z chorobą w postaci umiarkowanej do ciężkiej wskazane jest włączenie leków biologicznych. Jeśli stan ogólny chorego jest ciężki, to należy rozważyć stosowanie leków biologicznych już w przypadku postaci o nasileniu umiarkowanym [GRKK 2021].

W przypadku steroidozależności należy rozpocząć terapię lekami immunosupresyjnymi oraz zwiększyć dawkę steroidów do najmniejszej skutecznej do czasu uzyskania efektu

terapeutycznego leczenia. Leczenie biologiczne należy rozpocząć, jeśli występuje brak tolerancji lub działania niepożądane leków immunosupresyjnych [GRKK 2021].

Jak wskazują wytyczne kliniczne, w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego zaleca się zastosowanie leków biologicznych [GRKK 2021, NHS 2022, AGA 2021, JGAA 2021, Yamamoto-Furusho 2021, EGHS 2020, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019]. Według polskich wytycznych jako leki biologiczne pierwszego wyboru należy rozważyć wedolizumab, ustekinumab lub inhibitory TNF-alfa, a wybór terapii zależy od profilu chorego [GRKK 2021].

Wedolizumab i ustekinumab są zalecane do stosowania u chorych nieleczonych lekami biologicznymi, nie ma istotnych różnic w skuteczności adalimumabu, ustekinumabu lub wedolizumabu stosowanych jako leki biologiczne pierwszej linii po niepowodzeniu leczenia standardowego [GRKK 2021, AGA 2021].

Lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa rekomendowanymi w wytycznych są INF oraz ADA, a w przypadku niektórych zaleceń także certolizumab [NHS 2022, AGA 2021, EGHS 2020, ECCO 2020, CAG 2019]. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lekami biologicznymi należy rozważyć zmianę leczenia na lek o innym mechanizmie działania [GRKK 2021].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u chorych z ChLC o możliwym ciężkim przebiegu z obecnością przetok, głębokich owrzodzeń, czy rozległym zajęciem jelita cienkiego korzystne jest wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań, interwencji chirurgicznych i hospitalizacji chorego [NHS 2022, ECCO 2020].

Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym są skuteczniejsze od monoterapii, w szczególności u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby [GRKK 2021, NHS 2022, AGA 2021, NICE 2019]. Zalecane jest stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z immunosupresantami (AZA), natomiast w przypadku stosowania adalimumabu terapia skojarzona jest odradzana [GRKK 2021, NHS 2022, ECCO 2020]. NICE przedstawia jako populację wskazaną do leczenia lekami biologicznymi, chorych z ChLC o ciężkim nasileniu, definiowaną poprzez wynik w skali CDAI >300 punktów.

Zgodnie z wytycznymi *GRKK PTG 2021* w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności tiopuryn nie jest zalecane leczenie metotreksatem [GRKK 2021], natomiast zalecane jest włączenie leków biologicznych [GRKK 2021, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019].

W leczeniu podtrzymującym lekami pierwszego wyboru są leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA w dawce 2-2,5 mg/kg mc., 6-MP w dawce 1-1,5 mg/kg mc.) [AGA 2021, EGHS 2020, GRKK 2021]. U chorych, u których remisję uzyskano za pomocą leków biologicznych, leczenie podtrzymujące należy kontynuować tymi lekami. U chorych z nietolerancją na leki z grupy tiopuryn zalecane jest stosowanie metotreksatu [GRKK 2021, AGA 2021, EGHS 2020].

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].

Wśród leków, które należy rozważyć u chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub brakiem tolerancji na leczenie lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa wskazuje się wedolizumab [NHS 2022, AGA 2021, JGAA 2021, Yamamoto-Furusho 2021, ECCO 2020, BSG 2019, CAG 2019, NICE 2019]. Ponadto u chorych z ChLC, u których osiągnięto remisję podczas leczenia lekiem biologicznym zaleca się leczenie podtrzymujące tym samym lekiem. Istnieją dowody wysokiej jakości przemawiające za tym podejściem w przypadku inhibitorów TNF-alfa, wedolizumabu i ustekinumabu [ECCO 2020].

W wytycznych *NHS 2022* oraz *AGA 2021* wskazano, że leczenie wedolizumabem jest zalecane u dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpił pierwotny brak odpowiedzi na leczenie lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa lub u których wystąpił wtórny brak odpowiedzi po uprzedniej odpowiedzi na leczenie infliksymabem. Dodatkowo w wytycznych Meksykańskiej Grupy Roboczej [Yamamoto-Furusho 2021] wskazano, że wedolizumab jest skuteczny w utrzymaniu odpowiedzi, trwałej remisji klinicznej i remisji bez stosowania steroidów u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z opornością lub nietolerancją leczenia standardowego i/lub lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.

W wytycznych *NHS 2022*, *AGA 2021*, *Yamamoto-Furusho 2021*, *FNC 2021*, *ECCO 2020*, *BSG 2019*, *CAG 2019*, *NICE 2019* w przypadku niepowodzenia leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa zaleca się zastosowanie ustekinumabu.

Inne możliwości terapeutyczne

W leczeniu aktywnej postaci choroby w wytycznych klinicznych GRKK 2021 wymienia się również inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna A). Jednakże stosowanie tych leków zaleca się jedynie w wyjątkowych sytuacjach, przy braku skuteczności standardowych metod leczenia lub jako leczenia ratunkowego.

W wytycznych klinicznych zwraca się uwagę, iż na każdym etapie leczenia należy rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, szczególnie w przypadku obecności powikłań w postaci przetok lub ropni oraz braku skuteczności leczenia zachowawczego.

W wytycznych nie uwzględniono UPA, jednak jest to związane z faktem, iż w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w analizowanym wskazaniu. Co więcej, w wytycznych nie umieszczono zaleceń dotyczących stosowania innych inhibitorów JAK w związku z faktem, że UPA jest pierwszym w swojej klasie lekiem zarejestrowanym w leczeniu ChLC.

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli, natomiast objaśnienia poziomów rekomendacji/siły dowodów zamieszczono w załączniku 8.1.

Tabela 7.

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 ⁸
	Terapia	Populacja	
Niepowodzenie leczenia standardowego (steroidy, leki immunosupresyjne)			
GRKK/PTG 2021	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa	<p>U dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów zaleca się rozważenie stosowania inhibitorów TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości). Inhibitory TNF-alfa należy rozważyć jako leczenie biologiczne pierwszego wyboru (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zalecane są u chorych z ciężkim zaostrzeniem, w postaci przetokowej, z występującymi objawami pozajelitowymi.</p> <p><u>Infliksymab</u> stosuje się dożylnie w dawce 5–10 mg/kg mc. Podczas indukcji stosuje się 3 dawki leku w 0, 2. i 6. tygodniu. W leczeniu podtrzymującym lek podaje się co 8 tygodni. Zaleca się stosowanie INF w skojarzeniu z tiopurynami podczas leczenia indukcyjnego, ze względu na zmniejszenie ryzyka wytworzenia przeciwciał przeciwko lekom biologicznym i zwiększenie skuteczności leczenia.</p> <p><u>Adalimumab</u> stosuje się podskórnym w dawkach początkowych 160 mg i 80 mg co 2 tygodnie, a następnie 40 mg co 2 tygodnie. Leczenie indukcyjne trwa 12 tygodni. INF i ADA mają podobną skuteczność w leczeniu indukcyjnym o raz podtrzymującym. Ponadto inne inhibitory TNF-alfa biopochodne nie różnią się pod względem skuteczności i profilu bezpieczeństwa od ADA i INF.</p>	<p>TAK</p> <p><u>Adalimumab</u>: Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) oraz Programów lekowych: B.33, B.35, B.36, B.47, B.105</p> <p><u>Infliksymab</u>: Finansowane w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) oraz Programów lekowych: B.33, B.35, B.36, B.47, B.55</p>

