

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Xeljanz<sup>®</sup> (tofacytynib)

w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

---

## Wykonawca

---

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 21 grudnia 2018 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51) .....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	16
2.3.1 Skale oceny aktywności klinicznej choroby .....	18
2.3.1.1 Skala Truelove’a i Wittsa.....	19
2.3.1.2 Skala Schroedera (skala Mayo) .....	19
2.3.1.3 Skala PUCAI.....	20
2.3.1.4 Skala Sutherlanda .....	21
2.3.1.5 Skala Rachmilewitz .....	22
2.3.1.6 Skala Lichtigera .....	23
2.3.1.7 Skala Seo.....	24
2.3.1.8 Klasyfikacja montreańska.....	24
2.4 Rozpoznanie .....	25
2.5 Rokowanie .....	26
2.6 Epidemiologia .....	27
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	28
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	33
2.9 Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego .....	33
2.9.1 Wytyczne kliniczne .....	37
2.9.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	38
2.9.1.1.1 Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.....	38
2.9.1.1.2 Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego.....	40
2.9.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	41

2.9.1.2.1	European Crohn's and Colitis Organisation .....	41
2.9.1.2.2	National Institute for Health and Care Excellence .....	44
2.9.1.2.3	Japanese Society of Gastroenterology.....	46
2.9.1.2.4	American Gastroenterology Association .....	47
2.9.1.2.5	World Gastroenterology Organization.....	49
2.9.1.2.6	New Zealand Society of Gastroenterology .....	49
2.9.1.2.7	Konsensus ekspertów kanadyjskich .....	51
2.9.1.2.8	Konsensus ekspertów francuskich .....	53
2.9.1.2.9	Konsensus ekspertów hiszpańskich .....	56
2.9.1.2.10	Konsensus ekspertów brazylijskich .....	58
2.9.1.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	59
2.10	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	61
3	Wybór populacji docelowej.....	62
4	Liczebność populacji docelowej .....	63
5	Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib).....	65
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	65
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	76
6	Rekomendacji agencji HTA.....	77
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	77
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	77
7	Dobór komparatorów.....	80
8	Dobór punktów końcowych .....	82
9	Zakres analiz.....	85
9.1	Analiza kliniczna.....	85
9.2	Analiza ekonomiczna .....	87
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	87
10	Załączniki.....	89
10.1	Opis komparatora – Entyvio (wedolizumab) .....	89
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	95
10.2	Opis komparatora – Inflectra (infliksymab) .....	96
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	107
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.....	108

---

10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	109
10.5	Wnioskowany program lekowy .....	114
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	121
	Spis tabel.....	122
	Piśmiennictwo .....	124

## Wykaz skrótów

5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6TGN	<i>6-thioguanine nucleotide</i>
AI	skala aktywności (z ang. <i>Activity Index</i> ); inaczej skala Seo
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAI	skala aktywności klinicznej (z ang. <i>Clinical Activity Index</i> ); inaczej skala Rachmilewitz
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i> )
DAI	skala aktywności choroby (z ang. <i>Disease Activity index</i> ); inaczej skala Schroedera lub skala Mayo
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBD PRTI v2	kwestionariusz <i>Inflammatory Bowel Disease Patient Related Treatment Impact Questionnaire</i>
IBDQ	kwestionariusz <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IL	interleukina
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OB	odczyn Biernackiego
pANCA	przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (z ang. <i>Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PGA	ocena stanu chorego przez lekarza (z ang. <i>Physician's Global Assessment</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ,

---

	<i>Study)</i>
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>Th2</b>	subpopulacja limfocytów T (z ang. <i>T helper cells</i> )
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
<b>UCDAI</b>	skala aktywności WZJG (z ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> ); inaczej skala Sutherlanda
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WZJG</b>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego (z ang. <i>Ulcerative Colitis</i> )
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Xeljanz® (tofacytynib) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach proponowanego programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy oznaczanym kodem K51 wg klasyfikacji ICD-10. Jednostka ta zaliczana jest do grupy nieswoistych zapaleń jelita o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie WZJG biorą udział zarówno czynniki genetyczne i immunologiczne, jak i środowiskowe.

Zapadalność roczna na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest najwyższa w Europie (24,3/100 000 osobo-lat), a w dalszej kolejności w Ameryce Północnej (19,2/100 000 osobo-lat), Australazji (11,2/100 000 osobo-lat), w Azji i na Bliskim Wschodzie (6,3/100 000 osobo-lat). Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat. Na podstawie danych europejskich można oszacować liczbę chorych w Polsce na 50 000 pacjentów.

Rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oparte jest o łączną interpretację ob-

jawów klinicznych oraz wyników badania fizykalnego, badania endoskopowego oraz badań histopatologicznych wycinka błony śluzowej. Przydatne może być także wykonanie badań laboratoryjnych i obrazowych.

Obraz kliniczny choroby nie jest charakterystyczny, a pierwszym i najczęstszym objawem jest biegunka i domieszka krwi i śluzu w kale, a w dalszej kolejności ból, stany podgorączkowe lub gorączka, pogorszenie wydolności fizycznej. Obraz kliniczny może różnić się w zależności od rozległości i lokalizacji zmian. Zasięg zmian zapalnych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego można oceniać zgodnie z klasyfikacją montrealską, w której wyróżnia się zmiany ograniczone do odbytnicy (*ulcerative proctitis*) – 40-50% pacjentów, lewostronne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*left-sided colitis*) – 30-40% chorych oraz rozległe wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*pancolitis*) – 20% chorych. W cięższych przypadkach mogą wystąpić cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa uciskowa bolesność jamy brzusznej. Ponadto mogą wystąpić objawy powikłań jelitowych i/lub pozajelitowych.

W przebiegu naturalnym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty choroby, trwające kilka tygodni do kilku miesięcy, które przedzielone są okresami pełnej remisji. W celu ułatwienia oraz ujednolicenia oceny aktywności klinicznej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów. Należy jednak podkreślić, że żadna ze skal nie została zwalidowana, a jej wybór jest dowolny, w związku z czym zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach klinicznych istnieje duża różnorodność pod względem określania stopnia nasilenia rzutu wrzodziejącego zapalenia



jelita grubego. Jedną z częściej stosowanych skal jest skala Mayo. Rokowanie u chorych na WZJG dotyczące długości życia jest dobre – umieralność jest tylko nieznacznie większa niż w populacji ogólnej.

## Praktyka kliniczna

W ramach leczenia indukującego remisję wśród najczęściej wymienianych leków znajdują się 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna) oraz steroidy stosowane w razie nieskuteczności terapii 5-ASA lub jako leczenie z wyboru. W przypadku pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wymienionych leków nie jest skuteczne (np. występuje steroidooporność) lub istnieją przeciwwskazania do tego typu terapii możliwe jest zastosowanie leków immunosupresyjnych np. cyklosporyny lub takrolimusu i/lub leków biologicznych: anty-TNF $\alpha$  np. infliksymabu czy adalimumab, wedolizumabu lub golimumabu.

W leczeniu podtrzymującym remisję u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG zalecane są 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna), a w dalszej kolejności tiopuryny: merkaptopuryna lub azatiopryna (zwłaszcza u chorych steroidoopornych/steroidozależnych). W przypadkach nietolerancji tiopuryn lub steroidooporności stosuje się leczenie immunosupresyjne: metotreksat, takrolimus, cyklosporynę lub inhibitory TNF $\alpha$ : infliksymab, adalimumab, wedolizumab, golimumab lub tofacytynib. Stosowanie inhibitorów TNF $\alpha$  jest zalecane także u chorych, którzy osiągnęli remisję stosując tego typu leczenie, natomiast wedolizumab może być zastosowany u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$  oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie wedolizumabem.

Obecnie w Polsce dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być objęci leczeniem w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach którego finansowana jest terapia infliksymabem oraz wedolizumabem u pacjentów chorych na ciężką postać WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku  $\geq 18$  r.ż.) lub
- nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- mających przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (MZ 31/10/2018).

Należy zauważyć, że wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba pacjentów w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych pozwalających na szybkie wywołanie i podtrzymanie remisji objawów choroby, ale także o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i drodze podania. Objęcie tofacytynibu finansowaniem w leczeniu WZJG po niepowodzeniu terapii standardowej zapewni chorym alternatywę dla infliksymabu lub wedolizumabu, w tym również w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia biologicznego. Dodatkowo, obok zwiększenia dostępnych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych, należy podkreślić możliwość zastosowania doustnego leczenia, w przeciwieństwie do konieczności podań dożylnych obecnie refundowanych leków biologicznych.

## Dobór populacji docelowej

---

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*ChPL Xeljanz 2018*).

Zapisy w proponowanym programie lekowym uszczegółwiają kwestię ciężkości choroby oraz kryteria braku wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla produktu leczniczego Xeljanz stanowią będą dorośli pacjenci z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku  $\geq 18$  r.ż.), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

Należy zauważyć, że wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce tj. kryteriów stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, dlatego wskazanie jest bardziej szczegółowo zdefiniowane od wskazania określonego w ChPL. Biorąc pod uwagę możliwe

różnice w szczegółowych definicjach kryteriów niepowodzenia wcześniejszego leczenia w badaniach klinicznych oraz konieczność wykonania porównania pośredniego, dopuszczano odstępstwo od tak szczegółowych kryteriów dotyczących niepowodzenia wcześniejszego leczenia, zaznaczając je w opisie raportu i traktując jako ograniczenie.

## Oceniana interwencja

---

Produkt leczniczy Xeljanz zawiera substancję czynną tofacytynib, która blokuje działanie enzymów zwanych kinazami janusowymi. Enzymy te odgrywają ważną rolę w procesie powstawania stanów zapalnych w przebiegu reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Poprzez blokowanie aktywności enzymów tofacytynib wpływa na zmniejszenie stanów zapalnych i innych objawów związanych z tymi schorzeniami.

## Dobór komparatorów

---

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci WZJG. Z uwagi na powyższe komparatorami dla tofacytynibu będą refundowane i rekomendowane interwencje, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj. infliksymab oraz wedolizumab. Dodatkowo w grupie komparatorów należy uwzględnić także placebo, celem poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, a także umożliwi przeprowadzenie porównania pośredniego.

## Zakres analiz

### Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynib) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie, odpowiedź została utracona lub leczenie nie było tolerowane (leczenie konwencjonalne lub leczenie biologiczne). Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P. z ang. *Population*)** – dorośli pacjenci z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu ciężkim z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.
- **Interwencja (I. z ang. *Intervention*):**
  - leczenie indukujące: tofacetynib w dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID]
  - leczenie podtrzymujące: tofacetynib w dawce 5 mg 2 × dziennie [TOF 5 mg BID], tofacetynib w dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID]
- **Komparatory (C. z ang. *Comparison*)** – infliksymab [IFX], wedolizumab [VDZ], placebo [PBO]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*):**
  - **ocena skuteczności:** remisja, remisja kliniczna, remisja endoskopowa, remisja objawów, remisja głęboka, remisja bez GKS, wygojenie śluzówki jelita, zmiana wyniku całkowitego i częściowego skali Mayo, jakość życia (kwestionariusz IBDQ, kwestionariusz SF-36 v2), satysfakcja z leczenia (kwestionariusz IBD PRTI v2), ocena biomarkerów (białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny)
  - **ocena bezpieczeństwa:** częstość, rodzaj i nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych, występowanie zakażeń i infekcji, w tym wymagających hospitalizacji, ryzyko roz-

woju nowotworów, zmiana lipidogramu

- **Rodzaj włączonych badań** (S. z ang. *Study design*) – dla tofacytynibu: RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramiennie i z grupą kontrolną); doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki dla badań oceniających tofacytynib; przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę tofacytynibu bądź kinaz Janusowych lub leków dostępnych stosowanych w leczeniu WZJG, które przedstawiały wyniki dla tofacytynibu; dla komparatorów: badania RCT umożliwiające porównanie pośrednie z tofacytynibem (czyli badania oceniające komparator vs placebo) w odpowiedniej populacji i punktach końcowych zgodnych z prezentowanymi w badaniach dla tofacytynibu

### Analiza ekonomiczna

W pierwszej kolejności, na podstawie wyników analizy klinicznej należy ocenić, czy istnieją dowody (bezpośrednie, lub pochodzące z porównania pośredniego) na istotne różnice w skuteczności porównywanych interwencji. Jeżeli tak, właściwą techniką analityczną będzie przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (tofacytynib) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie

wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOT-MiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Xeljanz w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Xeljanz (tofacytynib) jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Xeljanz w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem tofacytynibu. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym

celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach proponowanego programu lekowego.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51)

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy (*Bartnik 2018*).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego określone jest kodem K51, który znajduje się w podgrupie niezakaźnych zapaleń jelit i zapaleń jelita grubego (K50-K52). W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania wraz z odpowiadającymi kodami ICD-10.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10).

ICD-10	Rozpoznanie
K51.0	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie jelita cienkiego i grubego
K51.1	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie jelita krętego i grubego
K51.2	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie prostnicy
K51.3	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie prostnicy i esicy
K51.4	Rzekoma polipowatość jelita grubego
K51.5	Śluzowe zapalenie prostnicy i okrężnicy
K51.8	Inne wrzodziejące zapalenie jelita grubego
K51.9	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nieokreślone

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zaliczane do grupy nieswoistych zapaleń jelita o niewyjaśnionej etiologii. W jego etiopatogenezie biorą udział zarówno czynniki genetyczne i immunologiczne, jak i środowiskowe (*Bartnik 2018*).

Rodzinne występowanie WZJG, które odnotowywane jest w 6-7% przypadków, świadczy o genetycznym podłożu WZJG. Zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genomie (*Bartnik 2018*).

Wykazano, że flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, a szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Dodatkowo zauważono, że osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG. Dotychczas nie udowodniono wpływu i znaczenia substancji chemicznych i antygenów pokarmowych w etiopatogenezie WZJG (*Bartnik 2018*).

W przebiegu WZJG występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4<sup>+</sup>, co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej. U chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony. Główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13). Ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17 (*Bartnik 2018*).

## 2.3 Obraz kliniczny i przebieg naturalny

**Obraz kliniczny** nie jest charakterystyczny (*Gonciarz 2017*). Pierwszym i najczęstszym objawem jest biegunka oraz domieszka krwi i śluzu w kale (*Bartnik 2018, Gonciarz 2017*), a dalszej kolejności ból, stany podgorączkowe lub gorączka, pogorszenie wydolności fizycznej. Obraz kliniczny może różnić się w zależności od rozległości i lokalizacji zmian. Zasięg zmian zapalnych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego można oceniać zgodnie z klasyfikacją montrealską (*Gonciarz 2017*), opisaną w tabeli poniżej.



Tabela 2. Klasyfikacja montrealaska – zasięg zmian zapalnych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (Gonciarz 2017).

Zasięg zmian	Nazwa	Opis zmian
E1	<i>ulcerative proctitis</i>	zmiany ograniczone do odbytnicy, nieprzekraczające zagięcia esiczo-prostniczego
E2	lewostronne wrzodziejące zapalenie jelita grubego ( <i>left-sided colitis</i> )	zmiany położone dystalnie do zagięcia śledzionowego
E3	rozległe wrzodziejące zapalenie jelita grubego ( <i>pancolitis</i> )	zmiany położone proksymalnie do zagięcia śledzionowego

U około 40-50% chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone jest do odbytnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego (*proctitis ulcerosa*), u 30-40% do odbytnicy i lewej części okrężnicy (*left-side colitis*), a w 20% przypadków stan zapalny obejmuje całą okrężnicę (*pancolitis*) (Gonciarz 2017).

W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20 na dobę. Objawom tym często towarzyszy osłabienie i zmniejszenie masy ciała. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy (*proctitis ulcerosa*) rytm wypróżnień może być prawidłowy (mogą nawet występować zaparcia), a jedynym objawem jest krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (Bartnik 2018).

Stan ogólny większości pacjentów jest dobry. W cięższych przypadkach mogą wystąpić cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa uciskowa bolesność jamy brzusznej. Ponadto, mogą wystąpić objawy powikłań jelitowych i/lub pozajelitowych (Zagórowicz 2013), które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Pozajelitowe manifestacje wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Zagórowicz 2013).

Układ	Powikłanie
wątroba i drogi żółciowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby</li> <li>pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych</li> <li>rak dróg żółciowych</li> </ul>
układ kostno-stawowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>osteopenia i osteoporoza</li> <li>zapalenie stawów (typu 1 – pojedynczy duży staw; typu 2 – wiele drobnych stawów)</li> <li>zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych</li> <li>zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</li> </ul>
skóra	<ul style="list-style-type: none"> <li>rumień guzowaty</li> <li>zgorzelinowe zapalenie skóry</li> </ul>
oczy	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie spojówek</li> <li>zapalenie tęczęwki</li> </ul>

Układ	Powikłanie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie błony naczyniowej</li> </ul>
układ naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakrzepica żylna</li> <li>zatorowość płucna</li> <li>zakrzepica tętnicza</li> </ul>

W **przebiegu naturalnym** wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty choroby, trwające kilka tygodni do kilku miesięcy, które przedzielone są okresami pełnej remisji. Przyczyny nawrotów choroby nie są jednoznaczne i mogą nimi być: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych), zakażenia jelitowe oraz zakażenia innych narządów leczone antybiotykami. Choroba ma cięższy przebieg, a jej nawroty są częstsze u młodszych pacjentów (< 40 lat), a także u tych, u których pierwszych rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę (*pancolitis*) (*Bartnik 2018*).

### 2.3.1 Skale oceny aktywności klinicznej choroby

W celu ułatwienia oraz ujednolicenia oceny aktywności klinicznej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów. Należy jednak podkreślić, że żadna ze skal nie została zwalidowana, a jej wybór jest dowolny, w związku z czym zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach klinicznych istnieje duża różnorodność pod względem określania stopnia nasilenia rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*D'Haens 2007*).

Do najczęściej stosowanych skal zalicza się:

- skalę Truelove'a i Wittsa,
- skalę Schroedera (inaczej nazywaną skalą Mayo lub skalą aktywności choroby – DAI, z ang. *Disease Activity index*),
- pediatryczny współczynnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (PUCAI, z ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*),
- skalę Sutherlanda (nazywaną skalą aktywności WZJG – UCDAI, z ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*),
- skalę Rachmilewitz (skala aktywności klinicznej – CAI, z ang. *Clinical Activity Index*),
- skalę Lichtigera (nazywana też zmodyfikowaną skalą Truelove'a i Wittsa),
- skalę Seo (zwana też skalą aktywności – AI, z ang. *Activity Index*),
- klasyfikację montrealską nasilenia WZJG (*D'Haens 2007*).

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych skal.

### 2.3.1.1 Skala Truelove'a i Wittsa

Skala Truelove'a i Wittsa obejmuje ocenę sześciu parametrów klinicznych (liczba stolców/dzień, obecność krwi w stolcu, ciepłotę ciała, tętno, stężenie hemoglobiny, OB) na podstawie, których wyróżnia się rzuty o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim:

- rzut o nasileniu łagodnym: dobre ogólne samopoczucie chorego, oddawanie mniej niż 4 stolców na dobę bez krwi w stolcu lub z niewielką domieszką, brak objawów ogólnoustrojowych, wyniki badań są w normie,
- rzut o nasileniu umiarkowanym: oddawanie 4-6 stolców na dobę z wyraźną domieszką lub dużą ilością krwi w każdym wypróżnieniu; możliwe stany podgorączkowe i umiarkowana niedokrwistość,
- rzut o nasileniu ciężkim: oddawanie więcej niż 6 stolców na dobę, z dużą ilością krwi, niekiedy wypróżnienie następuje wyłącznie samą krwią, zmieszaną ze śluzem i ropą; stolce oddawane zarówno w dzień jak i nocy, występuje gorączka, osłabienie, nudności, wymioty, obrzęki kończyn dolnych; w badaniu laboratoryjnym stwierdza się przyspieszone OB, leukocytozę, niedokrwistość, hypoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe (*D'Haens 2007*).

### 2.3.1.2 Skala Schroedera (skala Mayo)

W obrębie skali Schroedera (skali Mayo) oceniane są cztery domeny opisujące liczbę wypróżnień, obecność krwawienia z jelita grubego, endoskopowy obraz jelita oraz wynik badania lekarskiego i oceny stanu chorego przez lekarza (PGA, z ang. *Physician's Global Assessment*). Każdy parametr można ocenić w skali 0-3, gdzie wyższym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Dodatkowo podczas oceny przez lekarza prowadzącego uwzględnia się ocenę samopoczucia chorego, jednak nie wpływa ona na zdefiniowaną 12 stopniową skalę punktacji (*D'Haens 2007*). Dopuszcza się również ocenę wyniku częściowego wg skali Mayo, w którym nie uwzględnia się wyników badania endoskopowego (*Sandborn 2017*). Skala została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 4. Skala Mayo (*Gonciarz 2017*).

Podskala	Punktacja			
	0	1	2	3
liczba wypróżnień	prawidłowa	1-2/dobę powyżej	3-4/dobę powyżej	≥ 5/dobę powyżej

Podskala	Punkcja			
	0	1	2	3
		normy dla danego chorego	normy dla danego chorego	normy dla danego chorego
krwawienie z jelita grubego	brak	śląd krwi w mniej niż połowie wypróżnień	krw w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie z krwią
endoskopowy obraz jelita	prawidłowy	niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	zniesienie siatki naczyniowej, nadżerki, krwotoczność kontaktowa	krwotoczność spontaniczna
badanie lekarskie i ocena stanu chorego (ból brzucha, wydolność fizyczna)	stan prawidłowy	przebieg łagodny	przebieg średnio ciężki	przebieg ciężki

Interpretacja wyniku ogólnego powyższej skali różni się w poszczególnych publikacjach, jednak zwykle przyjmuje się podział:

- remisja: 0 pkt lub  $\leq 2$  pkt
- postać łagodna: 1-4 pkt lub 3-5 pkt,
- postać umiarkowana: 5-8 pkt lub 6-10 pkt
- ciężki rzut: 9-12 pkt lub  $\geq 10$  pkt (*Gonciarz 2017, Walsh 2014*).

W badaniach *OCTAVE Induction 1* i *OCTAVE Induction 2* oceniających stosowanie tofacytynibu we wnioskowanej populacji w celu oceny aktywności WZJG w trakcie kwalifikacji chorych do prób kierowano się wynikiem osiąganym wg skali Mayo – wymagano, aby chorzy charakteryzowali się umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby tj. wynikiem całkowitym  $\geq 6$  punktów, z wynikiem dla podskali krwawienie z odbytnicy  $\geq 1$  i dla podskali opisującej endoskopowy obraz jelita  $\geq 2$  w ciągu 7 dni od wizyty kwalifikacyjnej (*Sandborn 2017*). Bardzo zbliżone kryteria zastosowano w próbie *Sandborn 2012* – od pacjentów wymagano wyniku całkowitego wg skali Mayo  $\geq 6$  punktów oraz wyniku dla podskali endoskopowy obraz jelita  $\geq 2$  w ciągu 7 dni od wizyty kwalifikacyjnej (*Sandborn 2012*). Należy podkreślić, że wnioskowany program lekowy przewiduje rozpoczęcie leczenia tofacytynibem u pacjentów dorosłych ( $\geq 18$  r.ż.) charakteryzujących się oceną  $> 6$  punktów w skali Mayo.

### 2.3.1.3 Skala PUCAI

Pediatryczny współczynnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (PUCAI, z ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) to nieinwazyjna skala oceny aktywności choroby opierająca się na objawach: ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, liczba i konsystencja stolców, stolce oddawane w nocy

oraz poziom aktywności pacjenta (*Stochel-Gaudyn 2015*), ocenianych zgodnie z zasadami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 5. Skala PUCAI (*Stochel-Gaudyn 2015*).

Objawy	Punktacja					
	0	5	10	15	20	30
Bóle brzucha	brak bólu	ból, który może być ignorowany	ból, który nie może być ignorowany	-	niewielka ilość, w więcej niż 50% stolców	-
Krwawienie z odbytnicy	brak	-	niewielka ilość, mniej niż w 50% stolców	-	-	duża ilość krwi w ponad 50% stolców
Konsystencja stolców	uformowany	częściowo uformowany	całkowicie nieuformowany	-	-	-
Liczba stolców na dobę	0-2	3-5	6-8	>8	-	-
Oddawanie stolca w nocy <sup>1</sup>	nie	-	tak	-	-	-
Poziom aktywności	nieograniczona aktywność	sporadyczne ograniczenie aktywności	poważne ograniczenie aktywności	-	-	-

1 jakikolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia.

O ciężkim rzucie choroby mówimy gdy uzyskana przez pacjenta liczba punktów wynosi powyżej 65. Rzut umiarkowany stwierdzamy, gdy aktywność choroby mieści się w zakresie punktowym 35-64, a łagodny w zakresie 10-34 punktów. Gdy pacjent uzyska mniej niż 10 punktów rozpoznajemy nieaktywną postać choroby (*Stochel-Gaudyn 2015*).

#### 2.3.1.4 Skala Sutherlanda

Skala Sutherlanda obejmuje ocenę czterech parametrów klinicznych: częstotliwość wypróżnień, obecność krwi w stolcu, obraz błony śluzowej jelita grubego oraz ocenę kliniczną stanu chorego przez lekarza. Każdemu z parametrów może być przypisana ocena w zakresie 0 (stan prawidłowy) do 3 (zmiany o największym stopniu nasilenia), a wynik całkowity mieści się w granicach 0-12. Poprawa kliniczna została zdefiniowana przez autorów skali jako zmniejszenie wyniku całkowitego o  $\geq 3$  punkty, jednak w dalszych latach przyjęto bardziej rygorystyczne kryteria. Pomimo braku formalnej walidacji wskaźnika, przyjmuje się, że wyniki 2,5 punktu jest skorelowany z remisją choroby wg oceny chorego (*D'Haens 2007*). Skala została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skala Sutherlanda (D'Haens 2007).

Kryterium	Punktacja			
	0	1	2	3
częstotliwość wypróżnień	normalna	1-2 wypróżnienia/dzień > normy dla danego chorego	2-3 wypróżnienia/dzień > normy dla danego chorego	> 4 wypróżnienia/dzień > normy dla danego chorego
krwawienie z odbytu	nie występuje	ślady krwi	wyraźna krew	w większości krew
śluzówka	prawidłowa	łagodnie krucha	umiarkowanie krucha	wysięk zapalny, samoistne krwawienie
ocena aktywności choroby przez lekarza	prawidłowa	łagodna	umiarkowana	silna

### 2.3.1.5 Skala Rachmilewitz

Skala ta została opracowana przez Rachmilewitz i współpracowników w 1988 r. i obejmuje ocenę siedmiu zmiennych: liczby stolców, obecności krwi w stolcu, całkowitą ocenę stanu i objawów chorego przez badającego, występowanie bólów brzucha, podwyższonej temperatury, objawów pozajelitowych i ocenę wyników badań laboratoryjnych. Wynik całkowity dla tej skali mieści się w zakresie od 0 do 29 punktów, gdzie wyższe wartości wskazują na cięższy przebieg choroby, za poziom remisji przyjmuje się wynik  $\leq 4$  punktów (D'Haens 2007).

Tabela 7. Skala Rachmilewitz (D'Haens 2007).

Kryterium	Punktacja				
	0	1	2	3	4
liczba stolców w tygodniu	< 18	18-35	36-60	> 60	
krew w stolcu	brak		mała ilość (< 30% krwistych stolców)		mała ilość (< 30% krwistych stolców)
całkowita ocena stanu i objawów chorego przez badającego	dobry	średni	zły	bardzo zły	
ból brzucha/skurcze brzucha	nie występuje	łagodny	umiarkowany	ostry	
podwyższona temperatura z powodu zapalenia okrężnicy [°C]	37-38			> 38	
objawy pozajelitowe <sup>1</sup>				zapalenie tęczy, rumień guzowaty, zapalenie stawów	

Kryterium	Punktacja				
	0	1	2	3	4
badania laboratoryjne		OB > 50 w pierwszej godzinie	OB > 100 w pierwszej godzinie		hemoglobina < 100 g/l

1 za wystąpienie któregośkolwiek z objawów przyznaje się 3 punkty.

### 2.3.1.6 Skala Lichtigera

Skala opracowana przez Lichtigera i współpracowników jest modyfikacją skali Truelove'a i Wittsa i obejmuje ocenę ośmiu parametrów: biegunki (liczby wypróżnień/dzień), liczby wypróżnień nocnych, krwi widocznej w stolcu, nietrzymania stolca, bólu/skurczy brzucha, samopoczucia ogólnego, tkliwości brzucha oraz konieczności stosowania środków przeciwbiegunkowych. Zakres wyników uzyskiwanych przez chorych to od 0 do 21 punktów. Początkowo przyjmowano, że odpowiedź kliniczną oznacza spadek wyniku o  $\geq 50\%$ , a następnie jako wynik  $< 10$  punktów w dwóch kolejnych dniach. Ostatnio przyjmuje się, że remisję choroby oznacza wynik  $\leq 3$  punktów (D'Haens 2007).

Tabela 8. Skala Lichtiger (D'Haens 2007).

Kryterium	Punktacja					
	0	1	2	3	4	5
biegunka (liczba wypróżnień/dzień)	0-2	3 lub 4	5 lub 6	7-9	$\geq 10$	
biegunka nocna	nie	tak				
krew widoczna w stolcu (%)	0	< 50	$\geq 50$	100		
nietrzymanie stolca	nie	tak				
ból/skurcze brzucha	nieobecny	łagodny	umiarkowany	poważny		
samopoczucie ogólne	doskonałe	bardzo dobre	dobre	przeciętne	słabe	bardzo złe
tkliwość brzucha	nieobecna	łagodna i zlokalizowana	łagodna do umiarkowanej i rozlana	poważna lub wystąpienie objawu Blumberga		
konieczność stosowania środków przeciwbiegunkowych	nie	tak				

### 2.3.1.7 Skala Seo

Wynik dla skali Seo jest pochodną wieloczynnikowej analizy regresji danych zbieranych prospektywnie dotyczących 18 parametrów klinicznych, laboratoryjnych i endoskopowych. Wynik całkowity otrzymywany jest zgodnie z wzorem:

$$60 \times \text{wynik oceny obecności krwi w stolcu} + 13 \times \text{wynik oceny ruchliwości jelita} + 0,5 \times \text{wynik OB} - 4 \times \text{wynik dla hemoglobiny [g/dl]} - 15 \times \text{wynik dla albuminy} + 200$$

Wynik może przyjmować wartości w zakresie 100 (choroba nieaktywna) do 300 punktów (bardzo ciężka postać choroby). Przyjmuje się, że wartości < 120 punktów oznaczają remisję choroby, 120-149 jej łagodne nasilenie, 150-220 jej umiarkowane nasilenie, a > 220 ciężką postać choroby (Walsh 2014). Opis skali przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skala Seo (Walsh 2014).

Kryterium	Punktacja				Waga
	0	1	2	3	
krew w stolcu	brak lub nieznaczna ilość	obecna			60
ruchy jelita	≤ 4	5-7	≥ 8		13
OB. [mm/h]					0,5
hemoglobina [g/dl]					- 4
albumina [-15]					-15

### 2.3.1.8 Klasyfikacja montrealska

Na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Montrealu w 2005r. zaproponowano klasyfikację wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opartą na dwóch kryteriach: rozległości zmian w jelicie grubym (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.3) oraz ciężkości rzutu choroby, określanego na podstawie następujących objawów (Nelke 2013):

Tabela 10. Klasyfikacja montrealska – ocena ciężkości rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (Gonciarz 2017).

Ciężkość rzutu	Nazwa	Opis objawów
S0	remisja kliniczna	brak objawów



Ciężkość rzutu	Nazwa	Opis objawów
S1	łagodny rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	stolce: $\leq 4$ /dobę (z krwią lub bez krwi), bez objawów ogólnych, prawidłowe OB
S2	umiarkowany rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	stolce: $\geq 4$ /dobę, miernie nasilone objawy ogólne
S3	ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	stolce: $\geq 6$ /dobę (krwiste), tętno $> 90$ /min, temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , Hb $< 10,5$ g%, OB $\geq 30$ mm/godz.

## 2.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oparte jest o łączną interpretację objawów klinicznych oraz wyników badania fizykalnego, badania endoskopowego oraz badań histopatologicznych wycinka błony śluzowej. Przydatne może być także wykonanie badań laboratoryjnych i obrazowych (Bartnik 2018, Gonciarz 2017).

W przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zmiany uwidocznione w **badaniu endoskopowym** są ciągłe i rozpoczynają się od odbytnicy, a dalej ciągną się w kierunku proksymalnym, z wyraźnie zaznaczoną granicą pomiędzy zmienioną zapalnie i zdrową błoną śluzową. W fazie zaostrenia choroby w obrazie endoskopowym stwierdza się zaczerwienienie błony śluzowej i granulowanie z zatartym rysunkiem naczyniowym, możliwe jest także wystąpienie samoistnego krwawienia kontaktowego, a także nadżerki. U osób z ciężkim rzutem choroby występują ponadto owrzodzenia, krew, śluz i ropna wydzielina w świetle jelita. W fazie gojenia mogą być obecne polipy zapalne, wygładzenie haustracji i zanik siatki naczyniowej, natomiast w okresie remisji błona śluzowa jelita może wyglądać prawidłowo (Eder 2013). Obraz makroskopowy nie jest jednak na tyle charakterystyczny by przesądzić o rozpoznaniu, dlatego podczas pierwszej endoskopii obowiązkowe jest pobranie wycinka do badania histologicznego (Bartnik 2018).

Obraz histologiczny uwidoczniiony w **badaniu wycinka błony śluzowej** zależy jest od fazy choroby. W fazie aktywnej obserwuje się nierówną powierzchnię błony śluzowej, przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzeń, zwiększoną liczbę limfocytów i plazmocytów w blaszce właściwej błony śluzowej, nacieki granulocytowe i ropnie krypt, przekrwienie, zmniejszenie liczny komórek kubkowych wytwarzających śluz. Dla fazy gojenia charakterystyczne jest zmniejszenie stopnia przekrwienia, stopniowe ustępowanie nacieków granulocytarnych i krypt ropni, odnowa komórek kubkowych, odnowa nabłonka z przywróceniem jego ciągłości, zmniejszenie liczby limfocytów i plazmocytów. Z kolei w fazie remisji widoczna jest utrata równoległości i rozgałęzianie cew gruczołowych, skrócenie i rozdzielenie

cew gruczołowych (zanik błony śluzowej), ścieńczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej i metaplasza komórek Panetha (Bartnik 2018).

W aktywnej fazie choroby w ocenie wyników **badania laboratoryjnych** można stwierdzić cechy stanu zapalnego (zwiększone stężenie CRP, wzrost OB, nadpłytkowość, leukocytoza), niedokrwistość, hipalbuminemię i zaburzenia elektrolitowe, autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA) oraz zwiększone stężenie kalprotektyny w kale. Należy jednak pamiętać, że nie ma nieprawidłowości swoistych dla tej jednostki chorobowej (Bartnik 2018).

Spośród **badania obrazowych** przydatne może być wykonanie RTG przeglądowego jamy brzusznej lub kontrastowego wlewu doodbytniczego. Dzięki wykonaniu RTG przeglądowego jamy brzusznej w cięższych rzutach choroby można ujawnić ostre rozdęcie okrężnicy. Wykonanie kontrastowego wlewu doodbytniczego we wczesnej fazie choroby ujawnia ziarnistość i płytkie owrzodzenie błony śluzowej, a w późniejszych fazach polipy rzekome. Z kolei w przewlekłej postaci choroby występuje zanik haustracji i skrócenie jelita. Badania tego nie należy wykonywać w ciężkim rzucie choroby, gdyż w takich przypadkach może ono spowodować ostre rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*). W przypadku przeciwwskazań do kontrastowego wlewu doodbytniczego wykonuje się inne badania obrazowe tj. badanie ultrasonograficzne, tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny, które ujawniają przede wszystkim pogrubienie ściany jelita oraz zanik haustracji (Bartnik 2018).

**W rozpoznaniu różnicowym** wrzodziejącego zapalenia jelita grubego należy przede wszystkim wykluczyć inne przyczyny biegunki (bakteryjne: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *C. difficile*, gonokoki lub pasożytnicze) i chorobę Leśniowskiego-Crohna jelita grubego, a w dalszej kolejności rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, raka odbytnicy i esicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie uchyłków okrężnicy, popromienne zapalenie odbytnicy (Bartnik 2018).

## 2.5 Rokowanie

Rokowanie u chorych na WZJG dotyczące długości życia jest dobre – umieralność jest tylko nieznacznie większa niż w populacji ogólnej. U 10-30% pacjentów z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia bez proktokolektomii jest niepomyślne (Bartnik 2018).

U chorych na WZJG zwiększone jest ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego (CAC, z ang. *colitis-associated cancer*). Ryzyko wystąpienia CAC zwiększa się wraz z wydłużaniem się czasu trwania choroby, zwłaszcza u pacjentów z jej aktywną postacią. Zwykle przyjmuje się, że CAC występuje u około 7%

chorych po 20 latach od wystąpienia WZJG, 7-14% chorych po 25 latach i u 30% chorych po 35 latach. Ryzyko to jest wyższe u osób z *pancolitis* w porównaniu do lewostronnego WZJG (Rogler 2014).

## 2.6 Epidemiologia

Zapadalność roczna na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest najwyższa w Europie (24,3/100 000 osobo-lat), a w dalszej kolejności w Ameryce Północnej (19,2/100 000 osobo-lat), Australazji (11,2/100 000 osobo-lat), w Azji i na Bliskim Wschodzie (6,3/100 000 osobo-lat) (Jakubowski 2014, WGO 2016). Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat (Bartnik 2018).

Brak jest jednoznacznych danych pozwalających określić wielkości populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w Polsce, jednak na podstawie danych europejskich można oszacować liczbę chorych na 50 000 pacjentów (AOTMiT 10/2017). Poniżej zamieszczono wyniki przeglądu niesystematycznego odnoszące się do chorobowości i zapadalności na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wśród polskich dorosłych.

Tabela 11. Wskaźniki epidemiologiczne dla polskiej populacji dorosłych chorych na WZJG.

Nazwa badania	Lata	Liczba chorych	Wiek chorych średnia (SD)	Zapadalność (incidence)	Chorobowość (prevalence)
Holko 2018	2012-2014	41 037	bd.	-	-
Kawalec 2018	2016	147	39,0 (13,4)	-	-
Rencz 2015	2013	59 188 <sup>1</sup>	nd.	-	-
Skrzydło-Radomańska 2008	2000-2006	231 <sup>2</sup>	52,3 (18,4)	-	-
Wiercinska-Drapalo 2005, Lakatos 2006	1990-2003	233	44,9 (11,1)	1,8 /100 000	-
Marlicz 1975 (za Lakatos 2006)	1965-1972	30	bd.	-	-
Ruzylo 1972 (za Lakatos 2006)	1955-1970	215	bd.	-	-
Bartnik 1985 (za Lakatos 2006)	1955-1970	406	bd.	-	-

<sup>1</sup> szacunkowa liczba chorych w wieku  $\geq 15$  lat;

<sup>2</sup> chorzy w wieku  $\geq 10$  lat.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem K51 oraz leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” zgodnie

z informacjami NFZ przekazanymi AOTMiT w ramach prac nad analizą weryfikacyjną dla leku Entyvio (AOTMiT 10/2017).

Tabela 12. Liczba chorych na WZJG wg danych NFZ (AOTMiT 10/2017).

Rok	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 K51 <sup>1</sup>	62 237	63 283	65 852	67 691	68 001
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego”	bd.	bd.	206	298	251

1 jako rozpoznanie główne wraz z podkodami.

W ramach prac nad analizą weryfikacyjną dla leku Entyvio zgromadzono również dane epidemiologiczne raportowane przez ekspertów klinicznych (AOTMiT 10/2017), które podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 13. Liczba chorych na WZJG wg ekspertów klinicznych (AOTMiT 10/2017).

Pytanie	Opinia eksperta (dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka)
Liczba chorych na WZJG w Polsce	50 tys., z tego 20 tys. z ciężką postacią choroby
Liczba nowych przypadków na rok	700/rok z tego 200 z ciężką postacią choroby

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Przebieg naturalny wrzodziejącego zapalenia jelita grubego charakteryzują ostre rzuty choroby, trwające kilka tygodni do kilku miesięcy, które przedzielone są okresami pełnej remisji. Szacuje się, że poza pierwszym rokiem trwania choroby około 90% pacjentów jest w pełni zdolnych do pracy (Bartnik 2018). Można jednak zauważyć, że osoby z nieswoistym zapaleniem jelit w porównaniu z ogółem populacji wykazują mniejszą aktywność zawodową. Szacuje się, że 2-krotnie więcej osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z populacją ogólną nie pracowało ani też nie poszukiwało aktywnie zatrudnienia pięć lub więcej lat po postawieniu diagnozy (Glińska 2015).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na wrzodziejące zapalenie jelita grubego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przy-

czyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu WZIG w 2017 roku wydano 18 906 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 244 008. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2017, wzrasta każdego roku (ZUS 2018). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 K51 (ZUS 2018).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2017	244 008	18 906
2016	244 462	18 421
2015	222 158	16 955
2014	218 488	16 325
2013	208 623	15 239
2012	200 729	14 875

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2017 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania K51 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 171 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 191 osób. Zanotowano, że w 2017 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem WZIG zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: K51 (ZUS 2018).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	191	111	80	-	171	95	76	-
2016	198	114	84	-	169	97	72	-
2015	156	93	63	-	136	77	59	-

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2014	157	88	69	-	152	102	50	-
2013	140	88	52	-	131	73	58	-
2012	142	81	61	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2017 ogółem wydano 83 pierwszorazowe i 337 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (ZUS 2018).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2017	83	49	33	1	337	196	141	-
2016	60	43	17	-	318	191	127	-
2015	59	34	24	1	347	202	145	-
2014	68	44	24	-	384	224	160	-
2013	68	46	22	-	427	248	179	-
2012	53	31	22	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	58	40	17	1	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2017	2	-	1	1	4	2	2	-
2016	2	1	1	-	5	4	1	-
2015	2	-	2	-	3	2	1	-
2014	1	1	-	-	2	1	1	-

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	1	1	-	-	5	4	1	-
2012	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	2	1	-	1	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2017	24	11	13	-	78	52	26	-
2016	18	13	5	-	71	44	27	-
2015	13	8	4	1	58	39	19	-
2014	19	13	6	-	78	44	34	-
2013	16	11	5	-	64	39	25	-
2012	11	7	4	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	11	7	4	-	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2017	57	38	19	-	255	142	113	-
2016	40	29	11	-	242	143	99	-
2015	44	26	18	-	286	161	125	-
2014	48	30	18	-	304	179	125	-
2013	51	34	17	-	358	205	153	-
2012	42	24	18	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	45	32	13	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem WZJG mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 K51 przyznano 48 osobom, w tym 25 kobietom i 23 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2016, gdzie rentę przyznano 46 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2018).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 K51 (ZUS 2018).

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2017	48	23	25	-
2016	46	24	22	-
2015	62	27	35	-
2014	55	26	29	-
2013	65	29	36	-

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2012	65	30	34	1
2011	62	28	34	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę F – choroby układu pokarmowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupy: F51 – kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit, F52 – duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit, F58E – choroby zapalne jelit > 65 r.ż., F58F – choroby zapalne jelit < 66 r.ż., F96 – choroby odbytu na podstawie których oszacowano koszty związane z leczeniem WZJG. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu zachorowania na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w 2016 r. (NFZ 2018).

Kod produktu jednostkowego	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 K51	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 K51
5.51.01.0006051	210	212	13 191,84	118	1 556 637,12
5.51.01.0006052	1 113	1 169	8 578,62	244	2 093 183,28
5.51.01.0006105	5 198	5 755	5 547,54	558	3 095 527,32
5.51.01.0006106	9 387	11 861	4 019,07	3 504	14 082 821,28
5.51.01.0006096	2 448	2 569	2 131,29	569	1 212 704,01
<b>łącznie:</b>				<b>4993</b>	<b>22 040 873,01</b>

Łączny koszt hospitalizacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów w 2016 r. wyniósł 22 040 873,01 złotych.

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w okresie sierpień-wrzesień 2016 r. wśród 147 dorosłych pacjentów chorych na WZJG z terenu całej Polski oszacowano koszty pośrednie leczenia, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszty leczenia WZJG w Polsce (Kawalec 2018).