⁸ Na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [Obwieszczenie MZ]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
NHS 2022		<p>Stosowanie infliksymabu lub adalimumabu jest zalecane u chorych z ciężką, aktywną postacią ChLC, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego (leczenie steroidami i/lub immunosupresyjne).</p> <p>Infliksymab lub adalimumab są zalecane jako I linia leczenia ciężkiej postaci ChLC. Nie ma bezpośrednich badań między tymi lekami, jednak wydaje się, że mają one równoważną skuteczność.</p> <p>Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa należy stosować do 12 mies. od rozpoczęcia leczenia lub do czasu niepowodzenia leczenia lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Po tym czasie leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku aktywnej choroby.</p> <p>U chorych z czynną postacią choroby z powikłaniami (przetoki), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania leczenia konwencjonalnego (w tym leczenie immunosupresyjne, antybiotykoterapia, drenaż) należy rozważyć stosowanie infliksymabu.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa ponad brak tego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, których nie leczono lekami biologicznymi, jako leczenie indukcyjne zaleca się stosowanie infliksymabu lub adalimumabu zamiast certolizumabu pegol (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jako leczenie indukcyjne zaleca się monoterapię lekiem biologicznym zamiast monoterapii lekami immunosupresyjnymi (tiopuryną) (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym, u których nie stosowano leków biologicznych i immunomodulatorów, zaleca się leczenie skojarzone infliksymabem z tiopurynami ponad monoterapię infliksymabem (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>W oparciu o dowody pośrednie leczenie infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem może być skuteczniejsze od monoterapii infliksymabem.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie stosowano leków biologicznych i immunomodulatorów, jako leczenie indukcyjne i podtrzymujące zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z tiopurynami ponad monoterapię adalimumabem (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>W oparciu o dowody pośrednie leczenie adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem może być skuteczniejsze od monoterapii adalimumabem.</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się możliwie wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego w skojarzeniu z immunomodulatorem lub w monoterapii. Nie zaleca się opóźnienia leczenia biologicznego do czasu stwierdzenia niepowodzenia leczenia 5-aminosalicylanem i/lub kortykosteroidami (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
JGAA 2021		<p>U chorych z aktywną postacią 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>W przypadku nawrotu choroby po odstawieniu leczenia zalecane jest wznowienie terapii tym samym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa, ze względu na ogólną skuteczność i bezpieczeństwo (warunkowa rekomendacja, dowody o niskiej jakości). Skuteczność ponownej terapii tym samym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa w przypadku nawrotu choroby po odstawieniu leczenia jest w większości przypadków 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 z krwawieniem z przewodu pokarmowego należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>U chorych z ChLC z przetokami wewnętrznymi należy dokładnie ocenić każdy przypadek, w tym leczenie chirurgiczne, ponieważ istnieje niewiele dowodów uzasadniających wybór inhibitorów TNF-alfa w leczeniu tych chorych.</p>	
Yamamoto-Furusho 2021		<p>Stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z azatiopryną jest korzystne w leczeniu indukcyjnym bez stosowania kortykosteroidów, poprawia też gojenie błony śluzowej w porównaniu z monoterapią (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
FNC 2021		<p>U chorych z ChLC o łagodnym nasileniu, którzy nie tolerują doustnych kortykosteroidów oraz u chorych ze steroidozależnością pomimo stosowania leków immunosupresyjnych, rekomendowane jest leczenie poza wskazaniami (<i>off-label</i>) adalimumabem w monoterapii.</p> <p>U chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością zalecana jest terapia inhibitorem TNF-alfa, u tych chorych nie jest rekomendowana terapia lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>U chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością lub steroidoopornością zalecana jest terapia skojarzona inhibitorami TNF-alfa, a u chorych z nietolerancją kortykosteroidów zalecana jest monoterapia inhibitorem TNF-alfa lub terapia skojarzona.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
EGHS 2020		<p>U chorych z ChLC z dużą aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi zaleca się rozważenie leczenia biologicznego.</p> <p>U chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią ChLC zaleca się leczenie biologiczne bez skojarzenia z lekiem immunosupresyjnym w celu wywołania remisji objawowej.</p> <p>U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, tiopurynami i metotreksatem skuteczne jest stosowanie inhibitora TNF-alfa (infliksymab, adalimumab lub certolizumab pegol) (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych ze wczesnym nawrotem po leczeniu sterydami zaleca się rozpoczęcie leczenia lekiem biologicznym w celu zmniejszenia ryzyka dalszego nawrotu i/lub przedłużonej terapii sterydami. Inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol) są skuteczne w leczeniu chorych z ChLC z brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe (silna rekomendacja).</p> <p>W leczeniu chorych z ChLC z prześwitem leki biologiczne wykazują podobną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa, dlatego wybór terapii biologicznej zależy od dostępności, sposobu podania, preferencji chorego oraz kosztu leczenia (silna rekomendacja).</p> <p>Terapia infliksymabem w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym (tiopurynami) jest skuteczniejsza niż monoterapia immunosupresyjna lub infliksymabem u chorych, którzy nie stosowali uprzednio tych leków (silna rekomendacja).</p> <p>Leczenie biologiczne jest rekomendowane u chorych z ChLC z steroidoopornością lub steroidozależnością (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych z ChLC z rozległą postacią zaleca się stosowanie tiopuryn i/lub leków biologicznych w celu utrzymania remisji. U chorych z agresywnym/ciężkim przebiegiem ChLC lub niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi zaleca się rozważenie leczenia biologicznego. Terapia biologiczna zalecana jest u chorych z ChLC z opornością na tiopurynę lub metotreksat (silna rekomendacja).</p> <p>Monoterapia infliksymabem jest skuteczna w utrzymaniu remisji wywołanej przez leki biologiczne, ale ze względu na potencjalną immunogenność i utratę odpowiedzi zalecane jest skojarzenie z lekami immunosupresyjnymi (tiopurynami lub metotreksatem) (silna rekomendacja).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe zaleca się terapię inhibitorami TNF-alfa – infliksymabem, adalimumabem i certolizumabem pegol (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). W celu uzyskania remisji i odpowiedzi klinicznej zaleca się stosowanie ADA w monoterapii, nie zaleca się leczenia skojarzonego ADA z tiopurynami (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe zaleca się rozpoczęcie leczenia INF w skojarzeniu z tiopurynami w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jeśli chory uzyskał remisję podczas leczenia inicjującego inhibitorami TNF-alfa zaleca się kontynuację tej terapii podczas leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Jeśli chory osiągnął długotrwałą remisję za pomocą leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi zaleca się zastosowanie INF/ADA w monoterapii (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>U chorych ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym. Dla infliksymabu – słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, natomiast dla adalimumabu – słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości.</p> <p>U chorych ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi nie ma wystarczających dowodów na zasadność zastosowania terapii skojarzonej z lekami immunosupresyjnymi (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		<p>U chorych z ChLC krętniczo-kątniczą opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku biologicznego dokonuje się na podstawie profilu chorego, biorąc pod uwagę preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>Terapia INF w skojarzeniu z tiopuryną jest skuteczniejsza niż monoterapia INF w indukcji i podtrzymaniu remisji w aktywnej postaci ChLC (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p> <p>Terapię INF w skojarzeniu z metotreksatem można rozważyć w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas terapii kortykosteroidami, tiopurynami lub metotreksatem zaleca się leczenie inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną postacią ChLC rozpoczynających leczenie inhibitorami TNF-alfa w celu wywołania całkowitej remisji zaleca się zastosowanie w terapii skojarzonej z tiopuryną (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). Stosowanie inhibitorów TNF-alfa korzystnie wpływa na parametry farmakokinetyczne (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Chorych należy ocenić pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie indukcyjne inhibitorami TNF-alfa między 8. a 12. tygodniem leczenia w celu określenia potrzeby modyfikacji leczenia (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy uzyskali odpowiedź objawową podczas leczenia indukcyjnego inhibitorami TNF-alfa, zaleca się kontynuowanie terapii inhibitorami TNF-alfa w leczeniu podtrzymującym w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy wykazują nieoptymalną odpowiedź na leczenie indukcyjne inhibitorami TNF-alfa, zaleca się rozważenie zwiększenia dawki w celu uzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie podtrzymujące inhibitorami TNF-alfa, w celu odzyskania całkowitej remisji rekomenduje się optymalizację dawki (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Nie zaleca się zmiany leku na inny z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych z ChLC z dobrymi wynikami podczas stosowanego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
NICE 2019		<p>Należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa u chorych z ciężką postacią ChLC z brakiem odpowiedzi lub przeciwwskazaniami do stosowania leczenia standardowego, w tym leki immunosupresyjne i/lub kortykosteroidy).</p> <p>Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa należy stosować tak długo jak lek jest skuteczny lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy.</p> <p>Zaleca się rozważenie stosowania ADA lub INF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>NICE definiuje ciężką postać choroby 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>	
GRKK/PTG 2021	Wedolizumab	<p>U dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów zaleca się rozważenie stosowania wedolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Wedolizumab należy rozważyć jako lek biologiczny pierwszego wyboru (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zalecany jest u chorych ze zmianami zapalnymi w jelicie grubym.</p> <p>Wedolizumab stosuje się dożylnie w dawce 300 mg w 0, 2, 4, 6. tygodniu leczenia indukcyjnego. W przypadku braku remisji w 10. tygodniu podaje się dodatkową dawkę indukcyjną. W leczeniu podtrzymującym stosuje się wlewy dożylnie w dawce 300 mg co 8 tygodni. Po podaniu dwóch pierwszych dawek możliwe jest przejście na formę podskórną wedolizumabu w dawce 108 mg.</p>	<p>TAK</p> <p>Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) oraz Programu lekowego: B.55</p>
NHS 2022		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie wedolizumabu w przypadku nietolerancji, niewystarczającej lub utraconej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym rekomenduje się leczenie wedolizumabem ponad brak tego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości dla indukcji i umiarkowanej jakości dla podtrzymania remisji).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczonych lekami biologicznymi w celu indukcji remisji rekomenduje się leczenie wedolizumabem. Nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol u tych chorych (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>	
JGAA 2021		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, rekomenduje się leczenie wedolizumabem w celu indukcji i utrzymania remisji.</p>	
Yamamoto-Furusho 2021		<p>U chorych z ChLC zaleca się leczenie wedolizumabem (terapia indukcyjna: 300 mg i.v. w tygodniu 0, 2 i 6 jako; terapia podtrzymująca: 300 mg i.v. co 8 tygodni) (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A).</p>	
EGHS 2020		<p>Leczenie wedolizumabem zaleca się w leczeniu podtrzymującym w celu utrzymania remisji u chorych z ChLC leczonych wedolizumabem w fazie indukcji. (silna rekomendacja).</p>	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe zaleca się leczenie WED w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego podczas leczenia WED uzyskał remisję kliniczną, to należy kontynuować leczenie WED w czasie leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na rekomendowanie stosowania WED u chorych z złożonymi przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		<p>U chorych z ChLC krętniczo-kątniczą opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku biologicznego dokonuje się na podstawie profilu chorego, biorąc pod uwagę preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>Wedolizumab należy rozważyć także u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Wybór leczenia u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi powinien być spersonalizowany dla każdego chorego (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 leczenia standardowego (kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem) zaleca się leczenie WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). Zaleca się, aby zbadać chorych z ChLC 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 remisję podczas leczenia indukcyjnego WED, zaleca się kontynuowanie leczenia WED w celu osiągnięcia i utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
GRKK/PTG 2021	Ustekinumab	<p>U dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów zaleca się rozważenie stosowania ustekinumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Ustekinumab należy rozważyć jako lek biologiczny pierwszego wyboru (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Ustekinumab w leczeniu indukcyjnym podawany jest dożylnie w pojedynczej dawce, a w leczeniu podtrzymującym podskórnie co 8 lub 12 tygodni.</p>	<p>TAK</p> <p>Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
NHS 2022		U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub brakiem tolerancji na terapię standardową lub w przypadku medycznych przeciwwskazań do takiego leczenia zaleca się stosowanie ustekinumabu.	Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)⁹ oraz Programów lekowych: B.47, B.55
AGA 2021		U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym rekomenduje się leczenie ustekinumabem ponad brak tego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczonych lekami biologicznymi w celu indukcji remisji rekomenduje się leczenie ustekinumabem. Nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol u tych chorych (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
JGAA 2021		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy rozważyć leczenie ustekinumabem jako indukcję remisji i terapię podtrzymującą. W oparciu o aktualne dowody nie można stwierdzić, że terapia skojarzona immunomodulatora z ustekinumabem jest skuteczniejsza niż monoterapia ustekinumabem w leczeniu indukcyjnym ChLC.	
EGHS 2020		U chorych z ChLC leczonych ustekinumabem w fazie indukcji zaleca się stosowanie ustekinumabu w celu utrzymania remisji (silna rekomendacja).	