Grupa chorych	Absenteizm [koszt/pacjentorok]	Prezenteizm [koszt/pacjentorok]	Utrata produktywności przez opiekunów chorych [koszt/pacjentorok]	koszt prywatnych konsultacji lekarskich
pacjenci w remisji	1615,2 € (95% CI: 669,5; 2561,0)	3684,4 € (95% CI: 2367,8; 5001,1)	256,6 € (zakres: 0,0-532,6)	30,6 € (SD: 6,7) (zakres: 18,3-45,9)
pacjenci z chorobą aktywną	8913,3 € (95% CI: 6223,3; 11603,3)	4325,1 € (95% CI: 2282,4; 6367,8)	2396,1 € (95% CI: 402,0; 4390,3)	



## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Zachorowanie na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przypadające zwykle na okres wczesnej dorosłości i przebiegające z okresami remisji i zaostrzeń, utrudnia codzienne funkcjonowanie i wywiera nieunikniony wpływ na jakość życia pacjentów (*Bielińska 2017, Glińska 2015, Nowakowski 2016*).

Osoby z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, w tym WZJG, charakteryzują się niskim stopniem akceptacji choroby, co wiąże się z wyższą zapadalnością na depresję. Chorzy posiadający dzieci lub partnera lepiej przystosowali się do swojej choroby, co wynika z otrzymanego od nich wsparcia (*Glińska 2015*).

U chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit częste jest zjawisko współwystępowania zaburzeń psychicznych, wśród których najczęściej występujące to depresja i lęk. Agresywny przebieg choroby poprzedza wystąpienie depresji u 11% pacjentów z WZJG w okresie pięciu lat, a objawy lęku lub depresji występują najczęściej podczas pierwszego epizodu i w kolejnych zaostrzeniach. Szacuje się, że współczynnik chorobowości dla depresji wśród chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit mieści się w granicach 15-30%, a dla lęku 29-35% podczas remisji i aż do 80% w trakcie zaostrzeń. Należy zauważyć, że występowanie zaburzeń psychicznych może rzutować na przebieg samej choroby, a także na wybór oraz skuteczność zastosowanego leczenia (*Nowakowski 2016*). Z wystąpieniem epizodu depresji korelują stres, aktywność choroby oraz konieczność hospitalizacji. Wykazano również, że konieczność przeprowadzenia interwencji chirurgicznych zwiększa ryzyko wystąpienia depresji w okresie 5-let o 11% (*Bielińska 2017*).

## 2.9 Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

W leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosowane są cztery główne grupy leków: aminosalicylany (sulfasalazyna, mesalazyna lub inne tj. olsalazyna, balsalazyd), glikokortykosteroidy (hydrokortyzon stosowany miejscowo w postaci czopków lub wlewek doodbytniczych lub podawany dożylnie, budezonid przyjmowany doustnie, prednizon lub prednizolon podawane doustnie, metyloprednizolon podawany dożylnie), leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna, merkaptopuryna, takrolimus), leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab, tofacytynib).

## Leczenie indukujące remisję

Leczenie indukujące remisję to postępowanie stosowane przy wystąpieniu objawów ostrego rzutu choroby i zależy ono od umiejscowienia zmian i ciężkości rzutu. Leczenie rzutu lekkiego, jeśli zmiany ograniczone są do dalszego odcinka jelita grubego, może być prowadzone w warunkach ambulatoryjnych, a pacjentom nie zaleca się ograniczenia normalnego trybu życia czy szczególnej diety. Rzut umiarkowany występuje u pacjentów z zajęciem większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy okrężnicy i zwykle wymaga leczenia szpitalnego. W leczeniu, obok postępowania farmakologicznego, konieczne jest zastosowanie odpowiedniej diety (dostarczenie odpowiedniej ilości kalorii i białka, wyeliminowanie z diety mleka), a niekiedy przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitów przez ich dożylną podanie.

W leczeniu rzutu lekkiego i umiarkowanego zapalenia odbytnicy zaleca się stosowanie mesalazyny podawanej w postaci czopków doodbytniczych w dawce 1 g/dzień lub alternatywnie w postaci wlewk doodbytniczych. Uważa się, że dodanie do tego schematu mesalazyny podawanej doustnie lub glikokortykosteroidów podawanych doodbytniczo może być skuteczniejsze od monoterapii mesalazyną podawaną doodbytniczo. W przypadku oporności na leczenie może być konieczne zastosowanie leków immunosupresyjnych.

W terapii postaci lewostronnej WZJG zaleca się stosowanie mesalazyny w postaci wlewk doodbytniczych w dawce 1 g/dzień w skojarzeniu z mesalazyną podawaną doustnie w dawce > 2 g/dzień 1 × dzień. Jeśli nie uzyskano szybkiej poprawy zaleca się dodanie glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub alternatywnie budezonidu MMX podawanego doustnie w dawce 9 g/dzień przez 8 tygodni.

W leczeniu postaci rozległej WZJG zaleca się podawanie mesalazyny doustnej w dawce > 2 g/dzień i doodbytniczo w postaci wlewk w dawce 1 g/dzień. Jeśli nie uzyskano szybkiej poprawy oraz u pacjentów, u których do rozwoju rzutu doszło podczas stosowania właściwego leczenia podtrzymującego zaleca się dodanie glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo.

U pacjentów z ciężkim rzutem WZJG zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów podawanych dożylnie (60 mg/dzień metyloprednizolonu w jednej dawce lub 400 mg/dzień hydrokortyzonu w 4 dawkach podzielonych), a u pacjentów nietolerujących glikokortykosteroidów - cyklosporyny podawanej dożylnie w dawce początkowej 2 mg/kg masy ciała/dzień modyfikowanej zależnie od stężenia leku w surowicy). Jeśli nie odnotowuje się poprawy należy rozważyć leczenie drugiej linii lub kolektomię. W lecze-

niu drugiej linii stosuje się cyklosporynę dożylną (2 mg/kg masy ciała/dzień), infliksymab podawany dożylnie (5 mg/kg masy ciała, dożylnie, jednorazowo) lub takrolimus. Jeśli w ciągu kolejnych 4-7 dni nie występuje poprawa należy rozważyć kolektomię. Z kolei jeśli uzyskano odpowiedź na leczenie infliksymabem należy kontynuować jego podawanie w dawce 5 mg/kg masy ciała, dożylnie po upływie 2 i 6 tygodni od pierwszej dawki. Nie zaleca się podawania antybiotyków, jeśli nie stwierdza się zakażenia bakteryjnego.

### Leczenie podtrzymujące remisję

Leczenie farmakologiczne zależne jest od zasięgu, częstości i ciężkości zaostrzeń choroby, nieskuteczności uprzednio zastosowanego leczenia podtrzymującego oraz leku zastosowanego w czasie ostatniego rzutu.

U chorych odpowiadających na podanie doustne/doodbytnicze 5-ASA lub steroidów leczeniem z wyboru jest kontynuacja terapii 5-ASA, z preferowaną mesalazyną. U chorych z wczesnymi i częstymi nawrotami pomimo terapii 5-ASA lub u pacjentów nietolerujących tych leków lub osiagających remisję podczas terapii cyklosporyną w leczeniu podtrzymującym stosuje się azatioprynę (2-2,5 mg/kg/dzień) lub merkaptopurynę (1-1,5 mg/kg/dzień). U chorych, u których osiągnięto remisję po zastosowaniu infliksymabu można zastosować ten lek w leczeniu podtrzymującym (5 mg/kg, dożylnie, co 8 tygodni) w skojarzeniu lub bez z analogami puryn lub alternatywnie jedynie analogi puryn. W leczeniu podtrzymującym można stosować także inne leki anty-TNF $\alpha$  (adalimumab, golimumab), wedolizumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG<sub>1</sub> przeciwko integrynie  $\alpha_4\beta_7$ ) oraz tofacytynib.

Substancja czynna leku Xeljanz – tofacytynib – blokuje działanie enzymów zwanych kinazami janusowymi. Enzymy te odgrywają ważną rolę w procesie powstawania stanów zapalnych w przebiegu reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Poprzez blokowanie aktywności enzymów tofacytynib wpływa na zmniejszenie stanów zapalnych i innych objawów związanych z tymi schorzeniami. W badaniu II fazy *Sandborn 2012* wykazano, że remisję kliniczną osiągnęło 41% pacjentów leczonych tofacytynibem dawce 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu do 10% chorych otrzymujących placebo, natomiast odpowiedź kliniczną odpowiednio 61% vs 42% pacjentów (*Sandborn 2012*). W trzech badaniach głównych III fazy Xeljanz okazał się bardziej skuteczny niż placebo pod względem łagodzenia objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W pierwszym badaniu (*OCTAVE Induction 1*) z udziałem 614 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u 18% pacjentów przyjmujących Xeljanz w dawce 10 mg dwa razy na dobę stwierdzono

łagodne objawy lub brak objawów po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z 8% pacjentów otrzymujących placebo. Podobnie w drugim badaniu (*OCTAVE Induction 2*) z udziałem 547 pacjentów po 8 tygodniach leczenia u 17% pacjentów przyjmujących Xeljanz stwierdzono łagodne objawy lub brak objawów w porównaniu z 4% pacjentów otrzymujących placebo. W trzecim badaniu (*OCTAVE Sustain*) z udziałem 593 pacjentów u 34% pacjentów przyjmujących Xeljanz w dawce 5 mg dwa razy na dobę stwierdzono łagodne objawy lub brak objawów po rocznym okresie leczenia w porównaniu z 11% pacjentów otrzymujących placebo. Ponadto większa liczba leczonych lekiem Xeljanz była w stanie ograniczyć stosowanie leków kortykosteroidowych (*EPAR 2018*).

Inflixymab jest przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (z ang. *tumour necrosis factor, TNF $\alpha$* ), którego bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG oceniono w dwóch (*ACT 1* i *ACT 2*) randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych. W 54. tygodniu próby *ACT 1* 44,9% pacjentów leczonych inflixymabem było w stanie odpowiedzi klinicznej w porównaniu do 19,8% pacjentów z grupy otrzymującej placebo (*ChPL Inflectra 2018*).

Wedolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG1 wiążącym się z ludzką integryną  $\alpha_4\beta_7$  na pomocniczych limfocytach T, hamując ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAd-CAM-1. Zastosowanie wedolizumabu zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z WZJG, wywołany przez limfocyty pomocnicze T preferencyjnie migrujące do przewodu pokarmowego (*ChPL Entyvio 2018*). Lek Entyvio badano w jednym badaniu głównym z udziałem pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w którym wykazano złagodzenie objawów choroby u 47% pacjentów leczonych aktywnie w porównaniu z 26% w grupie kontrolnej (*EPAR Entyvio 2014*).

### Aktualny sposób finansowania leczenia WZJG w Polsce

Obecnie w Polsce dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być objęci leczeniem w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach którego finansowana jest terapia inflixymabem oraz wedolizumabem u pacjentów chorych na ciężką postać WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku  $\geq 18$  r.ż.) lub
- nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- mających przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (MZ 31/10/2018).

Finansowaniem w ramach załącznika A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia Ministra Zdrowia we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego objęte są preparaty zawierające substancję czynną: mesalazyna, sulfasalazyna i merkaptopuryna, natomiast we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji: hydrokortyzon, metyloprednizolon (Depo-Medrol), prednizon, prednizolon, azatiopryna, cyklosporyna. Ponadto refundacją objęty jest również budezonid (CortimentMMX) we wskazaniu indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające (MZ 31/10/2018).

Dodatkowo w ramach załącznika D. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) do Obwieszczenia Ministra Zdrowia finansowaniem objęte są preparaty zawierające sulfasalazynę i mesalazynę (MZ 31/10/2018).

### 2.9.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych postępowania terapeutycznego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, poszukiwano dokumentów opublikowanych przez krajowe i zagraniczne towarzystwa medyczne w ciągu ostatnich 5 lat (tj. począwszy od roku 2013). W opisie nie uwzględniono publikacji opisujących zbiorczo zalecenia dotyczące terapii chorych na nieswoiste zapalenia jelit, bez wyszczególnienia zaleceń odnoszących się do WZJG. Odnalezione zalecenia opisano szczegółowo poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 11 grudnia 2018 r.

## 2.9.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

### 2.9.1.1.1 Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Odnaleziono Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego które ukazały się w 2013 r. (*Eder 2013*) i zostały częściowo zaktualizowane w 2015 r. (*Łodyga 2015*). W wytycznych tych do oceny aktywności WZJG przyjęto zmodyfikowaną wersję skali Mayo oraz zaproponowano szereg definicji, zgodnie z którymi przyporządkowywano odpowiednie leczenie:

- wczesny nawrót – nawrót dolegliwości, który nastąpił w ciągu 3 miesięcy od momentu osiągnięcia remisji WZJG,
- steroidooporność – brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie sterydu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg masy ciała w przeliczeniu na prednizolon,
- steroidozależność – brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów,
- oporność na leczenie immunosupresyjne – brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę) (*Eder 2013*).

W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna, a w razie jej nieskuteczności steroidy stosowane doodbytniczo. W przypadku zmian lewostronnych o aktywności małej do średniej postępowaniem z wyboru jest stosowanie doustnie preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny oraz preparatów o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi należy zastosować steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny doustnie i/lub w postaci wlewk lub pianek doodbytniczych. W postaci WZJG z zajęciem całego jelita grubego (*pancolitis*) o aktywności małej do średniej lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3 g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi na-

leży dołączyć steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się doustnie preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce 2 g/dobę (*Eder 2013*).

Zgodnie z wytycznymi w przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn, natomiast jeśli występuje zjawisko steroidooporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.). W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anty-TNF $\alpha$  (*Eder 2013*).

Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mg w przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w przeliczeniu na hydrokortyzon). Leczenie dodatkowe (wyrównanie ewentualnych niedoborów wodno-elektrolitowych, antybiotyki, leczenie żywieniowe, leczenie niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych) powinno być prowadzone równolegle w zależności od stanu chorego i wyników badań laboratoryjnych. W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego (*Eder 2013*).

W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (*Eder 2013*).

Jak zaznaczono w zaktualizowanych wytycznych budesonid MMX (z ang. *Multi Matrix System*) stosowany raz dziennie w dawce 9 mg jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów z łagodnym do umiarkowanym aktywnym WZJG, w sytuacji, kiedy nie osiągnięto remisji po leczeniu mesalazyną lub sulfasalazyną lub przy braku tolerancji leków 5-ASA. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, budesonid MMX powinien być pierwszym wyborem w ramach terapii steroidami. Stosowanie wedolizumabu jest wskazane w przypadku braku skuteczności bądź nietolerancji względem konwencjonalnej terapii i/lub leczenia z wykorzystaniem leków z grupy anty-TNF $\alpha$ , u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG. Jak zaznaczono w wytycznych golimumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u pacjentów opornych lub nietolerujących leczenia standardowego (*Łodyga 2015*).

### 2.9.1.1.2 Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również publikację *Gonciarz 2017*, w której przedstawiono „Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego”. Wśród terapii wymienianych we wspomnianych wytycznych wskazuje się: preparaty kwasu aminosaliicylowego (5-ASA – mesalazyna, olsalazyna, sulfasalazyna), glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, 5-merkaptopuryna, cyklosporyna), leczenie biologiczne (terapii anty-TNF $\alpha$ : infliksymab i adalimumab, wedolizumab).

Według autorów wytycznych u chorych z objawami łagodnego lub umiarkowanego rzutu WZJG lekami pierwszego wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie i miejscowo (czopki, wlewki). W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy (*proctitis ulcerosa*) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie preparatów 5-ASA miejscowo w postaci czopków doodbytniczych (mesalazyna  $\geq 1$  g/dobę), a w razie ich nieskuteczności lub cięższego przebiegu należy oprócz terapii miejscowej stosować dodatkowo preparaty 5-ASA doustnie (4 g/dobę). W leczeniu *proctitis ulcerosa* stosowane są również GKS doodbytniczo (czopki, pianki) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA. W postaci lewostronnego WZJG (*left-sided colitis*) o nasileniu łagodnym do umiarkowanego leczeniem z wyboru są 5-ASA stosowane doustnie (mesalazyna 4 g/dobę) wraz z preparatami działającymi miejscowo (wlewki doodbytnicze). W przypadku braku skuteczności takiej terapii należy rozważyć zastosowanie budezonidu MMX w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni bez redukcji dawki, a w razie braku odpowiedzi na to leczenie lub cięższego przebiegu rzutu – zastosowanie GKS o działaniu układowym (prednizon 0,75–1,0 mg/kg m.c./dobę z redukcją dawki 5 mg/ tydzień). W celu podtrzymania remisji w obu grupach chorych stosowane są preparaty 5-ASA doustnie (mesalazyna  $\geq 2$  g/dobę) i/lub w postaci wlewek (mesalazyna  $\geq 1$  g/dobę) (*Gonciarz 2017*).

U chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem obejmującym całe jelito grube (*pancolitis*) lekami z wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie w dawce co najmniej 3 g/dobę. Przy braku odpowiedzi należy rozpocząć leczenie budezonidem MMX w dawce 9 mg/dobę, a w razie nieskuteczności GKS o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się doustne preparaty 5-ASA w dawce co najmniej 2 g/dobę. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego preparatami 5-ASA oraz u chorych, u których wystąpiło zjawisko steroidozależności lub steroidooporności, lekami z wyboru są analogi tiopuryn (azatiopryna 2,0–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna 1,0–1,5 mg/kg m.c./dobę). U chorych, u których nie uzyskano remisji bez GKS pomimo stosowania tiopuryn,



lub w przypadkach nietolerancji tiopuryn oraz steroidooporności, stosuje się inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna) lub inhibitory TNF $\alpha$  (infliksymb, adalimumab) (Gonciarz 2017).

W poniższej tabeli podsumowano zalecenia odnośnie leczenia chorych na WZJG w zależności od postaci choroby.

Tabela 20. Postępowanie z chorym na WZJG w zależności od postaci choroby (Gonciarz 2017).

Rzut, zasięg	<i>Proctitis ulcerosa</i>	<i>Left-sided colitis</i>	<i>Pancolitis</i>
łagodny, umiarkowany	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, steroidy doodbytnicze (pianka, czopki)	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym	5-ASA (doustnie), budezonid MMX, steroidy o działaniu układowym
ciężki	leczenie w warunkach szpitalnych		
remisja	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (doustnie), tiopuryny

## 2.9.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

### 2.9.1.2.1 European Crohn's and Colitis Organisation

W wytycznych *European Crohn's and Colitis Organisation* opracowanych w 2017 r. wprowadzono podział rekomendacji w zależności od postaci klinicznej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W wytycznych określono, że chorzy z ciężką postacią WZJG to pacjenci z krwawymi biegunkami występującymi  $\geq 6$  razy na dobę oraz z objawami tachykardii (puls  $> 90$ /min) lub temperaturą ciała  $> 37,8^{\circ}\text{C}$  lub hemoglobina  $< 10,5$  g/dl lub OB  $> 30$  mm/h lub CRP  $> 30$ mg/l; chorzy ci powinni być przyjęci do szpitala oraz objęci intensywną terapią (ECCO 2017).

#### Leczenie indukujące

W leczeniu początkowym łagodnego lub umiarkowanego *proctitis* preferowana jest mesalazyna (poziom dowodów 1), przy czym zaznaczono, że łączenie mesalazyny stosowanej miejscowo ze stosowaną doustnie lub steroidami stosowanymi miejscowo jest bardziej skuteczne (poziom dowodów 2). Oporne na leczenie *proctitis* może wymagać zastosowania steroidów systemowych, leków immunosupresyjnych i/lub leków biologicznych (poziom dowodów 4) (ECCO 2017).

Łagodna lub umiarkowana postać lewostronnego WZJG powinna być początkowo leczona lewatywą aminosalicylanową w dawce  $\geq 1$  g/dzień (poziom dowodów 1) w skojarzeniu z mesalazyną w dawce

≥ 2,4/dzień (poziom dowodów 1), gdyż postępowanie takie jest bardziej skuteczne niż stosowanie monoterapii aminosalicylanami podawanymi doustnie lub miejscowo lub steroidów miejscowych (poziom dowodów 1). Z kolei podanie mesalazyny miejscowo jest bardziej skuteczne niż terapia miejscowa steroidami (poziom dowodów 1). Systemowe kortykosteroidy stanowią właściwe podejście terapeutyczne u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością lewostronnego WZJG oraz chorych z łagodną postacią nieodpowiadających na leczenie mesalazyną (poziom dowodów 1). Łagodna/umiarkowana postać aktywnego rozległego WZJG powinna być początkowo leczona lewatywami aminosalicylanowymi ≥ 1 g/dzień (poziom dowodów 1) w skojarzeniu z mesalazyną w dawce ≥ 2,4/dzień (poziom dowodów 1). Systemowe kortykosteroidy są wskazane u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby oraz chorych z łagodną postacią nieodpowiadających na leczenie mesalazyną (poziom dowodów 1) (ECCO 2017).

Pacjenci z krwawymi biegunkami występującymi ≥ 6 razy na dobę oraz z objawami zatrucia systemowego (tętno > 90/min, temperatura > 37,8°C, hemoglobina < 10,5 g/dl, OB > 30 mm/h, lub CRP > 30mg/l) cierpią na ciężką postać WZJG i powinni być przyjęci do szpitala oraz objęci intensywną terapią (poziom dowodów 4). Pacjenci z chorobami współistniejącymi lub > 60 r.ż. mają wyższe ryzyko śmiertelności (poziom dowodów 3). W ramach leczenia początkowego w tej grupie chorych rekomenduje się steroidy podawane dożylnie (poziom dowodów 1). Alternatywę stanowi monoterapia z zastosowaniem dożylną cyklosporyny (poziom dowodów 1), zwłaszcza w przypadkach poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem steroidów. Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią ilość płynów podawanych dożylnie oraz heparynę o niskiej masie cząsteczkowej w profilaktyce przeciwzakrzepowej; w razie potrzeby należy przeciwdziałać zaburzeniom elektrolitów i anemii (poziom dowodów 5). Należy pamiętać, że najlepszą opieką lekarską zapewniają łącznie gastroenterolog i chirurg jelita grubego (poziom dowodów 5) (ECCO 2017).

Odpowiedź na dożylną podanie steroidów powinna być oceniana do trzeciego dnia (poziom dowodów 3). W przypadku osób nieodpowiadających na taką terapię opcje leczenia uwzględniają cyklosporynę (poziom dowodów 1), infliksymab (poziom dowodów 1), takrolimus (poziom dowodów 2) lub należy rozważyć interwencję chirurgiczną. Kolektomia jest zalecana w przypadku braku poprawy po 4-7 dniach terapii ratującej (poziom dowodów 4). Pacjenci z chorobą steroidozależną powinni być leczeni tiopuryną (poziom dowodów 2), anti-TNFα (poziom dowodów 1) (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymabu [poziom dowodów 2]), wedolizumabem (poziom dowodów 2) lub metotreksatem (poziom dowodów 2). W przypadku niepowodzenia leczenia, należy rozważyć drugą

linię leczenia z wykorzystaniem alternatywnych przeciwciał anti-TNF $\alpha$  (poziom dowodów 4), wedolizumabu (poziom dowodów 2) lub kolektomii. Umiarkowana postać choroby odpornej na doustnie podawane steroidy może być leczona zarówno steroidami podawanymi dożylnie (poziom dowodów 4) lub anti-TNF $\alpha$  (poziom dowodów 1) (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymabu [poziom dowodów 1]), wedolizumabem (poziom dowodów 2) lub takrolimusem (poziom dowodów 2). Opcją może być także terapia drugiej linii obejmująca inne leki biologiczne z grupy anti-TNF $\alpha$  (poziom dowodów 4) lub wedolizumab (poziom dowodów 2). Kolektomia również powinna być rozważana (ECCO 2017).

Pacjenci z umiarkowanym WZJG oporni na tiopuryny powinni być leczeni anti-TNF $\alpha$  (poziom dowodów 1) (najlepiej w skojarzeniu z tiopurynami, przynajmniej dla infliksymabu [poziom dowodów 2]), lub wedolizumab (poziom dowodów 2). W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć inne leki anti-TNF $\alpha$  (poziom dowodów 4) lub wedolizumab (poziom dowodów 2), a kolektomia zalecana, jeśli dalsza terapia nie przynosi wyraźnych korzyści klinicznych (poziom dowodów 5) (ECCO 2017).

### Leczenie podtrzymujące remisję

Celem terapii podtrzymującej jest utrzymanie remisji niezależnej od stosowania steroidów zdefiniowanej klinicznie (poziom dowodów 1) i endoskopowo (poziom dowodów 2). Długoterminowa terapia podtrzymująca jest zalecana dla prawie wszystkich pacjentów (poziom dowodów 1), podczas gdy terapia przerywana jest akceptowana u niektórych pacjentów z zapaleniem okrężnicy (*proctitis*) (poziom dowodów 3). Wybór leczenia podtrzymującego remisję jest zależny od rozległości zmian chorobowych (poziom dowodów 1), przebiegu choroby (częstości i nasilenia rzutów) (poziom dowodów 5), odpowiedzi na wcześniejszą terapię podtrzymującą i związane z nią zdarzenia niepożądane (poziom dowodów 5), ciężkości ostatniego rzutu (poziom dowodów 5), leczenia zastosowanego w celu indukcji remisji podczas ostatniego rzutu (poziom dowodów 5), tolerancji leczenia podtrzymującego (poziom dowodów 1) oraz prewencji chorób nowotworowych (poziom dowodów 2) (ECCO 2017).

Stopniowa eskalacja terapii podtrzymującej obejmuje zwiększanie dawki doustnej/doodbytniczej aminosalicylanów (poziom dowodów 1), dodanie tiopuryn (poziom dowodów 2) i terapii anti-TNF $\alpha$  lub wedolizumabu (poziom dowodów 1). Związki mesalazyny są pierwszą linią leczenia podtrzymującego u pacjentów odpowiadających na mesalazynę lub steroidy (doustne i doodbytnicze) (poziom dowodów 1). Doodbytnicza mesalazyna stanowi pierwszą linię leczenia podtrzymującego w *proctitis* i alternatywną opcję w lewostronnym zapaleniu jelita (poziom dowodów 2). Skojarzanie mesalazyny podawa-

nej doustnie i doodbytniczo może być stosowane jako druga linia terapii podtrzymującej (poziom dowodów 1). Tiopuryny są rekomendowane dla pacjentów z łagodną do umiarkowanej aktywnością choroby, którzy doświadczyli wczesnych lub częstych nawrotów stosując mesalazynę w optymalnej dawce, lub którzy nie tolerują mesalazyny (poziom dowodów 5); pacjentów zależnych od steroidów (poziom dowodów 2); pacjentów odpowiadających na cyklosporynę lub takrolimus (poziom dowodów 3). W przypadku chorych odpowiadających na anty-TNF $\alpha$ , utrzymanie remisji poprzez kontynuowanie terapii anty-TNF $\alpha$  z lub bez tiopuryn jest podejściem prawidłowym (poziom dowodów 1). Zastosowanie tiopuryn w leczeniu podtrzymującym jest opcjonalne (poziom dowodów 3). Terapia anty-TNF $\alpha$  lub wedolizumab mogą być stosowane w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego: wedolizumab jest skuteczny w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$  (poziom dowodów 2) oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie wedolizumabem (poziom dowodów 2). W przypadku pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej tiopuryn z ciężkim zapaleniem jelita odpowiadających na steroidy, cyklosporynę lub takrolimus, tiopuryny mogą być stosowane w celu utrzymania remisji (poziom dowodów 2). Pacjenci odpowiadający na infliksymab powinni kontynuować infliksymab z lub bez tiopuryn (poziom dowodów 2); zastosowanie tiopuryn w leczeniu podtrzymującym jest opcjonalne (poziom dowodów 4). Stosowanie mesalazyny w leczeniu podtrzymującym remisję powinno być kontynuowane w perspektywie długoterminowej (poziom dowodów 3), gdyż może zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (poziom dowodów 3). W świetle ograniczonych dowodów, nie można wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia z zastosowaniem azatiopryny, anty-TNF $\alpha$  lub wedolizumabu, przy czym wydłużone stosowanie tych leków może być konieczne (poziom dowodów 4) (ECCO 2017).

#### 2.9.1.2.2 National Institute for Health and Care Excellence

W wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* przyjęto klasyfikację aktywności WZJG wg skali Truelove'a and Wittsa (NICE 2018).

W drugiej linii leczenia pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym WZJG, jeśli nie odnotowano poprawy w ciągu 4 tygodni od momentu rozpoczęcia terapii pierwszej linii z wykorzystaniem aminosalicylanów lub jeśli wystąpi pogorszenie objawów pomimo leczenia, należy rozważyć dodanie doustnego prednizolonu do terapii aminosalicylanami w celu indukcji remisji. Dodanie doustnego prednizolonu wiąże się z przerwaniem stosowania dipropionianu beklometazonu. Jeśli odpowiedź na doustny prednizolon jest niewystarczająca po 2-4 tygodniach, to należy rozważyć dodanie doustnego takrolimusu (NICE 2018).

Tofacytynib rekomendowany jest w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*NICE 2018*).

Inflixymab, adalimumab i golimumab są rekomendowane (w zakresie swoich wskazań rejestracyjnych) jako opcje w leczeniu pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalną z zastosowaniem kortykosteroidów i merkaptopuryny lub azatiopryny, lub z nietolerancją, lub przeciwwskazaniami do takich terapii. Inflixymab, adalimumab i golimumab powinny być podawane zgodnie z zaplanowanym przebiegiem leczenia do momentu niepowodzenia terapii (w tym konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego) lub nie dłużej jak 12 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia (w zależności co nastąpi wcześniej). Decyzja o dalszym leczeniu zależy od specjalisty, który powinien rozważyć z pacjentem bądź jego opiekunem korzyści i ryzyko kontynuacji terapii. Terapia powinna być kontynuowana tylko jeśli są jednoznaczne dowody wskazujące na odpowiedź determinowaną objawami klinicznymi, markerami biologicznymi i badaniami (w tym endoskopia, o ile jest konieczna). Pacjenci, którzy kontynuują leczenie powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy w celu weryfikacji, czy trwające leczenie jest w dalszym ciągu klinicznie zasadne. Należy rozważyć próbne wycofanie z leczenia dla wszystkich pacjentów, którzy są w stabilnej klinicznej remisji. Pacjentom z nawrotami choroby po przerwaniu leczenia należy umożliwić ponowne rozpoczęcie terapii (*NICE 2018*).

Wedolizumab jest rekomendowany (w zakresie wskazań rejestracyjnych) jako opcja w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci aktywnego WZJG u pacjentów dorosłych, o ile firma dostarczy wedolizumab z ceną uzgodnioną w ramach *patient access scheme*. Wedolizumab powinien być podawany do momentu aż przestanie działać bądź niezbędna jest interwencja chirurgiczna. W 12 miesiącu od momentu leczenia pacjenci powinni być ponownie oceniani, aby określić zasadność dalszego leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku jednoznacznych dowodów na utrzymujące się korzyści kliniczne z leczenia. W przypadku osób z pełną remisją w 12 miesiącu terapii należy rozważyć przerwanie wedolizumabu, a następnie wznowienie leczenia w przypadku wystąpienia nawrotu. Pacjenci kontynuujący terapię wedolizumabem powinni być ponownie oceniani przynajmniej co 12 miesięcy, aby określić czy zasadne jest dalsze leczenie wedolizumabem (*NICE 2018*).

W II linii leczenia ciężkiej, ostrej postaci WZJG (pacjent przyjęty do szpitala) u pacjentów, u których odnotowano niewielkie lub brak postępów w okresie 72 godzin od momentu rozpoczęcia podawania dożylnych kortykosteroidów lub, u których objawy pogorszyły się w dowolnym momencie pomimo

leczenia kortykosteroidami, należy rozważyć dodanie do dożylnych kortykosteroidów dożylniej cyklosporyny. Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę preferencje pacjenta (NICE 2018).

Wytyczne dla infliksymabu odnoszą się do terapii indukującej z zastosowaniem 3 dawek leku. Infliksymab jest rekomendowany jako opcja w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężkiej postaci aktywnego WZJG tylko dla pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie nieodpowiednia, w oparciu o dokładną ocenę ryzyka i korzyści leczenia dla każdego pacjenta indywidualnie. W przypadku pacjentów, którzy nie spełniają powyższych kryteriów, infliksymab powinien być stosowany tylko w leczeniu ostrych zaostrzeń silnie aktywnego WZJG w ramach badań klinicznych (NICE 2018).

Wśród możliwych terapii stosowanych w celu podtrzymania remisji wytyczne wymieniają aminosalicylany podawane doustnie i/lub miejscowo oraz doustną azatioprynę lub merkaptopurynę (NICE 2018).

### 2.9.1.2.3 Japanese Society of Gastroenterology

W dokumencie opracowanym w 2018 r. przez *Japanese Society of Gastroenterology* przyjęto klasyfikację ciężkości choroby zaprezentowaną w tabeli poniżej:

Tabela 21. Klasyfikacja ciężkości WZJG wg *Japanese Society of Gastroenterology* (JSG 2018).

Kryterium	Ciężkie	Umiarkowane	Łagodne
Liczba wypróżnień/dzień	≥ 6	wszystkie wartości pomiędzy	≤ 4
Krew w stolcu	+++		+ lub -
Ciepłota ciała	≥ 37,5 °C		nie
Tętno	≥ 90/min		nie
Niedokrwistość	Hb ≤ 10 g/dl		nie
OB	≥ 30 mm/h		prawidłowe

Eksperti rekomendują stosowanie kortykosteroidów w I linii leczenia pacjentów z ciężkim WZJG (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: B). Zaleca się stosowanie prednizolonu dożylnie w dziennej dawce 1-1,5 mg/kg (lub jej ekwiwalentu) (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: C). Zaleca się rozważenie stosowanie dożylniej cyklosporyny A (stopień rekomendacji: 2, poziom dowodów: C) lub takrolimusu (stopień rekomendacji: 1, siła dowodów: C) u chorych na ciężkie WZJG, którzy są oporni na leczenie steroidami. Leczenie anty-TNF $\alpha$  zaleca się chorym na ciężkie WZJG opornym na leczenie konwencjonalne (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). W badaniach wykazano, że podanie infliksymabu chorym na ciężkie WZJG oporne na steroidy jest tak samo skuteczne jak leczenie cyklosporyną A (poziom dowodów: C) (JSG 2018).

W leczeniu podtrzymującym remisję zaleca się stosowanie doustnych 5-ASA w dawce  $\geq 2$  g/dzień (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). Wlewy doodbytnicze 5-ASA są zalecane u chorych z dystalnym zapaleniem jelita grubego (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). Stosowanie leków immunomodulujących (azatiopryny/6-merkaptopuryny) rekomendowane jest u chorych zależnych od steroidów lub u których odnotowuje się trudności z ich odstawieniem (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). Długoterminowe stosowanie leków anty-TNF $\alpha$  zaleca się w leczeniu podtrzymującym remisję, u chorych na umiarkowane do ciężkiego WZJG, którzy osiągnęli remisję podczas terapii anty-TNF $\alpha$  (stopień rekomendacji: 1, poziom dowodów: B). Utrzymanie remisji poprzez stosowanie leków anty-TNF $\alpha$  zwiększa prawdopodobieństwo uniknięcia kolektomii (poziom dowodów: B) (JSG 2018).

#### 2.9.1.2.4 American Gastroenterology Association

W 2015 r. eksperci *American Gastroenterology Association* opublikowali dokument, w którym przedstawiono algorytm opieki nad chorymi z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W wytycznych zastosowano stratyfikację chorych na grupy o niskim i wysokim ryzyku kolektomii zgodnie z następującymi kryteriami:

- pacjenci o niskim ryzyku – ograniczona rozległość zmian, łagodne zmiany endoskopowe,
- pacjenci o wysokim ryzyku – zmiany rozległe, głębokie wrzody, wiek < 40 lat, wysokie wartości CRP i OB, choroba wymagająca terapii steroidami, hospitalizacje w wywiadzie, zakażenie *C. difficile*, zakażenie CMV (AGA 2015).

Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się do chorych o wysokim ryzyku.

W leczeniu indukującym i podtrzymującym pacjentów wysokiego ryzyka, którzy będą przyjmowani ambulatoryjnie należy zastosować krótki cykl steroidów z rozpoczęciem leczenia tiopuryną w ramach terapii indukującej, a w przypadku remisji należy rozważyć następujące opcje: tiopuryna i zmniejszane dawki steroidów przez 60 dni, terapia anty-TNF $\alpha$  z lub bez tiopuryny lub wedolizumab z lub bez tiopuryny lub metotreksatu. Innym sposobem leczenia indukującego w tej grupie chorych jest zastosowanie terapii anty-TNF $\alpha$  z lub bez tiopuryny lub wedolizumabu z lub bez leku immunomodulującego – w przypadku remisji w ramach terapii indukującej i podtrzymującej (AGA 2015).

Zgodnie z zaleceniami, w terapii dla pacjentów wysokiego ryzyka przyjmowanych ambulatoryjnie, u których nie osiągnięto remisji dalsze postępowanie uzależnione jest od rodzaju otrzymywanego leczenia indukującego:

- w przypadku braku odpowiedzi na prednizon: terapia anty-TNF $\alpha$  z lub bez tiopuryn, lub wedolizumab z lub bez leków immunomodulujących,
- w przypadku niepowodzenia utrzymania remisji zależnej od steroidów w wyniku zastosowania terapii tiopuryną: przy poziomie 6TGN < 230 pmol/8  $\times$  10<sup>8</sup> krwinek czerwonych należy zwiększyć dawkę tiopuryny i sprawdzić ponownie poziom metabolitów, natomiast przy poziomie 6TGN > 230 pmol/8  $\times$  10<sup>8</sup> krwinek czerwonych należy przejść na leczenie anty-TNF $\alpha$  lub wedolizumab,
- w przypadku utraty odpowiedzi na terapię anty-TNF $\alpha$ : przy subterapeutycznym poziomie przeciwciał (brak lub niski poziom) należy zwiększyć dawkę i lub zmniejszyć odstępy między podaniami leku oraz rozważyć dodanie leków immunomodulujących; przy subterapeutycznym poziomie przeciwciał (wysoki poziom) należy przejść na inny lek z grupy anty-TNF $\alpha$ ; przy poziomie terapeutycznym przeciwciał należy przejść na wedolizumab z lub bez leków immunomodulujących,
- w przypadku utraty odpowiedzi na wedolizumab: należy zwiększać dawkę co 4 tygodnie maksymalnie do 300 mg, a przy braku odpowiedzi przejść na terapię anty-TNF $\alpha$  z lub bez tiopuryny (AGA 2015).

W leczeniu indukującym i podtrzymującym pacjentów wysokiego ryzyka, którzy są hospitalizowani należy zastosować steroidy podawane dożylnie, infliksymab lub cyklosporynę podawaną dożylnie. W leczeniu podtrzymującym remisję indukowaną steroidami podawanymi dożylnie zaleca się stosowanie tiopuryny, anty-TNF $\alpha$  z lub bez tiopuryny lub wedolizumabu z lub bez leku immunomodulującego. Jeśli doszło do niepowodzenia leczenia dożylnymi steroidami należy rozważyć podanie infliksymabu, cyklosporyny lub kolektomię. W terapii podtrzymującej remisję indukowaną infliksymabem zalecana jest kontynuacja leczenia infliksymabem z lub bez tiopuryny, a w przypadku niepowodzenia leczenia infliksymabem - kolektomia. W leczeniu podtrzymującym remisję indukowaną cyklosporyną zaleca się rozpoczęcie terapii tiopuryną, anty-TNF $\alpha$  z lub bez tiopuryny lub wedolizumabem z lub bez leku immunomodulującego. Niepowodzenie leczenia cyklosporyną jest wskazaniem do kolektomii (AGA 2015).



### 2.9.1.2.5 World Gastroenterology Organization

W wytycznych *World Gastroenterology Organization* opublikowanych w 2016 r. przedstawiono rekomendacje dotyczące terapii WZJG w podziale na zasobność obszaru zamieszkiwanego przez chorych (*WGO 2016*).

W rejonach o ograniczonych zasobach zaleca się stosowanie sulfalazyny u chorych na łagodne do umiarkowanego WZJG i w celu podtrzymania remisji. Podawanie prednizolonu doustnie jest wskazane u chorych na umiarkowane do ciężkiego WZJG, podczas gdy chorzy z ostrym ciężkim WZJG wymagają podawania steroidów dożylnie. W przypadku, gdy ostre WZJG nie odpowiada na dożylnie kortykosteroidy lub pacjent ma przewlekłą steroidooporność/steroidozależność, należy rozważyć kolektomię z zaznaczeniem, że decyzja ta powinna być podjęta w odpowiednim czasie. Można rozważyć zarówno oksfordzkie, jak i szwedzkie predykatory efektów w trzecim dniu dożylnego podawania kortykosteroidów. Pacjenci z chorobą oporną na leczenie powinni być aktywnie badani w kierunku CMV i *C. difficile* (*WGO 2016*).

W rejonach o średnich zasobach zaleca się stosowanie sulfalazyny u chorych na łagodne do umiarkowanego WZJG. Jeśli remisja nie została uzyskana po terapii 5-ASA, należy rozważyć azatioprynę lub 6-merkaptopurynę/azatioprynę. W przypadku niepowodzenia terapii azatiopryną należy rozważyć anty-TNF $\alpha$  lub wedolizumab. Jeśli dostępne są leki biologiczne, to w zależności od stopnia nasilenia choroby ich stosowanie może być wskazane zamiast prób leczenia monoterapią immunomodulującą (*WGO 2016*).

W regionach o szerokim dostępie do zasobów u pacjentów z ciężkim WZJG może być rozważona cyklosporyna. Infliksymab i adalimumab mogą być rozważone w leczeniu ciężkiego WZJG, umiarkowanie ciężkiego steroidozależnego lub steroidoopornego WZJG. Infliksymab lub wedolizumab podawane dożylnie, lub adalimumab lub golimumab podawane podskórnie stanowią opcje dla pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć anty-TNF $\alpha$  lub wedolizumab (*WGO 2016*).

### 2.9.1.2.6 New Zealand Society of Gastroenterology

Eksperti *New Zealand Society of Gastroenterology* opracowali w 2015 r. dokument, w którym przedstawiono zasady postępowania terapeutycznego u chorych na oporne na leczenie wrzodziejące zapalenie jelita grubego obejmującego pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych oraz z opornością

na leczenie standardowymi lekami immunomodulującymi (azatiopryną/6-merkaptopuryną) zgodnie z następującymi definicjami:

- steroidooporność – pacjenci z chorobą aktywną pomimo stosowania prednizolonu w dawce do 0,75 mg/kg/dzień przez okres 4 tygodni,
- steroidozależność – pacjenci niezdolni do zmniejszenia dawki przyjmowanych steroidów poniżej dawki odpowiadającej 10 mg/dzień prednizolonu w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu steroidoterapii, bez nawrotu choroby lub pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu choroby w ciągu 3 miesięcy po zaprzestaniu leczenia steroidami,
- oporność na leczenie immunomodulujące – pacjenci z chorobą aktywną lub nawrotem choroby pomimo stosowania tiopuryn w adekwatnych dawkach przez  $\geq 3$  miesiące (np. azatiopryny 2-2,5 mg/kg/dzień lub merkaptopuryna w dawce 0,75-1 mg/kg/dzień przy braku leukopenii) (NZSG 2015).

Głównym założeniem w postępowaniu z oporną na leczenie WZJG jest minimalizacja narażenia pacjenta na przewlekłe stosowanie steroidów. Wybór terapii alternatywnej powinien uwzględniać siłę leku, profil działań niepożądanych, preferencje pacjenta, wiek, płeć, obecnie stosowane leki, uprzednią odpowiedź na zastosowane leczenie oraz brak lub obecność dodatkowych objawów w obrębie jelita. Przed wdrożeniem nowych leków immunosupresyjnych ważne jest, aby zoptymalizować standardowe leczenie pierwszej i drugiej linii. Ponadto, terapię drugiej linii z zastosowaniem leków immunomodulujących, biologicznych i interwencji chirurgicznych mogą być konieczne (NZSG 2015).

W pierwszej kolejności zaleca się zoptymalizowanie terapii z wykorzystaniem 5-ASA (zwiększenie dawki doustnej mesalazyny do 4 g/dzień oraz dodanie mesalazyny w postaci wlewu doodbytniczego w dawce 1-2 g/dzień) i leków immunomodulujących – tiopuryn (azatiopryny, 6-merkaptopuryny). Wśród leków drugiej linii wytyczne wymieniają metotreksat, takrolimus i cyklosporynę A. W ramach leczenia biologicznego autorzy wskazują na terapię anti-TNF $\alpha$ : infliksymab, adalimumab, terapię skojarzoną azatiopryną z anti-TNF $\alpha$ . Autorzy wytycznych uwzględnili również inne terapie o udokumentowanej skuteczności, zwrócono jednak uwagę, że w Nowej Zelandii technologie te nie są refundowane i łatwo dostępne: golimumab, wedolizumab, **tofacytynib**. Wśród terapii o niepewnej skuteczności wymieniono leukocytaferozę i przeszczepienie flory kałowej (NZSG 2015).