⁹ Ustekinumab jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.32 u chorych z brakiem odpowiedzi, przeciwwskazaniami 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 ⁸
	Terapia	Populacja	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie standardowe w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie UST (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>W przypadku gdy chory z ChLC uzyskał remisję kliniczną podczas terapii UST należy kontynuować leczenie UST w fazie podtrzymania (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność leczenia UST u chorych z ChLC ze złożonymi przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
BSG 2019		<p>U chorych z ChLC krętniczo-kątniczą opornych na leczenie pomimo zastosowania optymalizacji dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku biologicznego dokonuje się na podstawie profilu chorego, biorąc pod uwagę preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 95,7%).</p> <p>U chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa zaleca się stosowanie UST w indukcji i utrzymaniu remisji. Brak danych bezpośredniego porównujących UST z innymi lekami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p>	
CAG 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli pełnej remisji podczas leczenia standardowego (kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem) zaleca się leczenie UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Zaleca się, aby zbadać chorych z ChLC pod kątem objawowej odpowiedzi na leczenie UST pomiędzy 6. a 10. tyg. terapii w celu ewentualnej modyfikacji leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U chorych z ChLC, u których uzyskano remisję podczas leczenia indukcyjnego UST zaleca się kontynuowanie leczenia UST 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 ⁸
	Terapia	Populacja	
GRKK/PTG 2021	Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA i/lub 6-MP)	<p>Chorzy ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji wskazane jest zweryfikowanie dawkowania oraz innych przyczyn objawów.</p> <p>W przypadku steroidooporności u chorych z chorobą łagodną lub umiarkowaną wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych.</p> <p>W przypadku steroidozależności zaleca się rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. Leczenie podtrzymujące za pomocą tiopuryn jest zalecane u chorych, u których uzyskano remisję kliniczną za pomocą kortykosteroidów (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg mc. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg mc.).</p>	<p>AZA</p> <p>Finansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • nowotwory złośliwe; • zakres wskazań pozarejestacyjnych: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 r.ż., nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 r.ż., zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 r.ż., choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt lub dla wskazania nowotwory złośliwe bezpłatny do limitu;</p>
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie jest rekomendowane stosowanie tiopuryn w celu osiągnięcia remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z nieaktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się leczenie tiopurynami zamiast braku takiego leczenia w celu utrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p>	
EGHS 2020		<p>U chorych z ChLC, u których wystąpił wczesny nawrót po leczeniu kortykosteroidami zaleca się stosowanie immunomodulatorów w celu zmniejszenia ryzyka dalszego nawrotu i/lub przedłużonej terapii sterydami. U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpił nawrót choroby po leczeniu kortykosteroidami, należy rozważyć leczenie analogami tiopuryny (6-MP i AZA) (silna rekomendacja).</p>	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC ze steroidozależnością należy rozważyć leczenie tiopurynami w celu podtrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości)</p> <p>U chorych z luminalną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie zaleca się leczenia tiopurynami w monoterapii w celu indukcji remisji (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie tiopuryn w celu zamknięcia przetok oraz u chorych z przetokami okołoodbytniczymi (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		ChLC w postaci krętniczno-okrężniczej U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego często obserwowany jest nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania glikokortykosteroidów, Zalecane jest szybkie rozpoczęcie leczenia ograniczającego glikokortykosteroidy. W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie AZA lub 6-MP w monoterapii (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, poziom zgodności 100%).	<p>6-MP Finansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> we wskazaniami: choroba Leśniowskiego-Crohna <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <ul style="list-style-type: none"> we wskazaniami: wrzodziejące zapalenie jelita grubego <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwory złośliwe <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
NICE 2019		U chorych ze steroidozależnością należy rozważyć stosowanie AZA lub 6-MP jako terapii dodanej do kortykosteroidów lub budezonidu podczas indukcji remisji. Zaleca się stosowanie AZA lub 6-MP w leczeniu podtrzymującym, jeśli taką terapię stosowano w indukcji remisji w skojarzeniu z kortykosteroidami lub budezonidem.	
GRKK/PTG 2021	Metotreksat	Metotreksat zalecany jako leczenie alternatywne w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn w leczeniu podtrzymującym (25 mg podskórnie raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie 15 mg podskórnie lub doustnie). Nie jest zalecane rutynowe stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z leczeniem inhibitorami TNF-alfa.	<p>Metotreksat Finansowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; we wskazaniami pozarejestrycyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwory złośliwe
AGA 2021		U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, należy rozważyć monoterapię metotreksatem w postaci podskórnej lub domięśniowej zamiast braku takiego leczenia w indukcji i podtrzymaniu remisji (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie jest zalecana doustna monoterapia metotreksatem w indukcji i podtrzymaniu remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	
EGHS 2020		U chorych z ChLC ze steroidozależnością terapia doustna lub domięśniowa metotreksatem w dawce do 25 mg raz w tygodniu może być skuteczna i należy ją rozważyć (umiarkowana rekomendacja).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
ECCO 2020		U chorych z ChLC ze steroidozależnością należy rozważyć terapię metotreksatem w celu utrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu
BSG 2019		ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej U chorych z ChLC terapię metotreksatem należy rozważyć u chorych po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami. Terapię metotreksatem należy rozważyć w celu podtrzymania remisji (w dawce ≥ 15 mg raz na tydzień). Podanie podskórne charakteryzuje się lepszą biodostępnością niż podanie doustne, szczególnie przy stosowaniu wyższych dawek (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 88,4%). U chorych z ChLC można rozważyć terapię skojarzoną infliksymabem z metotreksatem w celu zmniejszenia immunogenności (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 90,5%).	
CAG 2019		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wykazują steroidozależność i steroidooporność zaleca się terapię metotreksatem drogą pozajelitową w celu uzyskania całkowitej remisji (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).	
NICE 2019		U chorych z ChLC ze steroidozależnością, nietolerujących terapii lekami z grupy tiopuryn lub u których aktywność metylotransferazy tiopurynowej jest niewystarczająca można rozważyć stosowanie metotreksatu jako terapii dodanej do kortykosteroidów lub budezonidu w indukcji remisji. Terapię metotreksatem należy rozważyć w leczeniu podtrzymującym u chorych z ChLC, którzy stosowali metotreksat w indukcji remisji lub u chorych nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do leczenia tiopurynami.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
AGA 2021	Natalizumab	<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie jest zalecane leczenie natalizumabem, zarówno w celu indukcji, jak i podtrzymania remisji (warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Terapia natalizumabem nie jest zalecana ze względu na przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) podczas stosowania tego leku oraz możliwość wyboru innego leczenia u chorych z ChLC.</p> <p>U chorych z ChLC, u których nie są obecne przeciwciała przeciwko wirusowi Johna Cunninghama, którzy przywiązują dużą wagę do potencjalnych korzyści oraz niższą wagę do ryzyka wystąpienia PML i którzy będą monitorowani pod kątem dodatniego wyniku potwierdzającego obecność wirusa Johna Cunninghama, można rozważyć terapię natalizumabem.</p>	<p>Lek nie jest finansowany w leczeniu ChLC.</p> <p>Finansowany w ramach Programu lekowego B.29</p>
Niepowodzenie terapii inhibitorami TNF-alfa			
GRKK/PTG 2021	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (zmiana na inny lek z tej grupy)	W przypadku wtórnej utraty skuteczności inhibitorów TNF-alfa należy w pierwszej kolejności rozważyć optymalizację dawki stosowanego leku lub włączenie/optymalizację leczenia skojarzonego.	<p>TAK</p> <p>Adalimumab:</p> <p>Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) oraz Programów lekowych: B.33, B.35, B.36, B.47, B.105</p> <p>Inflixymab:</p> <p>Finansowane w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) oraz Programów lekowych: B.33, B.35, B.36, B.47, B.55</p>
AGA 2021		U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji zaleca się leczenie adalimumabem zamiast braku takiego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).	
FNC 2021		W przypadku, jeśli w pierwszej linii stosowano leczenie ADA, istnieją pośrednie dowody sugerujące rozważenie terapii INF jako leku drugiej linii.	
		U chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa, w przypadku niskiego minimalnego poziomu TNF-alfa i niestosowania adalimumabu, należy rozważyć optymalizację dawki dotychczasowego leczenia inhibitorem TNF-alfa, jeśli stosowanym lekiem był ADA to należy rozważyć terapię skojarzoną z drugim inhibitorem TNF-alfa (INF).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
GRKK/PTG 2021	Wedolizumab	Wedolizumab można rozważyć jako II linię w leczeniu zmian okołoodbytniczych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego	TAK Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) oraz Programu lekowego B.55
NHS 2022		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na terapię standardową lub z medycznymi przeciwwskazaniami do takiego leczenia należy rozważyć terapię wedolizumabem.	
AGA 2021		U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa, w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie wedolizumabem zamiast braku takiego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie wedolizumabem zamiast braku takiego leczenia (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).	
JGAA 2021		U chorych z ChLC z opornością na inhibitory TNF-alfa należy rozważyć leczenie wedolizumabem, szczególnie w leczeniu podtrzymującym.	
Yamamoto-Furusho 2021		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie inhibitorami TNF-alfa nie było skuteczne, skuteczność wedolizumabu w wywoływaniu odpowiedzi i remisji klinicznej obserwowano w 10. tygodniu. 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 standardowej terapii i leczenia inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie WED (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U chorych z aktywną luminalną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć leczenie WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Jeśli chory z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskał remisję kliniczną podczas leczenia wedolizumabem należy rozważyć leczenie WED podczas leczenia podtrzymującego (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
BSG 2019		<p>Terapię wedolizumabem należy rozważyć u chorych z ChLC w postaci krętniczko-okrężniczej 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%)</p> <p>Jeśli u chorego należy zmienić leczenie z inhibitorów TNF-alfa na inną klasę leków wybór WED jako opcji terapeutycznej może być wykonany na podstawie indywidualnych czynników. Czynniki te obejmują: preferencje chorego, koszt terapii, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil bezpieczeństwa i szybkość reakcji na lek (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, poziom zgodności 97,8%).</p>	
CAG 2019		<p>Terapię WED należy rozważyć u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie osiągnęli całkowitej remisji podczas stosowania terapii inhibitorami TNF-alfa (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>W celu indukcji całkowitej remisji terapię WED należy rozważyć u chorych z ChLC, którzy nie osiągają lub nie utrzymują remisji objawowej bez konieczności stosowania kortykosteroidów podczas terapii inhibitorami TNF-alfa (warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości).</p> <p>Zaleca 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 WED w fazie indukcji, rekomenduje się kontynuowanie terapii 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 ⁸
	Terapia	Populacja	
NICE 2019		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa rekomenduje się stosowanie wedolizumabu. Terapię WED należy stosować tak długo jak lek wykazuje skuteczność lub do momentu, gdy konieczne będzie przeprowadzenie operacji lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane jeśli jest skuteczne i istnieją dowody na ciągłą korzyść kliniczną. Chorych, u których leczenie jest kontynuowane, należy badać co 12 mies. w celu decyzji czy dalsze leczenie WED jest uzasadnione.¹⁰</p> <p>U chorych z całkowitą remisją po 12 miesiącach leczenia WED należy rozważyć przerwanie terapii WED i w przypadku wystąpienia nawrotów wznowić leczenie WED.</p>	
GRKK/PTG 2021	Ustekinumab	<p>Ustekinumab można rozważyć jako II linię w leczeniu zmian okołoodbytniczych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego</p>	<p>Finansowany w ramach: Programu Lekowego B.32: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)¹¹ oraz Programów lekowych: B.47, B.55</p>
NHS 2022		<p>Leczenie UST można rozważyć u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub brak tolerancji na leczenie standardowe lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia.</p>	