Jeśli optymalizacja standardowej immunosupresji w ramach leczenia łagodnego do umiarkowanego WZJG zakończy się niepowodzeniem, to główną dostępną opcją terapeutyczną jest terapia anti-TNF $\alpha$

i kolektomia. Chociaż istnieją inne strategie immunosupresyjne, to nie wykazano, że są na równi skuteczne co terapia anti-TNF $\alpha$ . Obecnie dowody dla metotreksatu są ograniczone, zaś dostępne badania dla takrolimusu obejmują małą populację. W podejmowaniu decyzji odnośnie kolejnego etapu leczenia opornego na standardową terapię WZJG ważne jest podejście multidyscyplinarne. Dyskusja z chirurgiem jelita grubego oraz terapeutą w zakresie stomii nad tym, co wiąże się z interwencją chirurgiczną, w znacznym stopniu wspomogą podjęcie decyzji, dlatego powinna być przeprowadzona na wczesnym etapie procesu leczenia. W wielu przypadkach okres próbny terapii anti-TNF $\alpha$  jest wymagany, a w niektórych sytuacjach bezpośrednio przejście do interwencji chirurgicznej (NZSG 2015).

### 2.9.1.2.7 Konsensus ekspertów kanadyjskich

W 2015 r. w publikacji *Bressler 2015* zamieszczono wyniki prac nad konsensusem 23 ekspertów kanadyjskich dotyczącego terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W dokumencie tym przyjęto następujące definicje:

- remisja całkowita – osiągnięcie zarówno remisji objawowej (prawidłowa częstość wypróżnień  $\leq 3$  dzień i brak krwi w stolcu) oraz remisji ocenianej endoskopowo (prawidłowa śluzówka, rozmycie naczyń i/lub przewlekłe zmiany np. polipy zapalne, blizny bez kruchości),
- odpowiedź objawowa – znacząca poprawa w zakresie objawów choroby w ocenie zarówno chorego, jak i lekarza prowadzącego, bez osiągnięcia remisji; odpowiedź ta nie powinna być traktowana jako pożądany wynik końcowy, ale jako użyteczne narzędzie do oceny wczesnej odpowiedzi na leczenie (*Bressler 2015*).

W opinii ekspertów ocena aktywności choroby (łagodna, umiarkowana, ciężka), a w konsekwencji rodzaj podejmowanego leczenia, często z konieczności oparta jest wyłącznie o ocenę objawów klinicznych, bez wyników badań endoskopowych. Eksperti podkreślają jednak, że jeśli to możliwe należy stosować bardziej formalne narzędzia oceny tj. skala Mayo i taka klasyfikacja została przyjęta w wytycznych, chyba, że sprecyzowano inaczej (*Bressler 2015*).

W leczeniu indukcyjnym łagodnego do umiarkowanego aktywnego zapalenia okrężnicy (*proctitis*) lub łagodnego do umiarkowanego aktywnego lewostronnego WZJG zaleca się stosowanie doodbytniczych 5-ASA odpowiednio w dawce 1 g/dzień (silna rekomendacja, dowody o wysokiej jakości) lub  $\geq 1$  g/dzień (silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości). W leczeniu indukcyjnym łagodnego do umiarkowanego WZJG ze zmianami wykraczającymi poza okrężnicę zalecana jest terapia indukcyjna

doustnymi 5-ASA w dawce 2-4,8 g/dzień (silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości) lub stosowanie skojarzenia doustnych i doodbytniczych 5-ASA (słaba rekomendacja, dowody o niskiej jakości). Jako terapię alternatywną w leczeniu indukcyjnym chorych na WZJG wskazano doustny budesonid MMX (rekomendacja słaba, dowody o wysokiej jakości). Nie zaleca się stosowania monoterapii tiopuryną w leczeniu indukcyjnym oraz monoterapii metotreksatem w leczeniu indukującym lub podtrzymującym remisję (rekomendacja silna, dowody o niskiej jakości). Ocena odpowiedzi na leczenie 5-ASA zalecana jest w okresie 4-8 tygodni terapii (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). U chorych z łagodnym do umiarkowanego aktywnym zapaleniem okrężnicy (*proctitis*) lub łagodnym do umiarkowanego aktywnym lewostronnym WZJG osiągających remisję całkowitą należy podtrzymywać dotychczasowe leczenie (silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości). U chorych bez odpowiedzi na leczenie doustnymi 5-ASA nie zaleca się zmiany preparatu na inny (silna rekomendacja, dowody o niskiej jakości); zalecanym postępowaniem są doustne kortykosteroidy (*Bressler 2015*).

W leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG rekomenduje się stosowanie doustnych kortykosteroidów jako leczenia indukującego remisję I linii (silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości). Ocena wyników leczenia kortykosteroidami powinna nastąpić w ciągu 2 tygodni (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). Wybranim chorym, u których odnotowano remisję objawów w czasie terapii doustnymi kortykosteroidami zaleca się monoterapię tiopuryną jako leczenie podtrzymujące remisję (słaba rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości) (*Bressler 2015*).

Terapia anty-TNF $\alpha$  rekomendowana jest w celu uzyskania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy nie odpowiadają na tiopuryny lub kortykosteroidy (silna rekomendacja, dowody o wysokiej jakości). W momencie rozpoczęcia terapii anty-TNF $\alpha$  zalecane jest skojarzenie leczenia z tiopurynami lub metotreksatem bardziej niż monoterapia, w celu indukcji remisji całkowitej (silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości dla azatiopryny i dowody o bardzo niskiej jakości dla metotreksatu). W przypadku pacjentów z WZJG zależnych od leczenia kortykosteroidami zalecana jest terapia anty-TNF $\alpha$  w celu indukcji i utrzymania całkowitej remisji wolnej od stosowania kortykosteroidów (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). Zaleca się, aby odpowiedź objawowa na terapię indukującą anty-TNF $\alpha$  u pacjentów z WZJG była oceniana w 8-12 tygodniu w celu określenia potrzeby wprowadzenia zmian w leczeniu (silna rekomendacja, dowody o niskiej jakości). W przypadku pacjentów z WZJG, którzy odpowiadają na terapię indukującą anty-TNF $\alpha$  zaleca się kontynuowanie terapii anty-TNF $\alpha$  w celu utrzymania całkowitej remisji (silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów dla infliksymabu i adalimumabu i wysoka jakość dowodów dla golimumabu). W

przypadku pacjentów z WZJG, którzy mają suboptymalną odpowiedź na terapię indukującą anty-TNF $\alpha$  rekomendowane jest zwiększenie dawki w celu osiągnięcia całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). W przypadku pacjentów z WZJG, którzy tracą odpowiedź na terapię podtrzymującą anty-TNF $\alpha$  zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji (silna rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości). Zaleca się, aby optymalizacja dawki dla pacjentów z WZJG odbywała się przy pomocy terapeutycznego monitoringu leków (silna rekomendacja, dowody o niskiej jakości) (*Bressler 2015*).

#### 2.9.1.2.8 Konsensus ekspertów francuskich

W publikacji *Peyrin-Biroulet 2016* zamieszczono francuskie, narodowe rekomendacje dotyczące postępowania u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, będące wynikiem konsensusu osiągniętego przez grupę 37 gastroenterologów. W wytycznych tych przedstawiono algorytm postępowania u chorych na umiarkowane do ciężkiego WZJG (z wyłączeniem zapalenia okrężnicy [*proctitis*]), ostrego ciężkiego WZJG, zapalenia torebki oraz opornego zapalenia okrężnicy (*Peyrin-Biroulet 2016*). W wytycznych tych wprowadzono następujące definicje:

- remisja – całkowite ustąpienie objawów oraz gojenie śluzówki obserwowane endoskopowo (0 lub 1 wg skali Mayo) lub wg definicji ECCO częstość wypróżnień  $\leq 3$ /dzień bez krwawienia lub parcia,
- odpowiedź na leczenie – poprawa kliniczna i endoskopowa zgodnie z indeksem aktywności klinicznej stosowanym w badaniu; ogólnie przyjęto, że odpowiada ona  $> 30\%$  spadkowi wskaźnika wg skali Mayo wraz ze zmniejszeniem krwawienia z odbytnicy oraz wyniku badania endoskopowego,
- nawrót – nawrót objawów u chorego na WZJG w stadium remisji, który występuje spontanicznie lub po zastosowanym leczeniu; zgodnie z definicją ECCO powinien się on charakteryzować występowaniem krwawienia z odbytnicy, które może być związane ze zwiększeniem częstości wypróżnień i nieprawidłowościami śluzówki obserwowanymi endoskopowo,
- steroidooporność – występowanie aktywnego WZJG pomimo stosowania prednizolonu w dawce 0,75 mg/kg/dzień w okresie 4 tygodni,
- steroidozależność – niezdolność do zmniejszenia dawki steroidów  $< 10$  mg/dzień ekwiwalentu prednizolonu w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót objawów choroby w ciągu 3 miesięcy od zaprzestania steroidoterapii,

- oporność na leczenie immunomodulacyjne – występowanie aktywnego WZJG lub nawrotu choroby pomimo stosowania tiopuryn w adekwatnej dawce przez okres  $\geq 3$  miesięcy (*Peyrin-Biroulet 2016*).

W opinii ekspertów chorzy z łagodnym WZJG osiągają wynik 2-5 punktów wg skali Mayo, natomiast pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego WZJG  $\geq 6$  punktów (*Peyrin-Biroulet 2016*).

W leczeniu umiarkowanego WZJG, w przypadku chorych, którzy przestrzegają zalecanego leczenia (*adherent*), otrzymują leczenie podtrzymujące 5-ASA (1,6-2 g/dzień) i doświadczają nowego umiarkowanego rzutu choroby (wynik wg skali aktywności Mayo  $< 9$ ) zaleca się stosowanie doustnych steroidów lub optymalizację leczenia 5-ASA poprzez podwojenie dawki leków doustnych do  $\geq 4$  g/dzień oraz ich skojarzenie z preparatami 5-ASA podawanymi doodbytniczo. Jeśli u chorego występuje odpowiedź na takie leczenie należy kontynuować podawanie zwiększonych dawek 5-ASA, a jeśli brak odpowiedzi na zwiększone dawki 5-ASA w okresie 8 tygodni należy rozpocząć podawanie doustnych kortykosteroidów. U chorych odpowiadających na terapię doustnymi steroidami należy podawać jednocześnie doustne 5-ASA. W przypadku nietolerancji leczenia monoterapią kortykosteroidami należy rozpocząć terapię anti-TNF $\alpha$  lub alternatywnie wedolizumabem (jeśli występują przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia anti-TNF $\alpha$ ). Leczenie anti-TNF $\alpha$  należy kontynuować u chorych odpowiadających na taką terapię, a jeśli wystąpi niepowodzenie leczenia anti-TNF $\alpha$  należy podać wedolizumab. W przypadku pacjentów z umiarkowanym WZJG steroidozależnych należy rozpocząć leczenie azatiopryną w dawce 2,5 mg/kg/dzień. W przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie azatiopryną należy zaniechać podawania kortykosteroidów i kontynuować podawanie azatiopryny w monoterapii. W przypadku braku odpowiedzi nie osiągnięto konsensusu ekspertów a możliwe opcje leczenia to optymalizacji dawki azatiopryny lub leczenie anti-TNF $\alpha$ . Chorym na umiarkowane WZJG, steroidoopornym należy podawać leczenie anti-TNF $\alpha$ . Stosowanie wedolizumabu jest wskazane w przypadku niepowodzenia terapii anti-TNF $\alpha$  w pierwszej linii, natomiast jeśli doszło do kolejnego niepowodzenia leczenia należy (na podstawie wyników oznaczeń metabolitów leków anti-TNF $\alpha$ ) wybrać spośród: zmiany leczenia na wedolizumab, zmiany leczenia na inny lek anti-TNF $\alpha$  lub optymalizację leczenia anti-TNF $\alpha$  (*Peyrin-Biroulet 2016*).

W leczeniu ciężkiego WZJG, w przypadku chorych, którzy przestrzegają zalecanego leczenia (*adherent*), otrzymują leczenie podtrzymujące 5-ASA (1,6-2 g/dzień) i doświadczają nowego ciężkiego rzutu choroby (wynik wg skali aktywności Mayo  $> 9$ ) zaleca się stosowanie doustnych steroidów, a po wystąpieniu odpowiedzi na takie leczenie azatiopryny. W przypadku nietolerancji leczenia monoterapią korty-

kosteroidami należy rozpocząć terapię anty-TNF $\alpha$ . Jeśli wystąpi odpowiedź na leczenie anty-TNF $\alpha$  należy je kontynuować, natomiast przy braku odpowiedzi podać wedolizumab. W przypadku wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie anty-TNF $\alpha$  należy wybrać (na podstawie wyników oznaczeń metabolitów leków anty-TNF $\alpha$ ) spośród: zmiany leczenia na wedolizumab, zmiany leczenia na inny lek anty-TNF $\alpha$  lub optymalizację leczenia anty-TNF $\alpha$ . W przypadku pacjentów z ciężkim WZJG steroidozależnych zaleca się stosowanie azatiopryny. Jeśli występuje odpowiedź na leczenie azatiopryną należy kontynuować terapię, a w przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie leków anty-TNF $\alpha$ . Stosowanie wedolizumabu jest wskazane w przypadku niepowodzenia terapii anty-TNF $\alpha$  w pierwszej linii, natomiast jeśli doszło do kolejnego niepowodzenia leczenia należy (na podstawie wyników oznaczeń metabolitów leków anty-TNF $\alpha$ ) wybrać spośród: zmiany leczenia na wedolizumab, zmiany leczenia na inny lek anty-TNF $\alpha$  lub optymalizację leczenia anty-TNF $\alpha$ . Chorym na ciężkie WZJG steroidoopornym należy podawać leczenie anty-TNF $\alpha$ . Również w tej grupie stosowanie wedolizumabu jest wskazane w przypadku niepowodzenia terapii anty-TNF $\alpha$  w pierwszej linii, natomiast jeśli doszło do kolejnego niepowodzenia leczenia należy (na podstawie wyników oznaczeń metabolitów leków anty-TNF $\alpha$ ) wybrać spośród: zmiany leczenia na wedolizumab, zmiany leczenia na inny lek anty-TNF $\alpha$  lub optymalizację leczenia anty-TNF $\alpha$  (Peyrin-Biroulet 2016).

W leczeniu ostrego ciężkiego WZJG wymagającego hospitalizacji zaleca się stosowanie dożylnych kortykosteroidów, a po uzyskaniu odpowiedzi - azatiopryny. U niektórych chorych, we wczesnej fazie ostrego ciężkiego WZJG można rozważyć stosowanie 5-ASA po kortykosteroidach, bez leczenia immunosupresyjnego. W wyborze leczenia należy się kierować wiekiem pacjenta oraz charakterystyką kliniczną rzutu. W przypadku niepowodzenia terapii dożylnych kortykosteroidami należy rozważyć interwencję chirurgiczną lub alternatywnie infliksymab lub cyklosporynę. U chorych odpowiadających na cyklosporynę należy zastosować leczenie podtrzymujące azatiopryną, a przy braku odpowiedzi infliksymab lub leczenie chirurgiczne. Jeśli zdecydowano o leczeniu infliksymabem należy ocenić odpowiedź na leczenie w 7 dniu – jeśli odnotowano jej wystąpienie należy stosować infliksymab w skojarzeniu z tiopuryną przez okres 6-12 miesięcy. Jeśli w trakcie tej terapii uzyskano utrzymującą się remisję można rozważyć przerwanie terapii jednym z leków. W przypadku niepowodzenia terapii infliksymabem należy przedyskutować możliwość interwencji chirurgicznej, a jeśli nie zostanie ona podjęta optymalizację leczenia infliksymabem lub leczenie cyklosporyną (Peyrin-Biroulet 2016).

W przypadku opornego na leczenie zapalenia okrężnicy (*proctitis*) (tj. braku remisji lub poprawy po 2 miesiącach terapii doodbytnicznymi 5-ASA z/bez jednoczesnego podawania doustnych salicylanów i 1

miesiąca leczenia steroidami miejscowymi) z niepowodzeniem terapii azatiopryną zaleca się podawanie leków anti-TNF $\alpha$  w skojarzeniu z azatiopryną. Jeśli odpowiedź na takie leczenie (remisja) będzie utrzymana w okresie 6-24 miesięcy należy odstawić azatioprynę (w zależności od stosowanego leku anti-TNF $\alpha$  oraz czasu trwania leczenia skojarzonego). W przypadku niepowodzenia terapii skojarzonej azatiopryną i anti-TNF $\alpha$  należy rozpocząć podawanie wedolizumabu, a po niepowodzeniu leczenia wedolizumabem zalecana jest optymalizacja jego dawkowania lub terapię metotreksatem lub leczenie chirurgiczne. W przypadku wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie skojarzone azatiopryną i anti-TNF $\alpha$  zaleca się rozpoczęcie leczenia innym lekiem anti-TNF $\alpha$ , optymalizację dawkowania leku anti-TNF $\alpha$  lub podawanie wedolizumabu (*Peyrin-Biroulet 2016*).

#### 2.9.1.2.9 Konsensus ekspertów hiszpańskich

Zgodnie z konsensusem ekspertów hiszpańskich pracujących w ramach *Grupo Espanol de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa* opublikowanym w 2013 r. w leczeniu łagodnego bądź umiarkowanego WZJG należy stosować doustne salicylany (rekomendacja: silna, jakość dowodów: wysoka). Można również rozważyć stosowanie ich skojarzenia z salicylanami stosowanymi miejscowo (doodbytniczo) – wykazano wyższość skojarzenia nad monoterapią w indukcji remisji u chorych na rozległe lub lewostronne WZJG (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: umiarkowana). Monoterapia salicylanami podawanymi doodbytniczo jest wskazana u pacjentów z lewostronnym WZJG (rekomendacja: silna, jakość dowodów: wysoka). Stosowanie doustnych kortykosteroidów w dawce 1 mg/kg/dzień jest zalecane w leczeniu indukującym remisję u pacjentów z łagodnym do ciężkiego WZJG (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Można również rozważyć zastosowanie steroidów o niskiej biodostępności (dipropionianu beklometazonu) (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: niska) – rekomenduje się stosowanie steroidów o niskiej biodostępności zamiast preparatów o wysokiej biodostępności (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Zaleca się stosowanie mesalazyny podawanej doodbytniczo zamiast steroidów podawanych doodbytniczo u chorych z łagodnym do umiarkowanego lewostronnym WZJG, w minimalnej dawce 1 g/dzień (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Nie zaleca się stosowania tiopuryn (azatiopryny/merkaptopuryny) w indukcji remisji u chorych na łagodne do umiarkowanego WZJG (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: niska) (*Gomollón 2013*).

Nie zaleca się stosowania metotreksatu w indukcji remisji u chorych na umiarkowane WZJG. Zaleca się stosowanie w indukcji remisji u chorych na umiarkowane WZJG steroidozależne lub steroidooporne infliksymabu w dawce początkowej 5 mg/kg, a następnie drugą dawką po 14 dniach terapii i trzecią



dawką podaną po 42 dniach (rekomendacja: silna, jakość dowodów: wysoka). Można rozważyć zastosowanie adalimumabu w indukcji remisji u chorych na umiarkowane WZJG steroidozależne lub steroidooporne (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: umiarkowana) (*Gommollón 2013*).

W leczeniu indukującym ciężkiego WZJG należy stosować kortykosteroidy dożylnie – prednizon w dawce 1 mg/kg (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Jako skuteczne oceniono również podanie dożylnie cyklosporyny w dawce 2 mg/kg/dzień (dawka może być zwiększana indywidualnie do maksymalnie 4 mg/kg/dzień) pacjentom z ciężkim steroidoopornym WZJG (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). W tej grupie chorych można zastosować również takrolimus (rekomendacja słaba, jakość dowodów: niska). Rekomenduje się stosowanie infliksymabu w leczeniu indukującym remisję u chorych na ciężkie WZJG, zwłaszcza opornych na leczenie steroidami (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Nie zaleca się stosowania heparyny (rekomendacja: silna, jakość dowodów niska) oraz leczenia pozajelitowego (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: niska) (*Gommollón 2013*).

Rekomenduje się stosowanie doustnych salicylanów w długoterminowy leczeniu podtrzymującym u chorych z łagodną do umiarkowanej postacią WZJG, których remisję osiągnięto po zastosowaniu salicylanów, którzy nie stosowali steroidów w leczeniu indukującym w minimalnej dawce 2 g/dzień sulfalazyny lub 1,5 g/dzień mesalazyny (rekomendacja silna, jakość dowodów: wysoka). Stosowanie miejscowej mesalazyny zalecane jest w leczeniu podtrzymującym remisję, u chorych z łagodną i umiarkowaną postacią lewostronnego WZJG, nieleczonych wcześniej steroidami w minimalnej dawce 1 g 2-3 × tydzień (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Zastosowanie azatiopryny w dawkach 2,5-3 mg/kg masy ciała/dzień w pojedynczej dawce, w trakcie leczenia podtrzymującego remisję zalecane jest u chorych na łagodne i umiarkowane WZJG steroidozależne (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana). Nie należy rozważać stosowania metotreksatu w leczeniu podtrzymującym remisję u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym WZJG steroidozależnym/steroidoopornym (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: niska). Zaleca się stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym remisję u chorych z łagodnym i umiarkowanym WZJG steroidozależnym/steroidoopornym lub u chorych uzyskujących remisję po zastosowaniu infliksymabu w dawce 5 mg/kg/dzień przez 5 tygodni (rekomendacja: silna, jakość dowodów: wysoka), a także u osób z ciężkim WZJG uzyskujących remisję po zastosowaniu infliksymabu (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: niska). Autorzy wytycznych podkreślili także, że z uwagi na bardzo niską jakość dowodów klinicznych nie jest możliwe wydanie rekomendacji odnoszącej się do stosowania tiopuryn w leczeniu podtrzymu-

jących remisję uzyskaną po zastosowaniu infliksymabu w terapii osób z ciężkim WZJG. Możliwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego azatiopryną/merkaptopuryną w skojarzeniu lub nie z doustną cyklosporyną w ciągu pierwszych 3 miesięcy po leczeniu indukującym remisję z użyciem cyklosporyna u chorych na ciężkie WZJG steroidoopornych (rekomen-dacja: słaba, jakość dowodów: niska). Nie zaleca się stosowania cyklosporyny w leczeniu podtrzymującym remisję u chorych na WZJG osiągających remisję po terapii cyklosporyną (rekomen-dacja: silna, jakość dowodów: bardzo niska) oraz takrolimusu u chorych na ciężkie WZJG uzyskujących remisję w czasie terapii takrolimusem (rekomen-dacja: silna, jakość dowodów: bardzo niska) (*Gommollón 2013*).

#### 2.9.1.2.10 Konsensus ekspertów brazylijskich

W publikacji *Teixeira 2015* opublikowano rekomendacje dotyczące terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opracowane przez brazylijskich ekspertów w oparciu o wykonany uprzednio przegląd systematyczny literatury.

W terapii zapalenia okrężnicy (*proctitis*), lewostronnego WZJG lub umiarkowanego do ciężkiego rozległego WZJG opornego na leczenie konwencjonalne rekomenduje się stosowanie infliksymabu (B). Jak zaznaczono w publikacji w badaniu *SUCCESS* wykazano, że stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z azatiopryną charakteryzuje się wyższą odpowiedzią kliniczną, remisją kliniczną oraz wynikami z zakresu gojenia śluzówki jelita w porównaniu do monoterapii (B). Autorzy wytycznych konkludują, że terapia lekami anty-TNF $\alpha$  (infliksymab, adalimumab) jest skuteczna w leczeniu chorych na nieswoiste WZJG oporne na leczenie konwencjonalne. Ponadto, stosowanie leków anty-TNF $\alpha$  nie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych (A) (*Teixeira 2015*).

Ciężkie ostre wrzodziejące zapalenie jelita grubego wymaga zastosowania, jako leku z wyboru, hydrokortyzonu w dawce 300-400 mg/dzień lub metylprednizolonu w dawce 60 mg/dzień, podawanego w postaci infuzji ciągłych lub podzielonych na 3-4 podania (B). Chorzy powinni być ściśle monitorowani a w przypadku braku poprawy klinicznej i laboratoryjnej po 3-4 dniach dojelitowego podawania kortykosteroidów należy rozpocząć leczenie ratunkowe (cyklosporyną lub infliksymabem). Wykazano, że stosowanie infliksymabu w tej grupie chorych w dawce 5 mg/kg masy ciała jest skuteczne w zapobieganiu kolektomii zarówno w ocenie krótko- jak i długoterminowej (B). W przypadku braku poprawy po 48-72 godzinach terapii ratunkowej i jednoczesnym pogorszeniu stanu pacjenta lub jeśli zdiagnozowano perforację jelita konieczna jest interwencja chirurgiczna (B) (*Teixeira 2015*).

### 2.9.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa dokumenty prezentujące zalecenia krajowe oraz dziesięć publikacji przygotowanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe i grupy eksperckie, prezentujących zalecenia dotyczące leczenia indukującego oraz podtrzymującego u chorych na umiarkowane i ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W ramach leczenia indukującego remisję wśród najczęściej wymienianych leków znajdują się 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna) (*Eder 2013, Łodyga 2015, Gonciarz 2017, Peyrin-Biroulet 2016, Gommollón 2013*) oraz steroidy stosowane w razie nieskuteczności terapii 5-ASA (*Łodyga 2015, NICE 2018, Bressler 2015, Peyrin-Biroulet 2016*) lub jako leczenie z wyboru (*Teixeira 2015, Gommollón 2013*). W przypadku pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wymienionych leków nie jest skuteczne (np. występuje steroidooporność) lub istnieją przeciwwskazania do tego typu terapii możliwe jest zastosowanie leków immunosupresyjnych np. cyklosporyny (*Gommollón 2013*) lub takrolimusu (*ECCO 2017, NICE 2018*) i/lub leków biologicznych: anty-TNF $\alpha$  (*Bressler 2015, Peyrin-Biroulet 2016*) np. infliksymabu (*ECCO 2017, Teixeira 2015, Gommollón 2013*) czy adalimumabu (*NICE 2018, Gommollón 2013*), wedolizumabu (*Eder 2013, Łodyga 2015, NICE 2018, Peyrin-Biroulet 2016*) lub golimumabu (*Eder 2013, Łodyga 2015*).

W leczeniu podtrzymującym remisję u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać WZJG zalecane są 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna) (*Eder 2013, Łodyga 2015, Gonciarz 2017, ECCO 2017, NICE 2018, JSG 2018, NZSG 2015, Gommollón 2013*), a w dalszej kolejności tiopuryny (*ECCO 2017*): merkaptopuryna lub azatiopryna (*NICE 2018, NZSG 2015, Gommollón 2013*) (zwłaszcza u chorych steroidoopornych/steroidozależnych) (*Eder 2013, Łodyga 2015, Gonciarz 2017, JSG 2018, Peyrin-Biroulet 2016*). W przypadkach nietolerancji tiopuryn lub steroidooporności stosuje się leczenie immunosupresyjne: metotreksat, takrolimus (*NZSG 2015*), cyklosporynę (*Gonciarz 2017*) lub inhibitory TNF $\alpha$ : infliksymab lub adalimumab (*Eder 2013, Łodyga 2015, Gonciarz 2017, NZSG 2015, Gommollón 2013*) lub wedolizumab lub golimumab lub tofacytynib (*NZSG 2015*). Stosowanie inhibitorów TNF $\alpha$  jest zalecane także u chorych, którzy osiągnęli remisję stosując tego typu leczenie (*ECCO 2017, JSG 2018, Bressler 2015, Peyrin-Biroulet 2016*), natomiast wedolizumab może być zastosowany u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$  (*ECCO 2017, Peyrin-Biroulet 2016*) oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie wedolizumabem (*ECCO 2017*).

---

Zalecenia odnoszące się do produktu leczniczego Xeljanz odnaleziono jedynie w publikacjach *NZSG 2015* oraz *NICE 2018*, w których lek ten jest wymieniany jako jedna z terapii możliwa do zastosowania w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG. Należy jednak zauważyć, że w chwili publikacji odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wskazaniu i wciąż nie opublikowano wyników badań oceniających stosowanie tofacytynibu w terapii WZJG i lek ten nie był zarejestrowany we wnioskowanym.

## 2.10 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Należy podkreślić, że pomimo dostępności kilku opcji leczenia postaci ciężkiej i umiarkowanej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ich stosowanie wiąże się ze stosunkowo niskim odsetkiem uzyskiwanych remisji klinicznych przy towarzyszącym im ciężkim zdarzeniom niepożądanym i drodze podania nieakceptowanej przez część chorych.

Stosowanie kortykosteroidów, chociaż wiąże się z szybkim uzyskaniem efektu klinicznego w czasie leczenia indukującego związane jest z wystąpieniem szeregu zdarzeń niepożądanych i z tego powodu należy dążyć do zmniejszenia ich dawek/częstości podania. Dodatkowo u części chorych występuje zjawisko steroidoporności, co wymaga zastosowania innego postępowania terapeutycznego (*Li 2015*).

Leki biologiczne z grupy anty-TNF $\alpha$  oraz wedolizumab wymieniane są jako opcje leczenia w grupie chorych po niepowodzeniu lub z nietolerancją leczenia konwencjonalnego stosowanego w terapii indukującej remisję lub jako leczenie podtrzymujące. Należy jednak zauważyć, że u części chorych nie występuje odpowiedź na takie leczenie lub występuje wtórna utrata odpowiedzi na terapię np. na skutek wytworzenia przeciwciał (*Dalal 2015*). Dodatkowo leki te podawane są w formie infuzji dożylnych lub iniekcji podskórnych, co u części pacjentów, z uwagi na nieakceptowalną formę podania, może prowadzić do przerwania/zaniechania leczenia.

W przebiegu WZJG obciążeniem dla chorych jest też większe niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju raka jelita grubego, szczególnie u osób, które zaczęły chorować w dzieciństwie i mają duży zasięg zmian zapalnych (*Rogler 2014*). Choroba często powoduje wycofanie się z życia zawodowego oraz społecznego.

Z uwagi na powyższe należy zauważyć, że wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do opcji terapeutycznych nie tylko zdolnych do szybkiego wywołania i podtrzymania remisji objawów choroby, ale także o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i drodze podania. Objęcie tofacytynibu finansowaniem w leczeniu WZJG po niepowodzeniu terapii standardowej zapewni chorym alternatywę dla infliksymabu lub wedolizumabu, w tym również w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia biologicznego. Dodatkowo, obok zwiększenia dostępnych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych, należy podkreślić możliwość zastosowania doustnego leczenia, w przeciwieństwie do konieczności podań dożylnych obecnie refundowanych leków biologicznych.

### 3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*ChPL Xeljanz 2018*).

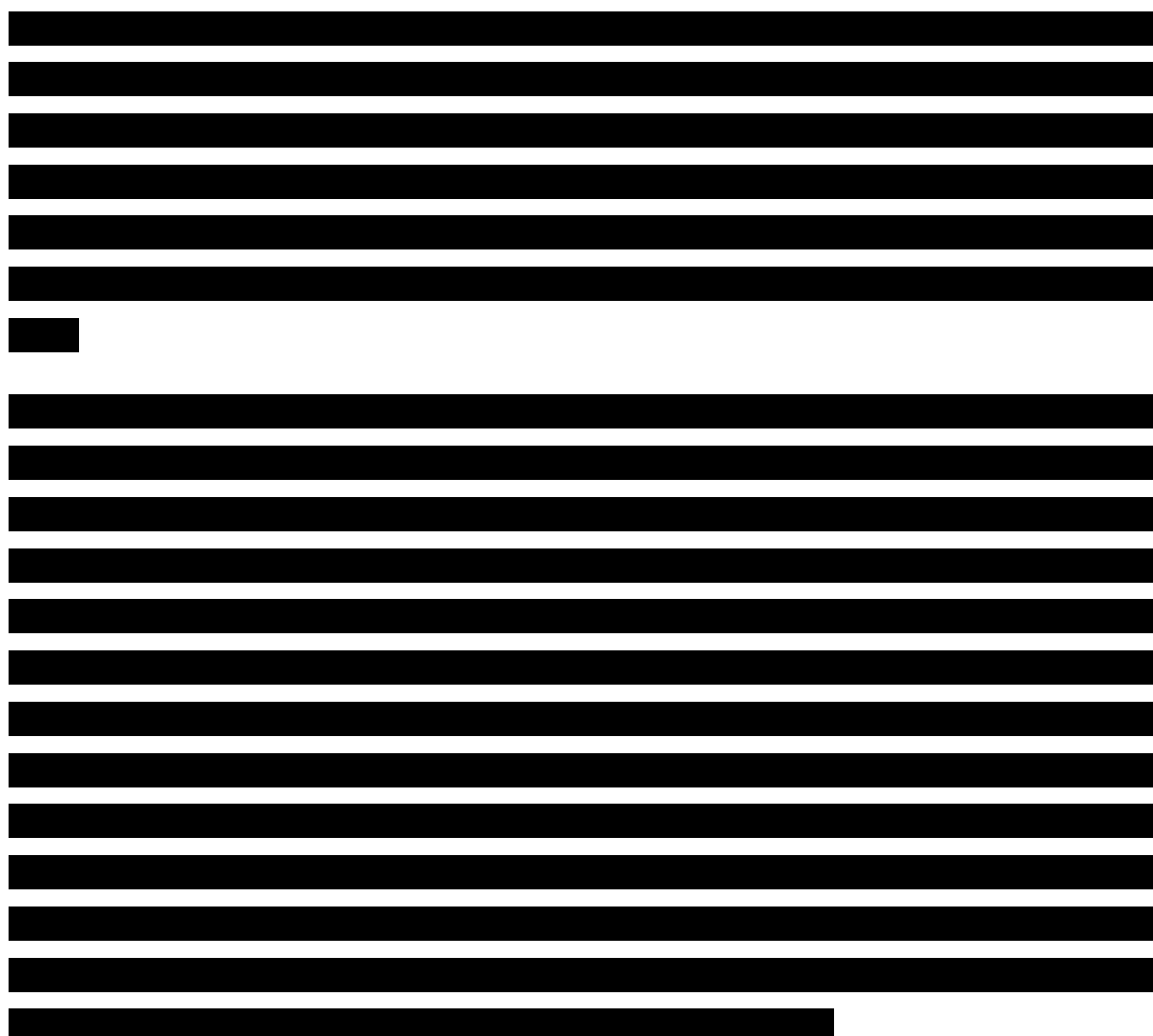
Zapisy w proponowanym programie lekowym uszczegółwiają kwestię ciężkości choroby oraz kryteria braku wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla produktu leczniczego Xeljanz stanowią będą w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku  $\geq 18$  r.ż.) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

Należy zauważyć, że wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce tj. kryteriów stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, dlatego wskazanie jest bardziej szczegółowo zdefiniowane od wskazania określonego w ChPL. Biorąc pod uwagę możliwe różnice w szczegółowych definicjach kryteriów niepowodzenia wcześniejszego leczenia w badaniach klinicznych oraz konieczność wykonania porównania pośredniego, dopuszczano odstępstwo od tak szczegółowych kryteriów dotyczących niepowodzenia wcześniejszego leczenia, zaznaczając je w opisie raportu i traktując jako ograniczenie.

## 4 Liczebność populacji docelowej

Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia oraz kryteriów stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie lekowym B.55 zauważono, że populacja docelowa dla leku VDZ i TOF jest taka sama, natomiast w przypadku IFX i TOF jedyną różnicą jest możliwość leczenia dzieci w wieku powyżej 6 lat za pomocą IFX (TOF jest wskazany wyłącznie u chorych od 18 roku życia). W związku z powyższymi wnioskami oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku TOF wykonano w oparciu o liczebność chorych na WZJG, którzy aktualnie są leczeni w ramach programu lekowego B.55, z wyłączeniem podgrupy chorych w wieku od 6 do 18 roku życia.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



## 5 Opis ocenianej interwencji – Xeljanz (tofacytynib)

### 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26.11.2018 r. (*ChPL Xeljanz 2018*).

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1178/001
		EU/1/17/1178/002
		EU/1/17/1178/003
		EU/1/17/1178/004
		EU/1/17/1178/005
		EU/1/17/1178/006
		EU/1/17/1178/007
		EU/1/17/1178/008
EU/1/17/1178/009		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26.11.2018 r.

Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)	
Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Kod ATC	L04AA29
Dostępne preparaty	XELJANZ 5 mg tabletki powlekane XELJANZ 10 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p> <p><b>Działanie farmakodynamiczne</b></p> <p>Leczenie pacjentów z RZS tofacytynibem przez maksymalnie 6 miesięcy powodowało zależne od dawki zmniejszenie liczby krążących komórek NK CD16/56+ (NK, ang. natural killer), przy czym szacuje się, że maksymalne zmniejszenie wystąpiło po około 8–10 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Zmiany na ogół cofały się po 2–6 tygodniach od przerwania leczenia. Leczenie tofacytynibem powodowało zależne od dawki zwiększenie liczby komórek B. Zmiany w liczbie krążących limfocytów T i subpopulacji limfocytów T (CD3+, CD4+ i CD8+) były niewielkie i nietrwałe. Po długotrwałym leczeniu (mediana czasu leczenia tofacytynibem wynosiła około 5 lat) liczba CD4+ i CD8+ zmniejszyła się odpowiednio o 28% i 27% (mediana), w porównaniu do wartości wyjściowych. W przeciwieństwie do obserwowanego zmniejszenia po krótkoterminowym dawkowaniu, liczba komórek NK CD16/56+ wzrosła o 73% (mediana) od wartości wyjściowych. Po długoterminowym stosowaniu tofacytynibu liczba komórek B CD19+ nie uległa dalszemu zwiększeniu. Po tymczasowym przerwaniu leczenia wszystkie zmienione wartości subpopulacji limfocytów powracały do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem ciężkich lub oportunistycznych zakażeń albo półpaśca, a liczbą subpopulacji limfocytów. Zmiany całkowitego stężenia IgG, IgM i IgA w surowicy w ciągu 6-miesięcznego stosowania tofacytynibu u pacjentów z RZS były niewielkie, nie zależały od dawki i były podobne do zmian obserwowanych w grupie pacjentów otrzymujących placebo, co wskazuje na brak tłumienia ogólnoustrojowej odpowiedzi humoralnej. Po zastosowaniu tofacytynibu u pacjentów z RZS obserwowano gwałtowne zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, który utrzymywał się przez cały okres dawkowania. Zmiany stężenia CRP obserwowane po zastosowaniu tofacytynibu nie ustępowały całkowicie w ciągu 2 tygodni od przerwania leczenia. Sugeruje to przedłużoną aktywność farmakodynamiczną w porównaniu do biologicznego okresu półtrwania.</p> <p><b>Badania dotyczące szczepień</b></p> <p>W kontrolowanym badaniu klinicznym pacjentów z RZS, którzy rozpoczęli przyjmowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę lub</p>

### Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

placebo, liczba pacjentów reagujących na szczepienie przeciw grypie była podobna w obu grupach: tofacytynib (57%) i placebo (62%). W przypadku szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom liczba pacjentów reagujących na szczepienie była następująca: 32% w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w skojarzeniu z MTX, 62% w grupie pacjentów otrzymujących tofacytynib w monoterapii, 62% w grupie pacjentów otrzymujących MTX w monoterapii i 77% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane, jednak podobne uzyskano w odrębnym badaniu dotyczącym szczepionki przeciw grypie oraz polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokom z udziałem pacjentów długotrwale leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę. Przeprowadzono badanie kontrolowane z udziałem pacjentów z RZS stosujących MTX w ramach leczenia podstawowego, którzy 2 do 3 tygodni przed rozpoczęciem 12-tygodniowego stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub placebo zostali zaszczepieni szczepionką zawierającą żywe, atenuowane wirusy (Zostavax®). Po 6 tygodniach odnotowano potwierdzoną odpowiedź humoralną i komórkową na szczepienie przeciw wirusowi VZV zarówno w grupie pacjentów przyjmujących tofacytynib, jak i w grupie otrzymującej placebo. Odpowiedzi były podobne do zaobserwowanych u zdrowych ochotników w wieku 50 lat i starszych. U pacjenta, który nie chorował wcześniej na ospę wietrzną i u którego nie stwierdzono przeciwciał przeciw ospie wietrznej na początku badania, po 16 dniach od szczepienia nastąpiło rozsiewanie się szczepów wirusa ze szczepionki przeciw ospie wietrznej. Przerwano u niego stosowanie tofacytynibu i po standardowym leczeniu lekami przeciwwirusowymi pacjent powrócił do zdrowia. U tego samego pacjenta odnotowano później silną, chociaż opóźnioną, odpowiedź humoralną i komórkową na szczepionkę.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

Profil PK tofacytynibu charakteryzuje się szybkim wchłanianiem (maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 0,5–1 godziny), szybką eliminacją (okres półtrwania wynosi około 3 godzin) i proporcjonalnym do dawki zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej. Stężenia w stanie stacjonarnym są osiągane w czasie 24–48 godzin, przy czym akumulacja po podaniu dwa razy na dobę jest znikoma.

#### **Wchłanianie i dystrybucja**

Tofacytynib jest dobrze wchłaniany, a biodostępność drogą doustną wynosi 74%. Jednoczesne podawanie tofacytynibu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie powodowało zmian wartości AUC, natomiast wartość C<sub>max</sub> zmniejszyła się o 32%. W badaniach klinicznych tofacytynib był podawany niezależnie od posiłku. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji wynosi 87 l. Około 40% krążącego tofacytynibu wiąże się z białkami osocza. Tofacytynib wiąże się głównie z albuminami i nie wydaje się, aby wiązał się z kwaśną  $\alpha$ 1-glikoproteina. Tofacytynib rozprowadza się równomiernie pomiędzy krwinkami czerwonymi a osoczem.

#### **Metabolizm i eliminacja**

Biorąc pod uwagę mechanizmy klirensu, tofacytynib jest w około 70% metabolizowany w wątrobie i w 30% wydalany przez nerki w formie leku macierzystego. Tofacytynib jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 z niewielkim udziałem izoenzymu CYP2C19. W badaniu z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie produktu leczniczego u ludzi ponad 65% całkowitej ilości krążących izotopów promieniotwórczych przypadła na niezmienioną substancję czynną, natomiast pozostałe 35% pochodziło od 8 metabolitów, z których każdy stanowił mniej niż 8% całkowitej radioaktywności. Wszystkie metabolity wykrywano u zwierząt i przewiduje się, że są one 10-krotnie słabszymi inhibitorami kinaz JAK1/3 niż tofacytynib. Nie stwierdzono konwersji stereochemicznej w próbkach ludzkich. Aktywność farmakologiczną wykazuje cząsteczka macierzysta tofacytynibu. Tofacytynib nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

## Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) oraz nie jest inhibitorem izoenzymów UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Badania in vitro wskazują, że tofacytynib w klinicznie istotnych stężeniach jest substratem MDR1, natomiast nie jest substratem białka oporności raka piersi (BCRP), OATP1B1/1B3 i OCT1/2 oraz nie jest inhibitorem MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3 ani MRP.

**Farmakokinetyka u pacjentów**

Aktywność enzymatyczna enzymów CYP u pacjentów z RZS jest zmniejszona z powodu występowania przewlekłego zapalenia. U pacjentów z RZS klirens tofacytynibu po podaniu doustnym nie zmienia się wraz z czasem, co oznacza, że leczenie tofacytynibem nie normalizuje aktywności enzymów CYP. Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona u pacjentów z RZS wykazała, że ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na tofacytynib u pacjentów o skrajnych masach ciała (40 kg, 140 kg) była podobna (w granicach 5%) do ekspozycji odnotowanej u pacjentów o wadze 70 kg. Oszacowano, że u pacjentów w wieku 80 lat wartość AUC zwiększyła się o mniej niż 5% w porównaniu do wartości odnotowanej u pacjentów o średniej wieku 55 lat. Oszacowano, że wartość AUC u kobiet była o 7% mniejsza w porównaniu do wartości występującej u mężczyzn. Dostępne dane wykazały również, że nie występują znaczące różnice w wartości AUC tofacytynibu pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej i pochodzenia azjatyckiego. Zaobserwowano w przybliżeniu liniową zależność między masą ciała a objętością dystrybucji, co objawiało się większymi wartościami  $C_{max}$  i niższymi wartościami  $C_{min}$  u pacjentów o mniejszej masie. Nie uważa się jednak, aby ta różnica była istotna klinicznie. Szacuje się, że zmienność pomiędzy pacjentami (procentowy współczynnik zmienności) w wartościach AUC tofacytynibu wynosi około 27%. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z aktywnym ŁZS oraz u pacjentów z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego pokrywały się z wynikami u pacjentów z RZS.

**Zaburzenia czynności nerek**

U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny 50–80 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek występowały większe o odpowiednio 37%, 43% i 123% wartości AUC w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wpływ dializy na całkowity klirens tofacytynibu był stosunkowo niewielki. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg średnie wartości AUC u osób z ESRD uzyskane na podstawie stężeń mierzonych w dzień bez dializy były o około 40% (90% przedział ufności: 1,5%–95%) większe w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u pacjentów z wyjściowymi wartościami klirensu kreatyniny (oszacowanymi za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) mniejszymi niż 40 ml/min.