¹⁰ 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

¹¹ Ustekinumab jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.32 u chorych z brakiem odpowiedzi, przeciwwskazaniami 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 ⁸
	Terapia	Populacja	
AGA 2021		<p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa, w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie ustekinumabu zamiast braku takiego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>U dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których uprzednio wystąpiła odpowiedź na infliksymab (wtórny brak odpowiedzi), w celu indukcji remisji należy rozważyć leczenie ustekinumabem zamiast braku takiego leczenia (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
Yamamoto-Furusho 2021		<p>UST zaleca się u chorych z NChZJ o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z opornością na leczenie standardowe i/lub inhibitory TNF-alfa.</p> <p>Terapia UST jest może być stosowana w indukcji remisji oraz w podtrzymaniu remisji, także remisji bez steroidów (silna rekomendacja: 1, dowody wysokiej jakości: A).</p> <p>Leczenie UST jest skuteczne u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z opornością na inhibitory TNF-alfa, w porównaniu z placebo.</p>	
FNC 2021		<p>U chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa, jeśli występuje odpowiedni minimalny poziom przeciwciał anty-TNF rekomenduje się leczenie ustekinumabem w monoterapii lub w skojarzeniu</p>	
ECCO 2020		<p>U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć leczenie UST w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U chorych na aktywną luminalną postać ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się leczenie UST lub WED (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Jeśli uzyskano remisję kliniczną podczas terapii UST należy kontynuować leczenie tym samym lekiem w celu podtrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		<p>ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej</p> <p>Ustekinumab jest zalecany u chorych z ChLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w indukcji i utrzymaniu remisji. Brak danych bezpośrednio porównujących UST z innymi lekami biologicznymi (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poziom zgodności 97,7%).</p> <p>Gdy wymagana jest zmiana leczenia z inhibitorów TNF-alfa na inną klasę leków wybór UST należy wykonać na podstawie indywidualnych czynników, obejmujących: preferencje chorego, koszt, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, profil 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 leczenia inhibitorami TNF-alfa, należy rozważyć zastosowanie UST (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Chorych leczonych UST należy zbadać między 6. a 10. tyg. leczenia w celu określenia objawowej odpowiedzi na UST, aby w przypadku wystąpienia takiej potrzeby zmodyfikować leczenie (warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Jeśli uzyskano indukcję remisji za pomocą UST, to rekomenduje się stosowanie UST również w celu podtrzymania remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>	
NICE 2019		<p>Należy rozważyć terapię UST u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu stosowania inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Wybór leczenia między UST i innymi lekami biologicznymi należy ustalać indywidualnie. Jeśli odpowiednia jest więcej niż jedna terapia, to należy wybrać najtańszą, należy w takim przypadku rozważyć koszty podawania, dawkę i koszt leku.</p> <p>UST należy stosować tak długo, jak jest skuteczny lub do momentu, gdy konieczna będzie interwencja chirurgiczna lub przez 12 miesięcy, w zależności który okres jest krótszy. W celu określenia czy należy kontynuować leczenie, wykonuje się ocenę stanu chorego zgodną z wytycznymi NICE dotyczącymi INF, ADA¹².</p>	

¹² Wytyczne NICE 2019 odwołują się do oceny technologii z 2017 roku

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
Leczenie ratunkowe lub w przypadku oporności na dotychczasowe leczenie			
GRKK 2021	Cyklosporyna A	Cyklosporynę A zaleca się w leczeniu aktywnej postaci choroby. Jednakże jej stosowanie zaleca się jedynie w wyjątkowych sytuacjach, przy braku skuteczności standardowych metod leczenia lub jako leczenie ratunkowe.	<p>Cyklosporyna A 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> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie zapalenie rogówki u dorosłych chorych z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez <p><u>Poziom odpłatności:</u> 30%</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
	Takrolimus	Takrolimus zaleca się w leczeniu aktywnej postaci choroby. Jednakże jego stosowanie zaleca się jedynie w wyjątkowych sytuacjach, przy braku skuteczności standardowych metod leczenia lub jako leczenie ratunkowe.	<p>Takrolimus Finansowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku; • wskazania pozarejestrycyjne (stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę) <p>Poziom odpłatności: ryczałt Lek nie jest finansowany w leczeniu ChLC.</p>
BSG 2019	Afereza granulocytowo-monocytowa	U chorych z aktywną postacią ChLC nie wykazano skuteczności aferezy leukocytowej i nie należy jej stosować (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność:100%).	Brak finansowania we wskazaniu

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁸
	Terapia	Populacja	
GRKK/PTG 2021	Leczenie chirurgiczne	<p>Leczenie chirurgiczne powinno się rozważyć na każdym etapie leczenia ChLC. Zaleca się rozważenie interwencji chirurgicznej w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe.</p> <p>Należy rozważyć zabieg chirurgiczny u chorych, u których wystąpiły powikłania (ropnie, przetoki, zwężenia).</p> <p>Interwencje chirurgiczne należy przeprowadzać jedynie w specjalistycznych ośrodkach doświadczonych w leczeniu ChLC.</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>
BSG 2019		<p>Przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego należy rozważyć u chorych z ChLC w postaci krętniczo-okrężniczej ze steroidozależnością, którzy stosują leki biologiczne, zwłaszcza w przypadku leczenia za pomocą trzech leków podczas immunosupresji. U takich chorych istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poziom zgodności 97,8%).</p>	
		<p>Chorych z zaostrzeniem choroby w obrębie jelita cienkiego należy poddać konsultacji lekarskiej, w tym także chirurgicznej w celu zoptymalizowania terapii i zaplanowania resekcji lub zabiegu w postaci plastyki miejsc zwężenia jelita (tzw. strikturoplastyka) (zgodność: 100%).</p> <p>U chorych z ChLC ze zwężeniami jelita cienkiego krótszymi niż 10 cm rekomenduje się strikturoplastykę jako alternatywę dla resekcji, jeśli są ograniczenia wykonania resekcji lub istnieje potrzeba zachowania długości jelita. Leczenie dłuższych zwężeń wykonuje się za pomocą niestandardowej strikturoplastyki (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów, zgodność: 97,3%).</p> <p>W przypadku licznych zwężeń w odcinku jelita cienkiego rekomenduje się wykonanie resekcji zamiast licznych zabiegów strikturoplastyki (zgodność: 100%).</p> <p>W przypadku wystąpienia powikłania w postaci ropni w jamie brzusznej konieczne może być wykonanie drenażu chirurgicznego, przy czym zaleca się unikanie przeprowadzenia natychmiastowej resekcji (bardzo słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 91,9%).</p> <p>W przypadku istnienia przetok jelitowo-pochwowych należy kontrolować stan zapalny oraz przeprowadzić resekcję chirurgiczną (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 100%).</p> <p>W celu uzyskania kontroli objawów w przypadku dużych przetok zazwyczaj należy przeprowadzić zabieg chirurgiczny (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 100%).</p>	

3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce praktykę kliniczną leczenia ChLC w znacznym stopniu definiują zapisy obowiązującego Programu lekowego B.32: *Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)*, w ramach którego finansowane są wedolizumab, ustekinumab, infliksymab i adalimumab.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia wedolizumabem, ustekinumabem, infliksymabem i adalimumabem, doprogramu lekowego B.32. mogą zostać włączeni chorzy z rozpoznaną ciężką i czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków. W ramach programu leczenie choroby realizowane jest u dzieci w wieku od 6. roku życia oraz u dorosłych chorych. Poniżej przedstawiono opis głównych warunków kwalifikacji do programu dla dorosłych chorych.

Kryteria włączenia do Programu lekowego obejmują w przypadku infliksymabu i adalimumabu pkt. 1 i 2 lub 1 i 3, ustekinumabu pkt. 1, 2 i 4, a w przypadku wedolizumabu pkt. 1 i 2:

- 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 chorych 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 okołodbytnicznych, 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.

Do *Programu lekowego* kwalifikowania są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem, adalimumabem, wedolizumabem lub ustekinumabem a ich dotychczasowe

leczenie infliksymabem, adalimumabem, wedolizumabem lub ustekinumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub dostępu do terapii ratunkowej pod warunkiem, że:

- przed rozpoczęciem terapii chorzy spełniali kryteria włączenia do *Programu lekowego*,
- nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w Programie,
- nie zachodzą okoliczności sugerujące zakończenie leczenia, gdy kończy się udział chorego w Programie;

Określenie czasu leczenia w ramach indukcji oraz terapii podtrzymującej:

- 1) terapia indukcyjna – 6 tygodni (INF), 8 tygodni (UST), 12 tygodni (ADA), 10 tygodni (WED);
- 2) leczenie podtrzymujące powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie¹³. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę CDAI.

Dawkowanie ww. leków odbywa się zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Kryteria zakończenia leczenia w programie obejmują spełnienie przynajmniej jednego z trzech kryteriów, w tym:

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

W przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku dopuszczonego w omawianym programie lekowym, po spełnieniu kryteriów programu, o ile nie został on zastosowany wcześniej – nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.

¹³ w przypadku ADA również do momentu stwierdzenia konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą

W przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.

W przypadku wystąpienia u chorego kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem, wedolizumabem lub ustekinumabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.

W aktualnym *Programie lekowym* ciężka postać choroby definiowana jest wynikiem w skali CDAI wynoszącym >300 punktów.

Odpowiedź kliniczna w aktualnym *Programie lekowym* definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej.

3.8.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Choroba Leśniowskiego-Crohna ma charakter postępujący i wyniszczający, co znacznie obniża jakość życia chorego, wpływając zarówno na funkcjonowanie fizyczne, jak i psychiczne. Chorzy na co dzień mierzą się z licznymi objawami żołądkowo-jelitowymi, w tym częstymi wypróżnieniami, parciem nagłym oraz związaną z tym koniecznością zapewnienia dostępu do toalety. Częste nocne wypróżnienia wpływają na ilość snu, prowadząc do spadku energii i przewlekłego zmęczenia. Towarzyszący chorobie stan zapalny o nieznannej etiologii może prowadzić do postępującego uszkodzenia i niesprawności jelit oraz wystąpienia związanych z nimi powikłań. Występujące objawy zmuszają chorych do ograniczenia udziału w życiu społecznym, rezygnacji z uprawiania sportu, spotkań towarzyskich oraz absencji w pracy. Chorzy zmuszeni do pozostania w domu czują samotność i odizolowanie od reszty społeczeństwa, co w znaczący sposób może wpływać także na ich relacje z bliskimi. Dla chorych kluczowym celem terapii jest możliwość prowadzenia aktywnego życia społecznego nieograniczonego przez objawy choroby, stąd jakość życia jest istotnym punktem końcowym w leczeniu NChZJ [Reves 2021, Schoefs 2022].

ChLC jest rozpoznawane głównie u osób młodych, a chorzy wymagają długoterminowej specjalistycznej opieki oraz przewlekłego leczenia. Ponadto u chorych nierzadko wymagana jest konieczność licznych hospitalizacji oraz interwencji chirurgicznych. Pomimo

wprowadzenia nowych skutecznych leków i strategii terapeutycznych, wciąż istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb dotyczących leczenia chorych z ChLC [Reves 2021].

Chorzy podkreślają, że rozpoczynając nowe leczenie nie mają pewności co do czasu oczekiwania na pierwsze jego efekty oraz okresu utrzymywania skuteczności zastosowanej terapii. Ze względu na często występujący brak odpowiedzi na stosowane leczenie chorzy zmuszeni są do częstych zmian terapii, a niekorzystne objawy towarzyszące fazie indukcji remisji oraz jej długi czas trwania nasilają frustrację i zniechęcają do leczenia. Należy podkreślić, że w przypadku niepowodzenia pierwszej terapii biologicznej zazwyczaj odpowiedź na drugą terapię jest gorsza. W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba leczenia wprowadzenia skuteczniejszych i bardziej precyzyjnych terapii biologicznych oraz przeanalizowanie danych dotyczących już stosowanych terapii pod względem kolejności włączania leków, momentu rozpoczęcia leczenia, dawkowania oraz kryteriów zakończenia lub zmiany leczenia. Chorzy wskazują, że ważnym czynnikiem przy wyborze leczenia jest szybka odpowiedź kliniczna [Reves 2021, Schoefs 2022].

W związku z tym, że pomimo początkowej odpowiedzi na obecnie refundowane leczenie, traci tą odpowiedź, lub przestaje tolerować daną terapię oraz przy uwzględnieniu przewlekłego charakteru ChLC uwagę zwraca zapewnienie chorym możliwości stosowania kilku leków innowacyjnych, w tym leków o różnym mechanizmie działania. Jest to istotne również dlatego, że jednym z celów leczenia chorób klasyfikowanych jako NChZJ, w tym ChLC, jest poprawa jakości życia. Obecnie dostępne terapie nie zniwelowały jednak obciążeń wynikających z upośledzonej czynności jelit i istotnych powikłań, z którymi muszą zmagać się chorzy [Elhag 2022, Gonciarz 2017, Panaccione 2023, Reves 2021]. Dodatkowo warto przy tym zauważyć, że skuteczne leczenie zarówno w fazie indukcji, jak i remisji obniżyłoby koszty wynikające z utraty produktywności o 42% wśród chorych z ChLC w wieku produkcyjnym [Rydzewska 2016].

W ostatnich latach celem leczenia chorób zapalnych jelit jest uniknięcie operacji jamy brzusznej lub kolektomii. Zabieg operacyjny jest dużym obciążeniem psychicznym dla chorych, którzy obawiają się braku jego skuteczności, możliwych reoperacji oraz konieczności wyłonienia stomii [Schoefs 2022].

Kolejnym problemem chorych z ChLC jest brak zadowalającej skuteczności leczenia przetok okołoodbytniczych. Przetoki mają charakter nawracający, a proces ich gojenia trwa długo. Należy też podkreślić, że mimo zastosowania dostępnych terapii, wskaźnik wygojenia ran nie

przekracza 50%. Dlatego też istnieje potrzeba wprowadzenia nowych, skutecznych leków celowanych na zmiany okołoodbytnicze w ChLC [Reves 2021].