**Zaburzenia czynności wątroby**

U osób z łagodnymi (klasa A w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby występowały większe o odpowiednio 3% i 65% wartości AUC w porównaniu do wartości występujących u osób z prawidłową czynnością wątroby. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tofacytynibu u osób z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby, ani u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C.

**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, *methotrexate*) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietole-

Wskazanie

## Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

## Dawkowanie i sposób podawania

rancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

**Łuszczycowe zapalenie stawów**

Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*).

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.

**Dawkowanie****Reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczycowe zapalenie stawów**

Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę.

**Dostosowanie dawki** Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku stosowania tego produktu w skojarzeniu z MTX.

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Zalecana dawka to 10 mg podawana doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym i 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych. U niektórych pacjentów, na przykład u osób, u których leczenie antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF) zakończyło się niepowodzeniem, należy rozważyć kontynuację dawki 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. Pacjenci, u których stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, mogą odnieść korzyści ze zwiększenia dawki produktu do 10 mg dwa razy na dobę. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tofacytynibem, można – zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania – zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) zaprzestać ich podawania.

**Wznowienie leczenia u pacjentów z WZJG**

U pacjentów, u których leczenie zostało przerwane, można rozważyć jego wznowienie. U pacjentów z utratą odpowiedzi można rozważyć ponowne przeprowadzenie leczenia indukującego tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych okres przerwy w leczeniu nie przekraczał roku. Skuteczność można odzyskać do 8. tygodnia, stosując tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

**Przerwanie i zaprzestanie leczenia**

Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie tofacytynibem należy przerwać i wznowić dopiero po ustąpieniu zakażenia. W przypadku stwierdzenia w wynikach badań laboratoryjnych krwi nieprawidłowości zależnych od dawki, w tym limfopenii, neutropenii i niedokrwistości,

## Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

konieczne może być przerwanie dawkowania. Jak zostało opisane w tabelach poniżej, zalecenia dotyczące przerywania dawkowania lub trwałego zaprzestania leczenia wydawane są w zależności od stopnia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych. Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi mniej niż 750 komórek/mm<sup>3</sup>.

## Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów (ALC)

Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm <sup>3</sup> )	Zalecane postępowanie
ALC większa niż lub równa 750	Dawkę należy utrzymać.
ALC 500–750	W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie, należy zmniejszyć dawkowanie lub przerwać podawanie leku aż do uzyskania ALC powyżej 750. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie produktu należy przerwać. Gdy ALC będzie większa niż 750, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
ALC mniejsza niż 500	Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych zostaną potwierdzone w badaniach powtórzonych w ciągu 7 dni, dawkowanie należy przerwać.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi mniej niż 1000 komórek/mm<sup>3</sup>.

## Zmniejszona bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)

Wynik badania laboratoryjnego (komórki/mm <sup>3</sup> )	Zalecane postępowanie
ANC większa niż 1000	Dawkę należy utrzymać.
ANC 500–1000	W przypadku utrzymywania się (2 kolejne wartości w tym zakresie w rutynowych badaniach) zmniejszenia wartości w tym zakresie, należy zmniejszyć dawkowanie lub przerwać podawanie leku aż do uzyskania ANC powyżej 1000. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę dawkowanie należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę podawanie leku należy przerwać. Gdy ANC będzie większa niż 1000, leczenie należy wznowić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
ANC mniejsza niż 500	Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych zostaną potwierdzone w badaniach powtórzonych w ciągu 7 dni, dawkowanie należy przerwać.

## Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

Zaleca się, aby nie rozpoczynać dawkowania u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl.

## Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Wynik badania laboratoryjnego (g/dl)	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie stężenia o wartość mniejszą lub równą 2 g/dl i do stężenia większego lub równego 9,0 g/dl	Dawkę należy utrzymać.
Zmniejszenie stężenia o więcej niż 2 g/dl lub poniżej 8,0 g/dl (potwierdzone w badaniach wielokrotnych)	Dawkowanie należy przerwać, aż do uzyskania prawidłowych wartości stężenia hemoglobiny.

**Interakcje z innymi lekami** Całkowitą dawkę dobową tofacytynibu należy zmniejszyć o połowę u pacjentów przyjmujących silne inhibitory izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (np. ketokonazol) oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie 1 lub więcej produktów leczniczych, które zarówno umiarkowanie hamują aktywność izoenzymu CYP3A4, jak i są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP2C19 (np. flukonazol): dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę u pacjentów przyjmujących 5 mg dwa razy na dobę dawkę tofacytynibu należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących 10 mg dwa razy na dobę.

**Szczególne populacje**

**Pacjenci w podeszłym wieku** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

**Zaburzenia czynności wątroby** Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby	Klasyfikacja	Dostosowywanie dawki
Łagodne	Klasa A w skali Childa-Pugh	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Umiarkowane	Klasa B w skali Childa-Pugh	Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności wątroby wynosi 10 mg dwa razy na dobę
Ciężkie	Klasa C w skali Childa-Pugh	Tofacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

**Zaburzenia czynności nerek** Dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

## Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

	Zaburzenia czynności nerek	Klirens kreatyniny	Dostosowywanie dawki
	Łagodne	50–80 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
	Umiarkowane	30–49 ml/min	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
	Ciężkie	< 30 ml/min	Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg raz na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę, gdy wskazana dawka przy prawidłowej czynności nerek wynosi 10 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmniejszoną dawkę należy utrzymać nawet po hemodializie.
Przeciwwskazania	<p><b>Dzieci i młodzież</b> Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tofacytynibu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne. <b>Sposób podawania</b> Podanie doustne. Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów mających trudności z połknięciem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Ciąża i laktacja</li> </ul>		
	<p><b>Stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami</b></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania tofacytynibu z lekami biologicznymi, takimi jak antagoniści TNF, antagoniści receptora interleukiny-1 (IL)-1R, antagoniści receptora interleukiny-6 (IL-6R), przeciwciała monoklonalne anty-CD20, antagoniści IL-17, antagoniści IL-12/IL-23, antyintegryny, selektywne modulatory kostymulacji i silne immunosupresanty, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, cyklosporyna i takrolimus, dlatego należy unikać stosowania takich skojarzeń ze względu na możliwość zwiększonej immunosupresji oraz zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych dotyczących RZS większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszano w przypadku skojarzonego stosowania tofacytynibu z MTX niż tofacytynibu w monoterapii. W badaniach klinicznych tofacytynibu nie badano stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z inhibitorami fosfodiesterazy 4.</p>		
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Ciężkie zakażenia</b></p> <p>U pacjentów przyjmujących tofacytynib zgłaszano ciężkie, a niekiedy zakończone zgonem zakażenia wywołane patogenami bakteryjnymi, mykobakteryjnymi, inwazyjnymi grzybiczymi, wirusowymi oraz innymi patogenami oportunistycznymi. Ryzyko zakażeń oportunistycznych jest większe u pacjentów z azjatyckich regionów geograficznych. Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujący kortykosteroidy mogą być bardziej narażeni na zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia tofacytynibem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów: z nawracającymi zakażeniami, z ciężkimi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie, mieszkających lub podróżujących po terenach występowania ende-</p>		



### Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

micznych grzybic, z współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do występowania zakażeń. Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku rozwoju objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń w trakcie i po zakończeniu leczenia tofacytynibem. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, zakażenie oportunistyczne lub posocznica, leczenie należy przerwać. Pacjenta, u którego rozwinęło się nowe zakażenie podczas leczenia tofacytynibem, należy jak najszybciej poddać pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla pacjentów z niedoborami odporności oraz rozpocząć u niego odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjent powinien być ściśle monitorowany. Na ogół zakażenia występują częściej w populacji pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z cukrzycą, należy więc zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą. Ryzyko zakażenia może zwiększać się wraz ze wzrostem stopnia limfopenii, więc podczas indywidualnej oceny ryzyka zakażenia u danego pacjenta należy wziąć pod uwagę liczbę limfocytów. Kryteria dotyczące przerwania leczenia i monitorowania pacjentów w kierunku występowania limfopenii zostały już omówione.

#### Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów: którzy byli narażeni na gruźlicę, którzy mieszkali w regionach występowania gruźlicy endemicznej lub po takich regionach podróżowali. Pacjentów należy ocenić i zbadać w kierunku występowania utajonego lub czynnego zakażenia przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w trakcie terapii. Przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu pacjentów z utajoną gruźlicą, u których wyniki badań były dodatnie, należy poddać standardowemu leczeniu przeciwprątkowemu. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed rozpoczęciem podawania tofacytynibu pacjentom, u których wyniki badań w kierunku gruźlicy były ujemne, ale którzy przebyli utajoną lub czynną gruźlicę w przeszłości i nie można u nich potwierdzić odpowiedniego schematu leczenia, jak też u pacjentów z ujemnym wynikiem badania, ale u których występują czynniki ryzyka zakażenia prątkami gruźlicy. Zaleca się konsultację z lekarzem specjalizującym się w leczeniu gruźlicy. Pomoże to w ustaleniu, czy rozpoczęcie leczenia przeciwko gruźlicy jest odpowiednie dla danego pacjenta. Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, w tym pacjentów, u których badania przed rozpoczęciem leczenia w kierunku występowania utajonej gruźlicy były ujemne.

#### Reaktywacja wirusa

W badaniach klinicznych tofacytynibu obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes (np. półpasiec). W grupie pacjentów leczonych tofacytynibem zapadalność na półpaśca wydaje się być większa u: pacjentów pochodzenia japońskiego lub koreańskiego, pacjentów, u których ALC wynosi mniej niż 1000 komórek/mm<sup>3</sup>, pacjentów z wieloletnim przebiegiem RZS, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD), pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg dwa razy na dobę. Wpływ tofacytynibu na reaktywację wirusa wywołującego przewlekłe zapalenie wątroby nie jest znany. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem u pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

#### Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia tofacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów, u których występuje lub występował nowotwór złośliwy inny niż skutecznie wyleczony nieczerniakowy rak skóry (NRS) lub w przypadku rozważania kontynuacji leczenia tofacytyni-

**Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)**

U niektórych pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy. Istnieje prawdopodobieństwo, że tofacytynib negatywnie wpływa na mechanizmy układu odpornościowego, które chronią przed rozwojem nowotworów złośliwych. U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano przypadki występowania chłoniaka. U pacjentów z RZS, zwłaszcza z wysoce aktywną postacią choroby, może wystąpić większe (nawet kilkakrotnie) niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju chłoniaka. Nie wiadomo, czy tofacytynib wpływa na rozwój chłoniaka. W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki występowania innych nowotworów złośliwych, między innymi raka płuca, raka piersi, czerniaka, raka prostaty i raka trzustki. Wpływ tofacytynibu na rozwój i przebieg choroby nowotworowej jest nieznanym.

**Nieczerniakowy rak skóry**

U pacjentów leczonych tofacytynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowego raka skóry. Ryzyko NRS może być większe u pacjentów otrzymujących tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę niż u pacjentów otrzymujących 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów znajdujących się w grupie zwiększonego ryzyka raka skóry, zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry.

**Śródmiąższowa choroba płuc**

Zachowanie ostrożności zaleca się również u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie, ponieważ mogą być oni bardziej podatni na zakażenia. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z RZS leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (niektóre zakończone zgonem), jednak rola hamowania aktywności kinaz janusowych (JAK) w zgłoszonych przypadkach nie jest znana. Wiadomo, że pacjenci pochodzenia azjatyckiego z RZS znajdują się w grupie większego ryzyka śródmiąższowej choroby płuc, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

**Perforacja żołądka i jelit**

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania perforacji żołądka i jelit, jednak rola hamowania JAK nie jest w nich znana. U pacjentów, którzy mogą należeć do grupy zwiększonego ryzyka perforacji żołądka i jelit należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tofacytynibu (np. u pacjentów z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, pacjentów stosujących jednocześnie kortykosteroidy i (lub) niesteroidowe leki przeciwzapalne). Pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony jamy brzusznej, należy jak najszybciej poddać badaniom w kierunku wczesnego rozpoznania perforacji żołądka i jelit.

**Ryzyko sercowo-naczyniowe**

Pacjenci z RZS i ŁZS znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych tofacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.

**Enzymy wątrobowe**

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania u niektórych pacjentów większej aktywności enzymów wątrobowych. Należy zachować ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia tofacytynibem pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginowej (AspAT), szczególnie podczas skojarzonego leczenia potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak MTX. Po rozpoczęciu leczenia zaleca się przeprowadzanie rutynowych prób wątrobowych i jak najszybsze ustalenie przyczyny wszelkich zaobserwowanych zwiększonych aktywności enzymów wątrobowych, aby zidentyfikować potencjalne przypadki polekowego uszkodzenia wątroby. Jeśli istnieje podejrzenie polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie tofacytynibu aż do

## Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

wykluczenia takiej diagnozy.

**Nadwrażliwość** W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki nadwrażliwości związanej z podaniem tofacytynibu. Reakcje alergiczne obejmowały obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę; występowały ciężkie reakcje. Jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać podawanie tofacytynibu.

**Parametry laboratoryjne Limfocyty** Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania limfopenii w porównaniu z placebo. Liczba limfocytów mniejsza niż 750 komórek/mm<sup>3</sup> była związana ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń. U pacjentów, u których potwierdzona liczba limfocytów wynosi mniej niż 750 komórek/mm<sup>3</sup>, nie zaleca się rozpoczynania ani kontynuacji leczenia tofacytynibem. Liczbę limfocytów należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące.

**Neutrofile**

Leczenie tofacytynibem było związane ze zwiększoną częstością występowania neutropenii (mniej niż 2000 komórek/mm<sup>3</sup>) w porównaniu z placebo. U pacjentów, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) jest mniejsza niż 1000 komórek/mm<sup>3</sup>, nie zaleca się rozpoczynania leczenia tofacytynibem. ANC należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące.

**Hemoglobina**

Leczenie tofacytynibem było związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tofacytynibem u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 9 g/dl. Stężenie hemoglobiny należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, po upływie 4 do 8 tygodni od jego rozpoczęcia, a następnie co 3 miesiące.

**Monitorowanie lipidów**

Leczenie tofacytynibem było związane z występowaniem zwiększonych parametrów lipidowych, takich jak całkowity cholesterol, lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i lipoproteiny o dużej gęstości (HDL). Maksymalny wpływ obserwowano na ogół w ciągu 6 tygodni. Badanie parametrów lipidowych należy przeprowadzić po 8 tygodniach od rozpoczęcia stosowania tofacytynibu. Pacjentów należy poddać leczeniu zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi leczenia hiperlipidemii. Zwiększone wartości cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL związane ze stosowaniem tofacytynibu można zmniejszyć do ich wartości sprzed rozpoczęcia leczenia poprzez leczenie statynami.

**Szczepienia**

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu u wszystkich pacjentów wykonać wszystkie obowiązujące szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Zaleca się, aby nie podawać żywych szczepionek jednocześnie z tofacytynibem. Podejmując decyzję o zastosowaniu żywych szczepionek przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem, należy wziąć pod uwagę czy dany pacjent znajduje się w stanie immunosupresji. Profilaktyczne podanie szczepionki przeciw półpaścowi należy rozważyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z długotrwałym RZS, którzy wcześniej otrzymywali dwa lub więcej biologiczne leki z grupy DMARD. Jeśli podawana jest żywa szczepionka przeciw półpaścowi, należy ją podać jedynie pacjentom, którzy przebyli ospę wietrzną lub tym, którzy są seropozytywni względem wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Jeśli przebyte ospy wietrznej jest wątpliwe lub niepewne, zaleca się wykonanie badań w kierunku przeciwciał przeciw VZV. Szczepienie żywymi szczepionkami powinno nastąpić co najmniej 2 tygodnie,

#### Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacytynib)

a najlepiej 4 tygodnie, przed rozpoczęciem stosowania tofacytynibu lub zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do immunomodulujących produktów leczniczych. Brak jest danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących tofacytynib.

##### Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

##### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz specjalizujący się w rozpoznaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie tofacytynibu.

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Xeljanz nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 31/10/2018).

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Xeljanz nie podlegał ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wnioskowanym wskazaniu. W 2018 r. tofacytynib podlegał ocenie przez AOTMiT we wskazaniu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” (AOTMiT 59/2018).

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10: K51) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono na stronach CADTH, SMC, NICE, NCPE i IQWiG. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 11 grudzień 2018 r.

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Xeljanz.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2018	pozytywna, z uwagami	Wskazanie: w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2018	bd.	Wskazanie: w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	bd.	bd.	Ocena rozpoczęta, planowana data zakończenia: 18 grudnia 2018 r.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	bd.	bd.	Oczekiwanie na wyniki pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	bd.	bd.	Ocena rozpoczęta, planowana data zakończenia: 11 luty 2019 r.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	bd.	bd.	Ocena wstrzymana z uwagi na postępowanie NICE.
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	bd.	bd.	bd.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	bd.	bd.	bd.

Eksperti brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* wydali pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą stosowania tofacytynibu w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego. Refundacja leku uzależniona jest od zapewnienia przez Wnioskodawcę obniżki ceny leku (*NICE 2018a*).

Niemiecka agencja HTA przygotowała ocenę tofacytynibu w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego. W wyniku oceny nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicz-

nych w porównaniu z komparatorami (lekami biologicznymi) argumentując, iż wnioskodawca nie przedstawił dowodów klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania (*IQWiG 2018*). W chwili wyszukiwania (11.12.2018 r.) nie odnaleziono informacji o końcowej decyzji Gemeinsamer Bundesausschuss dotyczącej refundacji tofacytynibu w tym wskazaniu (*G-BA 2018*).

Na stronach kanadyjskiej agencji HTA odnaleziono informację o rozpoczęciu oceny produktu leczniczego Xeljanz we wskazaniu: leczenie dorosłych z aktywnym, umiarkowanym do ciężkiego WZJG z niewystraszającą odpowiedzią lub nietolerancją leków stosowanych w celu indukcji eliminacji krwawienia z odbytu i klinicznej odpowiedzi na leczenie rozumianej jako wygojenie błony śluzowej, osiągnięcie i podtrzymanie remisji bez glikokortykosteroidów. Planowana data zakończenia oceny: 18 grudnia 2018 r. (*CADTH 2018*).

Podobnie na portalu szkockiej agencji HTA zamieszczono informację o rozpoczęciu procesu oceny tofacytynibu we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z aktywnym, umiarkowanym do ciężkiego WZJG z niewystraszającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub biologicznego, z planowaną datą wydania rekomendacji 11 lutego 2019 r. (*SMC 2018*).

W przypadku irlandzkiej agencji HTA w wyniku oceny przyspieszonej, biorąc pod uwagę stosunek proponowanego kosztu terapii tofacytynibem do kosztu aktualnego standardu leczenia, zarekomendowano przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej leku we wskazaniu leczenie WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*NCPE 2018*).

Eksperti *All Wales Medicines Strategy Group* zaniechali wydania decyzji dotyczącej leczenia tofacytynibem chorych na WZJG z uwagi na postępowanie prowadzone przez NICE (*AWMSG 2018*).

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli **procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej**, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*ChPL Xeljanz 2018*). We wnioskowanym programie lekowym określono szczegółowe kryteria dla ocenianego produktu leczniczego dotyczące definicji ciężkości choroby oraz niepowodzenia wcześniejszego leczenia. Ograniczenie to wynika z konieczności dostosowania zapisów programu lekowego do aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce dotyczącej leków biologicznych.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że wśród chorych na umiarkowane/ciężkie WZJG, u których nie uzyskano lub utracono odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub leczenie to nie było tolerowane stosuje się leczenie biologiczne anty-TNF $\alpha$  (*Bressler 2015, Peyrin-Biroulet 2016*) np. inflixymab (*ECCO 2017, Teixeira 2015, Gommollón 2013*) czy adalimumab (*NICE 2018, Gommollón 2013*), wedolizumab (*Eder 2013, Łodyga 2015, NICE 2018, Peyrin-Biroulet 2016*) lub golimumab (*Eder 2013, Łodyga 2015*). Z kolei w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$  rekomendowane jest stosowanie wedolizumabu (*ECCO 2017, Peyrin-Biroulet 2016*).



Obecnie w Polsce dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być objęci leczeniem w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach którego finansowana jest terapia infliksymabem oraz wedolizumabem u pacjentów chorych na ciężką postać WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku  $\geq 18$  r.ż.) lub
- nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- mających przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (MZ 31/10/2018).

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci WZJG. Z uwagi na powyższe komparatorami dla tofacytynibu będą refundowane i rekomendowane interwencje, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj. infliksymab oraz wedolizumab. Dodatkowo w grupie komparatorów należy uwzględnić także placebo, celem poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, a także umożliwi przeprowadzenie porównania pośredniego.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMIT 2016*). Biorąc pod uwagę charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz rodzaj ocenianej interwencji (o oczekiwanej zbliżonej skuteczności w porównaniu do obecnie stosowanych leków biologicznych), próba oceny lub wykazania różnic w przeżyciu całkowitym jest trudna lub wręcz niemożliwa do przeprowadzenia w ramach badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (biorąc pod uwagę wymaganą liczebność włączonej populacji i dożywotni okres obserwacji).

Zgodnie z wytycznymi EMA podstawowym celem terapii WZJG jest osiągnięcie i utrzymanie remisji objawowej oraz endoskopowej. Szczególnie efekty terapii bezpośrednio związane z łagodzeniem dolegliwości występujących u chorych powinny być oceniane jako punkty końcowe typu PROs, z zastosowaniem uznanych skal/kwestionariuszy, w których uwzględnione zostały objawy klinicznie istotne np. częstość oddawania stolca czy obecność krwi w stolcu. Z kolei najlepszą miarą oceniającą nasilenie procesów zapalnych są wyniki pomiarów endoskopowych. Z tego względu rekomenduje się przyjęcie złożonych punktów końcowych, oceniających oba aspekty, jako głównych punktów końcowych (*EMA 2018*). Podobnie, FDA zaleca wybór punktów końcowych jednocześnie umożliwiających ocenę objawów oraz prowadzoną przez klinicystów ocenę poprawy parametrów endoskopowych i histologicznych (*FDA 2016*).

W badaniach oceniających tofacytynib oraz inne leki bardzo często wykorzystywana była skala Mayo, w której każdy z parametrów (liczbę wypróżnień, obecność krwawienia z jelita grubego, endoskopowy obraz jelita oraz wynik badania lekarskiego i oceny stanu chorego przez lekarza) można ocenić w skali 0-3, gdzie wyższym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby (szczegółowy opis skali Mayo zamieszczono w rozdziale 2.3.1.).