Przewlekły stan zapalny w NChZJ prowadzi do mniejszej skuteczności leczenia, w związku z czym obecna praktyka zaleca możliwie jak najszybsze rozpoczęcie leczenia bardziej zaawansowaną terapią, w tym leczeniem biologicznym, gdyż działanie takie może zapobiec postępowi choroby i wystąpieniu powikłań. Istotne jest indywidualne podejście do każdego chorego i dobór odpowiednio dobranej terapii mającej szansę na osiągnięcie u niego jak najkorzystniejszych wyników klinicznych [Reves 2021]. Wybór odpowiedniego leczenia ChLC uzależnione jest od wielu czynników, obejmujących zarówno parametry oceniające stan kliniczny chorego, takie jak umiejscowienie i nasilenie stanu zapalnego, jak i obecność chorób współistniejących, występowanie objawów pozajelitowych, wiek chorego, uprzednio stosowane terapie oraz obecność czynników ryzyka pojawienia się powikłań choroby. Podkreśla się również znaczenie oceny chorego dotyczącej zarówno leczenia, jak i samego schorzenia, jako na istotny aspekt determinujący przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [Sulz 2020].

Obecnie dostępne leki w ramach *Programu Lekowego B.32* mają formę dożylną lub podskórną. Podanie leku w postaci infuzji dożylniej musi być odpowiednio monitorowane w specjalistycznych ośrodkach ochrony zdrowia w celu zapewnienia specjalistycznej opieki w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Wymusza to częste wizyty chorego w szpitalu, obciąża go logistyczne oraz przyczynia się do absencji w pracy. Tymczasem wskazuje się, że to leczenie doustne, którą to formę stosuje się w przypadku upadacytynibu, stanowi najbardziej preferowaną drogę podania leków. Zaletą ww. terapii jest m.in. nieinwazyjność, opłacalność kosztowa oraz wygoda podania leku [Alqahtani 2021].

Należy podkreślić, że upadacytynib jest zarówno pierwszym i jedynym zarejestrowanym lekiem o doustnej drodze podania, jak i pierwszym i jedynym inhibitorem JAK wskazanym w leczeniu ChLC [Barrie 2023, FDA 2023]. Produkt leczniczy Rinvoq® charakteryzuje się więc innowacyjnym względem leków finansowanych w ramach Programu lekowego B.32. mechanizmem działania. Upadacytynib, który jest wysoce selektywnym inhibitorem kinazy JAK1, moduluje sygnalizację kluczowych cytokin prozapalnych, w tym IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 oraz interferonów typu I i III. To właśnie zwłaszcza na małocząsteczkowe leki z grupy inhibitorów JAK wskazuje się jako technologie mogące wyeliminować ograniczenia związane ze stosowaniem obecnie refundowanych leków biologicznych, tj. wolny początek działania i wywoływanie przeciwciał przeciwleukowych [Parigi 2020].

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w ChLC stanowi upadacytytib, odznaczający się potwierdzoną w badaniach klinicznych skutecznością oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ponadto, lek stosowany jest doustnie, co jest wygodną i preferowaną przez chorych drogą podania.

4. Interwencja – upadacytynib

Produkt leczniczy Rinvoq® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.12.2019 roku, natomiast rozszerzenie wskazania rejestracyjnego o leczenie ChLC nastąpiło 24.04.2023 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Rinvoq® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w 3 dawkach:

- 15 mg – Fioletowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie;
- 30 mg – Czerwone, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a30” po jednej stronie.
- 45 mg – Żółte do cętkowanych żółtych, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a45” po jednej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq®

Kod ATC¹⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AA44
Działanie leku	Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów. W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe atopowego zapalenia skóry, takie jak wypryskowe zmiany skórne i świąd. Cytokiny prozapalne (głównie IL-6, IL-7, IL-15 oraz IFN- γ) przekazują sygnały poprzez szlak JAK1 i uczestniczą w patogenezie

¹⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	zapalnych chorób jelit. Hamowanie JAK1 przez upadacytynib moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalnych chorób jelit.
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq® zarejestrowany jest w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego, a także w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalnego zapalenia stawów; • łuszczycowego zapalenia stawów; • spondyloartropatii osiowej, w tym nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; • atopowego zapalenia skóry; • wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u> <u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Dawka indukcyjna: Zalecana dawka indukcyjna UPA wynosi 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej po początkowym 12 tygodniowym leczeniu indukcyjnym, można rozważyć przedłużenie leczenia indukcyjnego o dodatkowe 12 tygodni z zastosowaniem dawki 30 mg raz na dobę. U tych chorych UPA należy odstawić, jeśli nie stwierdzono dowodów korzyści terapeutycznej po 24 tygodniach leczenia. Dawka podtrzymująca: Zalecana dawka podtrzymująca UPA wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka 15 mg jest zalecana u chorych z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego; • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u chorych, u których występuje duże obciążenie chorobami, ale którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę; • należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź. <p>U chorych w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę. U chorych odpowiadających na leczenie UPA dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki. <u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna dawki powyżej 15 mg raz na dobę w terapii podtrzymującej nie są zalecane u chorych w wieku 65 lat i starszych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności upadacytynibu u chorych w wieku 75 lat i starszych.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach Programu lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”</p>

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rinvoq® w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym ze względu na ryzyko immunosupresyjnego działania addytywnego.</p> <p>Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem; • którzy byli narażeni na gruźlicę; • z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie; • którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub • ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń. <p>Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.</p> <p>W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy chorych.</p> <p>W trakcie i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Dzieciom i młodzieży płci żeńskiej oraz ich opiekunom należy udzielić informacji o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.</p> <p>Nie należy stosować upadacytynibu w czasie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia upadacytynibem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeśli w trakcie leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy udzielić informacji o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest oznaczony symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Rinvoq® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Rinvoq®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p>

	<p>W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia (ICD-10: J06).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest obecnie finansowany w ramach następujących Programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08); • B.35 „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3); • B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45); • B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20). <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq®, Obwieszczenie MZ [ChPL Rinvoq, Obwieszczenie MZ]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq® (upadacytynib)¹⁵ 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://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS¹⁶ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;

¹⁵ nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁶ w ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego

- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- NCPE (irlandzka 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/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W ramach przeszukania wyżej wymienionych stron zagranicznych organizacji nie odnaleziono żadnych dokumentów dotyczących finansowania interwencji badanej u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Na stronie internetowej CADTH odnaleziono natomiast informację, iż trwają prace nad dokumentem dot. refundacji produktu leczniczego Rinvoq® we wnioskowanym wskazaniu [CADTH 2023]. Natomiast na stronie NCPE wskazano, iż po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu (ang. *rapid review*), niestanowiącego analizy HTA, nie zaleca się aby UPA na podstawie przedłożonej dokumentacji był rozważany jako opcja do refundacji [NCPE 2023].

W ramach analizy poszukiwano także rekomendacji¹⁷ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Rinvoq® w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania upadacytynibu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB

¹⁷ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z 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.

Wytyczne kliniczne wydane przez instytucje zagraniczne oraz polską organizację wskazują, że u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, definiowanego jako uzyskanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji stosowanego leczenia, stosowanymi opcjami terapeutycznymi jest leczenie z udziałem leków biologicznych takich jak inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab), ustekinumab oraz wedolizumab.

Powyższe metody terapeutyczne zalecane są w celu indukcji remisji oraz podtrzymania remisji choroby. **Należy zaznaczyć, że w momencie wydania wytycznych upadacytynib nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu ChLC, dlatego nie został uwzględniony w zaleceniach dotyczących leczenia.** Biorąc pod uwagę, że w Programie lekowym B.32. dotychczas nie został objęty refundacją żaden inhibitor JAK, wprowadzenie UPA istotnie zwiększy możliwości terapeutyczne chorych z ChLC.

Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu lekowego B.32. (*Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)*), w ramach którego finansowane są leki: infliksymab, adalimumab, ustekinumab i wedolizumab. Do leczenia w niniejszym Programie lekowym kwalifikują się chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF-alfa, lub

przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia, a także chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytnicznych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby, chorzy z udokumentowanym brakiem odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa lub z występowaniem przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia oraz chorzy wymagający kontynuacji leczenia INF, ADA, WED lub UST a ich dotychczasowe leczenie INF, ADA, WED lub UST było finansowane w ramach hospitalizacji według JGP lub dostępu do terapii ratunkowej pod warunkiem, że:

- przed rozpoczęciem terapii chorzy spełniali kryteria włączenia do *Programu lekowego*,
- nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w Programie,
- nie zachodzą okoliczności sugerujące zakończenie leczenia, gdy kończy się udział chorego w Programie;

W ramach *Programu lekowego B.32.* w przypadku braku odpowiedzi, nietolerancji rozpoczętego leczenia lub wystąpieniu działań niepożądanych dozwolona jest zmiana leku na inny dopuszczony w *Programie lekowym*.

Populację docelową w niniejszym wniosku odzwierciedla grupa chorych zaklasyfikowanych do leczenia w ramach obowiązującego *Programu lekowego B.32.*

Uwzględniając powyższe informacje, stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla UPA we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.32:

- **infliksymab;**
- **adalimumab;**
- **wedolizumab;**
- **ustekinumab.**

5.1. Wybrane komparatory

Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiołka

zawiera 300 mg wedolizumabu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg. WED. Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest również w postaci:

- 108 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml;
- 108 mg roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 108 mg wedolizumabu w 0,68 ml.

Produkt leczniczy Remsima® dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają biały proszek do sporządzania koncentratu do infuzji. Każda fiołka zawiera 100 mg infliksymabu. Po wykonaniu rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Produkt leczniczy Stelara® dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiołka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu. Stężenie roztworu stanowi 5 mg/ml.

Produkt leczniczy Amgevita® (przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór) dostępny jest w postaci:

- 20 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml roztworu. Stężenie roztworu stanowi 50 mg/ml;
- 40 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml roztworu. Stężenie roztworu stanowi 50 mg/ml;
- 40 mg roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 40 mg wedolizumabu w 0,8 ml roztworu. Stężenie roztworu stanowi 50 mg/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 9.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Infliksymab [ChPL Remsima®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), Kod ATC: L04AB02</p>	<p>10.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.</p>	<p>Infliksymab to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne. Z dużym powinowactwem wiąże się on zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa). Natomiast nie ma możliwości wiązania się z limfotoksyną α.</p>	<p>Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych chorych, którzy nie tolerują lub nie odpowiedzieli na leczenie standardowe (kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi) lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia oraz w leczeniu czynnej postaci ChLC z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</p>	<p>Dawkowanie w przypadku ChLC: <u>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać ChLC: 5 mg/kg m.c. stosowane w infuzji dożylniej.</u> Następnie po okresie 2 tyg. od pierwszego podania dodatkowo 5 mg/kg m.c. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. U chorych odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tyg. lub • ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc., jeśli objawy choroby wystąpią ponownie. <p>Postać czynna ChLC z przetokami: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po podaniu 3</p>	<p>Infliksymab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50). Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>dawek, nie należy kontynuować leczenia infliksymabem.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. lub • ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. <p>Sposób podania infuzja dożylna trwająca 2 godziny.</p> <p>Należy obserwować wszystkich chorych, którym podano infliksymab przez co najmniej 1-2 godziny po infuzji.</p> <p>Chorzy przed leczeniem mogą otrzymać między innymi lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol. W celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości można zmniejszyć szybkość infuzji.</p> <p>U niektórych dorosłych chorych, którzy tolerowali przynajmniej 3 początkowe 2-godzinne wlewy infliksymabu (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, możliwe jest uwzględnienie podania</p>	

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Wedolizumab [ChPL Entyvio®] Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AA33</p>	<p>22.05.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharma A/S</p>	<p>Wedolizumab jest biologicznym produktem immunosupresyjnym selektywnym wobec jelit. To humanizowane przeciwciało monoklonalne wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego. W ten sposób wywołują one stan zapalny charakterystyczny dla ChLC. Natomiast, wedolizumab, wiąże się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do MAdCAM-1 (ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>) i w ten sposób zapobiega przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci wychwytywanych w jelitach przez śródbłonek naczyń, w</p>	<p>Produkt leczniczy Entyvio® jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu dorosłych chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa).</p>	<p>kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina.</p> <p>Dawkowanie w przypadku ChLC: Zaleca się schemat leczenia obejmujący wedolizumab w dawce 300 mg, podawany w infuzji dożyłnej w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tyg.</p> <p>W przypadku chorych bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu w tygodniu 10. U chorych reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej w czasie 14 tygodni, należy przerwać leczenie. U części chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.</p> <p>U chorych, którzy zareagowali na leczenie można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p> <p>Sposób podania Produkt leczniczy Entyvio® 300 mg należy podawać w infuzji dożyłnej trwającej 30 minut. Pierwszym etapem powinno być rozpuszczenie, a następnie rozcieńczenie produktu.</p>	<p>Wedolizumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50). Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>rezultacie łagodząc stan zapalny jelit.</p>		<p>Chorych należy monitorować w trakcie, a także po zakończeniu infuzji. Produkt leczniczy Entyvio® roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego, w ramach leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, w dawce 108 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tyg. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tyg..</p>	
<p>Ustekinumab [ChPL Stelara®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin Kod ATC: L04AC05</p>	<p>16.01.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV</p>	<p>Ustekinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wiążące się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Dzięki wiązaniu się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać działanie kliniczne w leczeniu ChLC. Mechanizm ten polega na przerwaniu szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tej choroby.</p>	<p>Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych standardowych terapii lub terapii inhibitorem TNF-alfa, lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.</p>	<p>Dawkowanie w przypadku ChLC: Terapię ustekinumabem należy rozpocząć od podania pojedynczej dożylnej dawki dostosowanej do masy ciała chorego. Roztwór do infuzji przygotowuje się stosując odpowiednią liczbę fiolek (jedna fiołka Stelara® 130 mg) w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≤55 kg: zalecana dawka to 260 mg, czyli 2 fiołki; • masa ciała >55 kg do ≤85 kg: zalecana dawka to 390 mg, czyli 3 fiołki; • masa ciała >85 kg: zalecana dawka to 520 mg, czyli 4 fiołki. 	<p>Ustekinumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50). Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>W przypadku ChLC leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym CRP i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężeń stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.</p>		<p>Pierwszą dawkę drogą podskórną należy podać w 8 tyg. po zastosowaniu dawki dożylnnej. Sposób podania Ustekinumab należy stosować wyłącznie drogą podania dożylnego. Zalecane jest podawanie go przez co najmniej 1 godzinę.</p>	

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Adalimumab [ChPL Amgevita®] Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB04</p>	<p>22.03.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V.</p>	<p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).</p>	<p>Produkt leczniczy Amgevita® jest wskazany m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.</p>	<p>Dawkowanie w przypadku ChLC: Zalecany schemat dawkowania produktu Amgevita® w okresie indukcji u dorosłych chorych z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tyg. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia 40 mg w czasie jednej doby lub 2 wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez 2 kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tyg. (2 wstrzyknięcia 40 mg w czasie jednej doby). Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli chory przerwał stosowanie produktu Amgevita® a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Amgevita®. Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej. U chorych, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Amgevita® 40 mg co drugi tydzień może być korzystne</p>	<p>Adalimumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50). Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg produktu Amgevita® co drugi tydzień. U chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tyg. może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tyg. włącznie. U chorego nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia. Sposób podawania Produkt Amgevita® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.</p>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

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).

Celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest kontrola stanu zapalnego i zmniejszenie stopnia nasilenia objawów. Jako cel terapii wskazuje się także wygojenie błony śluzowej jelita. Ustąpienie owrzodzeń jelitowych i wystąpienie remisji endoskopowej wiąże się z osiągnięciem wymiernych korzyści klinicznych, w tym z większym odsetkiem chorych osiągających remisję kliniczną, mniejszą liczbą hospitalizacji i mniejszą liczbą operacji wykonywanych w obrębie jamy brzusznej. Wskazuje się, że osiągnięcie wygojenia błony śluzowej może być trudniejsze do osiągnięcia niż uzyskanie wyłącznie poprawy stopnia nasilenia objawów [EMA 2023].

Po uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższych rozdziałach, w szczególności w podrozdziale dotyczącym objawów choroby (podrozdział 3.6), a także na podstawie analizy *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq®*, zasadnym wydaje się rozpatrywanie w dalszych częściach analizy m.in. takich efektów zdrowotnych jak:

- remisja kliniczna;
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź endoskopowa;

- aktywność choroby (redukcja objawów pozajelitowych);
- częstość występowania hospitalizacji;
- wygojenie błony śluzowej;
- jakość życia;
- 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 częstości występowania remisji) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami 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.

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

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

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 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* [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 umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Rinvog®, 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>Produkt leczniczy Rinvog® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.</p> <p>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</p> <p>Komentarz: w przypadku nie odnalezienia badań dla populacji docelowej włączane będą badania dla szerszej populacji chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem ChLC (chorzy z wynikiem w skali CDAI >220 pkt.).</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. choroby uprzednio nieleczeni, dzieci</p>
Interwencja	<p>Upadacytynib zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvog®</i>.</p> <p>Dawkowanie: Zalecana dawka indukcyjna UPA wynosi 45 mg QD przez 12 tygodni. Zalecana dawka podtrzymująca UPA wynosi 15 mg lub 30 mg QD, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego.</p> <p>Sposób podawania: Produkt leczniczy Rinvog® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory¹⁸	<p>Leki biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • infliksymab; • wedolizumab; • ustekinumab. <p>Dawkowanie zgodnie z programem lekowym <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</i> – załącznik B.32.</p>	<p>Niezgodny z założonymi.</p>

¹⁸ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
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; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; • wygojenie błony śluzowej; • odpowiedź na leczenie; • ocena aktywności choroby; • częstość występowania hospitalizacji z powodu ChLC; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Ocena indukcji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Komentarz (1): Do analizy włączano badania obserwacyjne wówczas, gdy brało w nich udział powyżej 50 chorych.	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁹)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile 1) dotyczyły badań randomizowanych dotyczących UPA w analizowanej populacji. 2) zawierały wyniki dla dłuższych okresów obserwacji niż w badaniach włączonych w publikacjach pełnotekstowych. Komentarz (2): Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej wykazało brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji opublikowanych w pełnym tekście. W związku z powyższym rozważano włączenie abstraktów konferencyjnych, których badaną interwencją stanowiło UPA.	Niezgodne z założeniami.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.

¹⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
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; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; • wygojenie błony śluzowej; • odpowiedź na leczenie; • ocena aktywności choroby; • częstość występowania hospitalizacji z powodu ChLC; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 11.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 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.

8. Załączniki

8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

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 CJSG 2013:

Poziomy rekomendacji:

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

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

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

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja wiedeńska i montrealaska choroby Leśniowskiego-Crohna.....	14
Tabela 2. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI.....	21
Tabela 3. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB	22
Tabela 4. Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB	23
Tabela 5. Obraz kliniczny w chorobie Leśniowskiego-Crohna w zależności od lokalizacji zmian	25
Tabela 6. Charakterystyka kwestionariuszy służących do oceny jakości życia chorych z ChLC.....	29
Tabela 7. 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	40
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq®	72
Tabela 10. Charakterystyka komparatorów	80
Tabela 11. Schemat PICOS.....	90
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Alqahtani 2021	Alqahtani M.S., Kazi M., Alsenaidy M.A., Ahmad M.Z., <i>Advances in Oral Drug Delivery</i> . <i>Front Pharmacol.</i> 2021 Feb, 12:618411
Andrzejewska 2009	Andrzejewska J., Talarska D., Michalak M., Linke K., Jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodzącym zapaleniem jelita grubego. <i>Analiza porównawcza</i> , <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2009, 4 (5): 251-255
AWA Entyvio® 2021	Analiza weryfikacyjna Agencji https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/151/AWA/151_AWA_OT.4231.51.2021_Entyvio_LCh_REOPTR.pdf (data dostępu: 28.02.2023 r.)
Barrie 2023	Barrie R., Treatment options for Crohn's disease expand after Rinvog approval https://www.pharmaceutical-technology.com/news/treatment-options-for-crohns-disease-expand-after-rinvog-approval/ , <i>Pharmaceutical-technology</i> 2023 (data dostępu: 20.06.2023 r.)
Bartnik 2007	Bartnik W., Wytuczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2007, 2 (5)
Baumgart 2007	Baumgart D, C., Sandborn W. J., Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies, <i>Lancet</i> 2007, 369: 1641-1657
Bąk 2015	Bąk E., Soszka A., Stelmazuk 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., Becketl 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 Rinvog®	Rinvog® (upadacytytib) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2023
ChPL Amgevita®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.03.2023 r.)
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 16.01.2023 r.)
ChPL Remsima®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remxima-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 03.03.2023 r.)
ChPL Rinvog®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvog®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvog-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 09.05.2023 r.)
ChPL Stelara®	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 16.01.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Ciećko 2017	Ciećko W., Bandurska E., Zarzeczna-Baran M., Siemińska A., <i>Analiza jakości życia pacjentów w zaawansowanej fazie chorób przewlekłych</i> , Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017, 11 (2): 84–90
ECCO 2018	European Crohn's and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2018: 17-31
Elhag 2022	Elhag D. A., Kumar M., Saadaoui M. i in., Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2022, 23(13), 6966.
EMA 2023	European Medicines Agency, Assessment report Rinvoq®, EMA/113995/2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 24.04.2023 r.)
FDA 2023	Food and Drug Administration, https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-oral-treatment-moderately-severely-active-crohns-disease (data dostępu: 20.06.2023 r.)
Fedak 2010	Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne, <i>Przegląd Lekarski</i> 2010, 67 (1)
Ferrante 2013	Ferrante M., Colombel J. F., Sandborn W. J. i in., Validation of Endoscopic Activity Scores in Patients With Crohn's Disease Based on a Post Hoc Analysis of Data From SONIC, <i>Gastroenterology</i> 2013; 145:978–986
Ghazi 2019	Ghazi L. J., <i>Crohn Disease</i> , Medscape 2023, 1-12
Gonciarz 2017	30.31. Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczyk A., i in., Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego, <i>Lekarz POZ</i> 2017, 1-11
Hanauer 2006	Hanauer S. B., Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities, <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
Hebзда 2011	Hebзда A., Szczebłowska 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
Kamińska 2009	Kamińska B., Landowski P., Rola wybranych czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit, <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2009, 3(1): 42–48
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 10.01.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Knott 2017	Knott R.J., Black N., Hollingsworth B., Lorgelly P.K., <i>Response-Scale Heterogeneity in the EQ-5D</i> , Health Econ. 2017, 26(3): 387-394
Knutson 2003	Knutson D., Greenberg G., Cronau H., <i>Management of Crohn's Disease - A Practical Approach</i> , American Family Physician 2003, 68 (4): 707-714
Koblańska 2018	Koblańska M., Kiedy wyzwaniem jest codzienność, czyli ile kosztuje Crohn?, https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Kiedy-wyzwaniem-jest-codziennosc-czyli-ile-kosztuje-Crohn-,31686.html (data dostępu: 13.01.2023 r.)
Kosińska 2006	Kosińska B., <i>Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń</i> , Nowiny Lekarskie 2006, 75 (4): 382-388
Łodyga 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M., i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257–296
Mierzwa 2007	Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., <i>Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne</i> , Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2 (1): 22-26
Molodecky 2012	Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M. i in., Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review, Gastroenterology 2012, 142: 46-54
NICE 2019	NICE, Crohn's disease: management, Clinical guideline, Published: 3 May 2019
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
Parigi 2020	Parigi T.L., D'Amico F., Danese S., Upadacitinib for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Treatment: Hitting the Selective JAKpot, Gastroenterology 2021, 160 (5): 1472-1474
Panaccione 2023	Panaccione R., Lee W-J., Clark R., Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review, Adv Ther 2023
Reilly 2008	Reilly M.C., Gerlier L., Brabant Y., Brown M., Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease, Clin Ther. 2008 Feb, 30(2): 393-404
Reves 2021	Revés J., Ungaro R.C., Torres J., <i>Unmet needs in inflammatory bowel disease</i> , Curr Res Pharmacol Drug Discov 2021, 2:100070
Rosenbach 2010	Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., <i>Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease</i> , Digestive Diseases and Sciences 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., Raport Epidemiologiczno-Społeczny/Nieswoiste zapalne choroby jelit – przeciwnik rosnący w siłę, 2016

Referencja	Opis bibliograficzny
Sandborn 2002	Sandborn W., Feagan B., Hanauer S. i in., A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease, <i>Gastroenterology</i> 2002, 122: 512-530
Schoefs 2022	Schoefs E., Vermeire S., Ferrante M. i in., What are the unmet needs and most relevant treatment outcomes according to patients with inflammatory bowel disease? A qualitative patient preference study, <i>J Crohns Colitis</i> 2022, XX: 1–10
Sulz 2020	Sulz M.C., Burri E., Michetti P. i in., Treatment Algorithms for Crohn's Disease, <i>Digestion</i> 2020; Suppl 1:43-57
Swora 2012	Swora E., Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2012, http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf (data dostępu: 10.01.2023 r.)
Szczeklik 2022	Szczeklik A., <i>Choroba Leśniowskiego i Crohna</i> , w: <i>Interna Szczeklika 2022</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2022, 1100-1105
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., 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</i> 2010, 4: 7-27
Walters 2011	Walters T., Steinhart A., Bernstein C. i in., Validating crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence, <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2011, 17: 1547-1556
Zagórowicz 2022	Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P. i in., Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Poland 2009-2020: nationwide data, In <i>JOURNAL OF CROHNS & COLITIS</i> (Vol. 16, pp. 1583-1584). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS 2022.
Zatorski 2015	Zatorski H., Sałaga M, Zielińska M., Fichna J., Czynniki genetyczne w patogenezie, przebiegu i leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit*, <i>Postepy Hig Med Dosw</i> 2015; 69: 335-344
Żurawski 2009	Żurawski J., Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna, <i>Nowiny Lekarskie</i> 2009, 78(1): 55-59
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AGA 2021	Feuerstein J.D., Ho E.Y., Shmidt E. i in., 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</i> . 2021; 160(7):2496-2508
BSG 2019	BSG, British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, <i>Gut</i> 2019, 68: s1-s106
CADTH 2023	CADTH, https://www.cadth.ca/upadacitinib-4 , (data dostępu: 12.05.2023 r.)
CAG 2019	CAG, Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2019, 17:1680-1713

Referencja	Opis bibliograficzny
ECCO 2020	ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22
EGHS 2020	Alkhatry M., Al-Rifai A., Annese V. i in., First United Arab Emirates consensus on diagnosis and management of inflammatory bowel diseases: A 2020 Delphi consensus, World J Gastroenterol. 2020; 26(43):6710-6769.
FNC 2021	Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. i in., 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. Dig Liver Dis. 2021; 53(1):35-43
GRKK 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M., i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257–296
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
NCPE 2023	NPCE, https://www.ncpe.ie/upadacitinib-rinvoq-hta-id-23013/ (data dostępu: 12.05.2023 r.)
NHS 2022	Jafferbhoy H., Mathew A., Wilson D., NHS Clinical Guideline, Inflammatory Bowel Disease: Use of Biological Agents and Small Molecules in Adult Patients, NHS 2022
NICE 2019	NICE, Crohn's disease: management, Clinical guideline, Published: 3 May 2019
Yamamoto-Furusko 2021	Yamamoto-Furusko 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> . Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2021; 86(1):70-85