W ocenie skuteczności klinicznej tofacytynibu stosowanego w leczeniu indukującym i podtrzymującym uwzględniono złożone punkty końcowe oparte o wyniki oceny wg skali Mayo, w tym główny punkt końcowy **remisję** zdefiniowaną jako jednoczesne uzyskanie **remisji klinicznej** (wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punktów oraz brak w którejkolwiek z podskal wyniku  $> 1$  punktu) oraz **remisji endoskopowej** (wynik uzyskany w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0).

Należy uwzględnić także **odpowiedź kliniczną na leczenie**. Odpowiedź ta jest zdefiniowana jako redukcja oceny w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty oraz  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowej z równoczesnym zmniejszeniem o  $\geq 1$  punkt oceny w podskali krwawienia z odbytnicy lub całkowita ocena w tej podskali przyjmująca wartości 0 lub 1.

Innym z kluczowych punktów końcowych ocenianych w badaniach nad tofacytynibem było **wygojenie śluzówki jelita** – poprawę wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako wynik w podskali badania endoskopowego równy 0 lub 1 (definicja zgodna z kryteriami EMA).

Dodatkowo analizie należy poddać również zmianę wyniku osiąganego przez chorych dla poszczególnych podskal skali Mayo.

W trakcie leczenia podtrzymującego, zgodnie ze stanowiskiem FDA, istotne jest również ocenienie odsetka chorych z **remisją bez GKS**. Zastosowanie w ocenie tego złożonego punktu końcowego pozwala na ocenę wymiernej korzyści ze stosowania leku jaką jest zmniejszenie dawki lub całkowite zaprzestanie stosowania kortykosteroidów systemowych, dla których znane są liczne działania niepożądane.

Istotne jest również przeprowadzenie **oceny jakości życia chorych**, jako punktu końcowego ocenianego z perspektywy pacjenta. W tym celu, w opinii EMA należy wykorzystać zwalidowany kwestionariusz *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) (EMA 2018) służący do oceny jakości życia pacjentów z przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit. Kwestionariusz obejmuje 32 pytania dotyczące 4 stref oceny jakości życia pacjentów: funkcjonowanie emocjonalne (pytania 3, 7, 11, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 28, 30 i 31), symptomów jelitowych choroby (pytania 1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29), sytuacji społecznej (pytania 4, 8, 12, 16, 32), ogólnego samopoczucia chorego oraz poziomu energii (pytania 2, 6, 10, 14, 18). Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 1 do 7, gdzie 1 oznacza obecność objawów bardzo nasilonych a 7 brak objawów/problemów. Wynik całkowity mieści się w zakresie 32-224 punktów. Im wyższy wynik całkowity osiągną przez pacjenta tym lepsza jakość życia (Bqk 2015, Naubauer 2009, Sandborn 2012). Istotne jest również przeprowadzenie oceny satysfakcji z leczenia za pomocą kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Patient Related Treatment Impact Questionnaire* (IBD PRTI v2).

Dodatkowo należy przeprowadzić ocenę biomarkerów: białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny. Zmiana stężenia CRP jest uniwersalnym parametrem laboratoryjnym umożliwiającym ocenę toczących się w organizmie procesów zapalnych. Z kolei zmiana stężenia kalprotektyny koreluje z endoskopowym

stopniem nasilenia stanu zapalnego – zwiększenie stężenia jest miarą zwiększenia nasilenia procesów zapalnych.

W ocenie bezpieczeństwa należy uwzględnić częstość, rodzaj i nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych. Z uwagi na charakter WZJG oraz mechanizm działania tofacytynibu ocenić należy także występowanie zakażeń i infekcji, w tym wymagających hospitalizacji. Dodatkowo ocenie należy poddać ryzyko rozwoju nowotworów oraz wpływ na lipidogram.

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynyb) w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu ciężkim u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 24. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>jednostka chorobowa i ciężkość objawów:</b> pacjenci w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt;6 punktów w skali Mayo 6)</li> <li>• <b>wcześniejsze leczenie:</b> pacjenci, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub nietolerujący takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja niezgodna z kryteriami włączenia w zakresie rozpoznania, wieku i ciężkości choroby</li> <li>• biorąc pod uwagę możliwe różnice w szczegółowych definicjach kryteriów niepowodzenia wcześniejszego leczenia w badaniach klinicznych oraz konieczność wykonania porównania pośredniego, dopuszczano odstępstwo od tak szczegółowych kryteriów dotyczących niepowodzenia wcześniejszego leczenia, zaznaczając je w opisie raportu i traktując jako ograniczenie.</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie indukujące: tofacetynyb w dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID]</li> <li>• leczenie podtrzymujące: tofacetynyb w dawce 5 mg 2 × dziennie [TOF 5 mg BID], tofacetynyb w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tofacetynyb stosowany niezgodnie z ChPL</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dawce 10 mg 2 × dziennie [TOF 10 mg BID]	
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliksymab [IFX]</li> <li>• wedolizumab [VDZ]</li> <li>• placebo [PBO]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliksymab lub wedolizumab stosowany niezgodnie z ChPL</li> </ul>
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ocena skuteczności:</b> odpowiedź kliniczna na leczenie (wg pełnej skali Mayo oraz , remisja kliniczna, remisja endoskopowa, remisja trwała, remisja głęboka, remisja bez GKS, wygojenie śluzówki jelita, zmiana wyniku całkowitego i częściowego skali Mayo, jakość życia (kwestionariusz IBDQ, kwestionariusz SF-36 v2), satysfakcja z leczenia (kwestionariusz IBD PRTI v2), ocena biomarkerów (białka C-reaktywnego oraz kalprotektyny)</li> <li>• <b>ocena bezpieczeństwa:</b> częstość, rodzaj i nasilenie występujących zdarzeń niepożądanych, występowanie zakażeń i infekcji, w tym wymagających hospitalizacji, ryzyko rozwoju nowotworów, zmiana lipidogramu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe inne niż wymienione</li> </ul>
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT (grupy równoległe i naprzemianległe), badania bez randomizacji (jednoramienne i z grupą kontrolną); doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki dla badań oceniających tofacytynib</li> <li>• Dla komparatorów: badania RCT umożliwiające porównanie pośrednie z tofacytynibem (czyli badania oceniające komparator vs placebo) w odpowiedniej populacji i punktach końcowych zgodnych z prezentowanymi w badaniach dla tofacytynibu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne: z metaanalizą danych włączonych badań, opracowania bez metaanalizy, ale ukierunkowane na ocenę tofacytynibu bądź kinaz Janusowych lub leków doustnych stosowanych w leczeniu WZJG, które przedstawiały wyniki dla tofacytynibu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania, w których nie podano dowodów, że wykonano przegląd systematyczny (jedynie informacja o przeszukanych bazach danych, bez szczegółów odnośnie strategii i ram czasowych wyszukiwania)</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

W pierwszej kolejności, na podstawie wyników analizy klinicznej należy ocenić, czy istnieją dowody (bezpośrednie, lub pochodzące z porównania pośredniego) na istotne różnice w skuteczności porównywanych interwencji. Jeżeli tak, właściwą techniką analityczną będzie przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją (tofacytynib) i komparatorami zasadne jest, aby przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*) w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012). Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Xeljanz w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenci). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, należy rozważyć uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

## 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Xeljanz (tofacytynib) jako świadczenia gwaranto-

wanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Xeljanz w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem tofacytynibu.

W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ).

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS. W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.



## 10 Załączniki

### 10.1 Opis komparatora – Entyvio (wedolizumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 3 września 2018 r. (*ChPL Entyvio 2018*).

Tabela 25. Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)

Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/923/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 3 września 2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne
	Kod ATC	L04AA33
	Dostępne preparaty	Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)

## Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

**Właściwości farmakodynamiczne**

Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną  $\alpha_4\beta_7$ , która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z  $\alpha_4\beta_7$  na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. *vascular cell adhesion molecule-1*). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się, ani nie hamuje działania integryny  $\alpha_4\beta_1$  i  $\alpha_E\beta_7$ . Integryna  $\alpha_4\beta_7$  ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Obie te choroby są przewlekłymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym. Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Hamowanie interakcji integryny  $\alpha_4\beta_7$  z MAdCAM-1 przez wedolizumab zapobiega przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci, wychwytywanych w jelitach przez śródbłonek naczyń, do tkanki mięszonej u małych naczelnych i powoduje odwracalne, 3-krotne zwiększenie liczby tych komórek we krwi obwodowej. Mysi prekursor wedolizumabu łagodził stan zapalny przewodu pokarmowego w zapaleniu jelita grubego u tamariny białoczuwej, stanowiącym model wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. U zdrowych ochotników, pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna wedolizumab nie powoduje zwiększenia liczby neutrofilii, bazofili, eozynofili, pomocniczych limfocytów B, cytotoksycznych limfocytów T, łącznie wszystkich pomocniczych limfocytów T, monocytów ani komórek NK (ang. *natural killer*) we krwi obwodowej. Nie powoduje też widocznej leukocytozy. W doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia u małych naczelnych, stanowiącym model stwardnienia rozsianego, wedolizumab nie wpływał na nadzór immunologiczny oraz odczyn zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Wedolizumab nie wpływał na odpowiedzi immunologiczną prowokowaną antygenem w skórze właściwej i mięśniach. Z drugiej strony wedolizumab hamował odpowiedź immunologiczną na prowokację antygenem w przewodzie pokarmowym u zdrowych ochotników.

**Działanie farmakodynamiczne**

W badaniach klinicznych obejmujących podawanie wedolizumabu w dawkach od 2 do 10 mg/kg u pacjentów zaobserwowano >95% wysycenie receptorów  $\alpha_4\beta_7$  w subpopulacji krążących limfocytów zaangażowanych w nadzór immunologiczny na poziomie jelita. Wedolizumab nie wpływał na ukierunkowaną migrację limfocytów CD4 + i CD8 + do OUN, co potwierdził brak zmiany stosunku CD4 + /CD8 + w płynie mózgowo-rdzeniowym przed podaniem i po podaniu wedolizumabu zdrowym ochotnikom. Dane te są zgodne z obserwacjami dotyczącymi małych naczelnych, u których nie wykryto żadnego działania na nadzór immunologiczny w OUN.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę wedolizumabu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. U pacjentów otrzymujących 300 mg wedolizumabu w 30-minutowym wlewie dożylnym w tygodniach 0 i 2, średnie minimalne stężenie w surowicy w Tygodniu 6 wynosiło 27,9  $\mu\text{g/ml}$  (SD  $\pm$  15,51) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 26,8  $\mu\text{g/ml}$  (SD  $\pm$  17,45) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Począwszy od tygodnia 6 pacjenci otrzymywali 300 mg wedolizumabu co osiem lub co cztery tygodnie. U pacjentów z wrzodziejącym

<b>Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)</b>	
<b>Wskazanie</b>	<p>zapaleniem jelita grubego średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło, odpowiednio, 11,2 µg/ml (SD ± 7,24) i 38,3 µg/ml (SD ± 24,43). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna średnie minimalne stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło, odpowiednio, 13,0 µg/ml (SD ± 9,08) i 34,8 µg/ml (SD ± 22,55).</p> <p><b>Dystrybucja</b></p> <p>Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że objętość dystrybucji wedolizumabu wynosi około 5 litrów. Nie oceniano wiązania wedolizumabu z białkami osocza. Wedolizumab jest leczniczym przeciwciałem monoklonalnym i nie oczekuje się jego wiązania z białkami osocza. Wedolizumab po podaniu dożylnym nie przekracza bariery krew-mózg. U zdrowych ochotników, którym podano dożylnie 450 mg wedolizumabu nie stwierdzono jego obecności w płynie mózgowo-rdzeniowym.</p> <p><b>Eliminacja</b></p> <p>Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że całkowity klirens wedolizumabu z organizmu wynosi około 0,157 litra/dobę, a okres półtrwania w surowicy wynosi 25 dni. Dokładny szlak wydalania wedolizumabu jest nieznan. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że małe stężenie albumin, duża masa ciała, uprzednie leczenie lekami przeciwko TNF oraz obecność przeciwciał przeciwko wedolizumabowi mogą zwiększać klirens wedolizumabu, jednakże zakres działania tych czynników nie jest uważany za klinicznie znaczący.</p> <p><b>Liniowość</b></p> <p>Wedolizumab wykazuje liniową farmakokinetykę przy stężeniu w surowicy przekraczającym 1 µg/ml.</p> <p><b>Szczególne populacje</b></p> <p>Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek nie ma wpływu na klirens wedolizumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających wpływ zaburzenia czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę wedolizumabu.</p> <p><b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</b></p> <p>Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα).</p> <p><b>Choroba Leśniowskiego-Crohna</b></p> <p>Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα).</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Leczenie produktem Entyvio powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Pacjentowi należy przekazać ulotkę informacyjną dotyczącą leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta.</p>

## Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)

**Dawkowanie****Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia

W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.

**Choroba Leśniowskiego-Crohna**

Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie produktu Entyvio w Tygodniu 10. U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni nie należy kontynuować leczenia. U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości podawania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.

Wznowienie leczenia

W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.

**Dzieci i młodzież**

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

**Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały zależności od wieku.

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby**

Nie badano stosowania produktu Entyvio w tych populacjach pacjentów. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

## Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)

## Przeciwwskazania

**Sposób podawania**

Produkt Entyvio przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami. Produkt Entyvio podaje się we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu wlewu.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, posocznica, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML).

W celu zapewnienia właściwej opieki w przypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumab należy podawać w placówkach ochrony zdrowia. W trakcie podawania wedolizumabu należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania pacjenta i postępowania medycznego. Podczas wlewu wszyscy pacjenci powinni być objęci ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch wlewów pacjentów należy także obserwować przez około dwie godziny po zakończeniu wlewu pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych wlewach pacjentów należy obserwować przez około godzinę po zakończeniu wlewu.

**Reakcje związane z wlewem**

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z wlewem (ang. *infusion-related reactions*, IRR) i reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W razie wystąpienia ciężkiej IRR, reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie produktu Entyvio i wdrożyć odpowiednie leczenie (np. adrenalinę i leki przeciwhistaminowe). W razie wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej IRR można zmniejszyć szybkość podawania lub wstrzymać wlew i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po ustąpieniu łagodnej lub umiarkowanej IRR można kontynuować wlew. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną IRR na wedolizumab w wywiadzie, w celu zminimalizowania zagrożenia, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) przed kolejnym wlewem.

**Zakażenia**

Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integryny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego. Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Entyvio u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opanowania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia produktem Entyvio. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opanowanym, przewlekłym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować czy występują u nich zakażenia. Produkt Entyvio jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą. Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego. Niektórzy antagoniści integryny i niektóre ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związa-

**Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)**

ne są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. PML), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. JC virus). Wedolizumab, wiążąc się z integryną  $\alpha_4\beta_7$  występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne w obrębie jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznanne. W badaniach klinicznych obejmujących wedolizumab nie zgłaszano przypadków PML. Jednakże personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. Pacjent ma otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta. W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.

**Nowotwory złośliwe**

Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna mają zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego.

**Wcześniejsze i jednoczesne stosowanie produktów biologicznych**

Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rituksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania produktu Entyvio u takich pacjentów. Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem Entyvio, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego postępowania. Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Entyvio w tej grupie pacjentów.

**Żywe i doustne szczepionki**

W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo trzy dawki rekombinowanego antygeny powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej zabitej szczepionki przeciwko cholercie. Wpływ na inne szczepionki doustne i donosowe jest nieznanne. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Entyvio wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Nie ma danych na temat wtórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wstrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem.

**Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna**

U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyny tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ). Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna sugerują, że

Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	wedolizumab podawany pacjentom nieotrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednoczesnego stosowania immunomodulatorów). Leczenie produktem Entyvio powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna.

### 10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Entyvio jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (MZ 31/10/2018).

## 10.2 Opis komparatora – Inflectra (infliksymab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z 7 grudnia 2018 r. (*ChPL Inflectra 2018 r.*).

Tabela 26. Opis komparatora - Inflectra (infliksymab).

Opis komparatora - Inflectra (infliksymab)	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia
Zagadnienia rejestracyjne	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/13/854/001
	EU/1/13/854/002
	EU/1/13/854/003
	EU/1/13/854/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 września 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2018 r.
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	Data częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 7 grudnia 2018 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ )
Kod ATC	L04AB02
Dostępne preparaty	Inflectra 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>
	<b>Mechanizm działania</b>
	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczal-



**Opis komparatora - Inflectra (infliksymab)**

ną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  - *tumour necrosis factor*) ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

**Działanie farmakodynamiczne**

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF $\alpha$  w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF $\alpha$ . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF $\alpha$ , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF $\alpha$ . Zwiększone stężenie TNF $\alpha$  oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego spadku ilościowego limfocytów krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie infliksymabem zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych. Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF $\alpha$ . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna związane było także z znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego – białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochłonnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC- peripheral blood mononuclear cells) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF $\alpha$  i interferonu  $\gamma$ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia śluzówki u pacjentów leczonych infliksymabem.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C<sub>max</sub>) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V<sub>d</sub> od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmienionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami

## Opis komparatora - Inflectra (infliksymab)

nerek lub wątroby. Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia Cmax wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS. Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tygodniu w chorobie Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

**Dzieci i młodzież**

Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=60), chorobą Crohna (N=112), młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (N=117) i chorobą Kawasaki (N=16) w ogólnym przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 17 lat wykazała, że ekspozycja na infliksymab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUCss) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat była o około 20% niższa niż przewidywana mediana ekspozycji na produkt leczniczy w stanie stacjonarnym u osób dorosłych. Przewidywana mediana wartości AUCss u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat była o około 40% niższa niż u osób dorosłych, choć liczba pacjentów, których dane posłużyły do oszacowania tej wielkości, jest ograniczona.

**Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)**

Produkt leczniczy Inflectra w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs- disease-modifying anti-rheumatic drugs), w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.

**Choroba Crohna u dorosłych**

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Wskazanie

## Opis komparatora - Inflectra (infliksymb)

**Choroba Crohna u dzieci i młodzieży**

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymb badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży**

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

**Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

**Łuszczycowe zapalenie stawów**

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Inflectra należy podawać

- w skojarzeniu z metotreksatem
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymbem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

**Łuszczycyca**

Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

**Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem leczniczym Inflectra powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Inflectra należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Inflectra powinny być wy-

**Opis komparatora - Inflectra (infliksymb)**

konywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Inflectra powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo kartę ostrzeżeń dla pacjenta. W czasie leczenia produktem leczniczym Inflectra, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

**Dawkowanie Dorośli (w wieku  $\geq 18$  lat), wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

**Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni

**Populacje szczególne Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie przeprowadzono specjalnych badań infliksymbu w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

**Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby**

Nie badano infliksymbu w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.

**Dzieci i młodzież, wrzodziejące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat)**

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymbem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymbu u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

**Sposób podawania**

Infliksymb powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano infliksymb, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

**Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych**

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy infliksymbu (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania

## Opis komparatora - Inflectra (infliksymb)

<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach &gt; 6 mg/kg mc..</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</p> <p><b>Bezpieczeństwo i śledzenie przepływu produktu leczniczego</b></p> <p>Aby ułatwić identyfikację i monitorowanie pochodzenia biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii podanego produktu.</p> <p><b>Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość</b></p> <p>Stosowanie infliksymbu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymbowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymbu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymbu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymbem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymbu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji infliksymbu. W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymbu. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionej reakcji niepożądaną natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymbem. Eliminacja infliksymbu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie infliksymbem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie infliksymbu. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czyn-</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	

**Opis komparatora - Inflectra (infliksymbab)**

niaki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  - ang. *tumour necrosis factor alpha*) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF $\alpha$  jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymbabem. Należy zauważyć, że zahamowanie TNF $\alpha$  może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF $\alpha$  są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych infliksymbabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjenci leczeni infliksymbabem, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie infliksymbabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

**Gruźlica**

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymbab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia infliksymbabem każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w karcie ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia infliksymbabem. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia infliksymbabem. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia infliksymbabem musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia infliksymbabem. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia infliksymbabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. U pacjentów przyjmujących infliksymbab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia infliksymbabem.

**Inwazyjne zakażenia grzybicze**

U pacjentów leczonych infliksymbabem należy podejrzewać inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z

**Opis komparatora - Inflectra (infliksymb)**

lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich, jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania infliksymbu przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem. Choroba Crohna z przetokami U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia infliksymbem do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

**Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)**

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF $\alpha$ , w tym infliksymb, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia infliksymbem należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia infliksymbem, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Inflectra oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF $\alpha$  w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie infliksymbem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

**Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych**

Po wprowadzeniu infliksymbu na rynek obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest  $\geq 5$  razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania infliksymbu i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

**Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry**

W badaniach klinicznych równoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF $\alpha$  - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj reakcji niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF $\alpha$ . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia infliksymbu z anakinrą.

**Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu**

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF $\alpha$  i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF $\alpha$ , natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści kli-

**Opis komparatora - Inflectra (infliksymbab)**

nicznej. Nie zaleca się stosowania infliksymbabu w skojarzeniu z abataceptem.

**Równoczesne podawanie innych leków biologicznych**

Ilość informacji dotyczących podawania infliksymbabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymbabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymbabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych, w tym zakażenia. Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/ czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF $\alpha$  jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z infliksymbabem. U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymbab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (ang. BCG, *Bacillus Calmette-Guérin*) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie co najmniej sześciomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonych w okresie życia płodowego na infliksymbab. Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymbabem.

**Zjawiska autoimmunizacyjne**

Względny niedobór TNF $\alpha$  wywołany leczeniem anty-TNF $\alpha$  może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego infliksymbabem wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie infliksymbabem.

**Przypadki neurologiczne**

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF $\alpha$ , takich jak infliksymbab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu GuillainBarré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF $\alpha$  pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia infliksymbabem. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymbabem.

**Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne**

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF $\alpha$ , które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF $\alpha$  niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymbabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych



**Opis komparatora - Inflectra (infliksymbab)**

infliksymbabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestacyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF $\alpha$  opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymbabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymbabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF $\alpha$ . U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF $\alpha$ . Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF $\alpha$  (początek leczenia w wieku  $\leq$  18 lat), w tym infliksymbabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF $\alpha$ . Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. *hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF $\alpha$ , w tym infliksymbabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF $\alpha$  lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymbabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymbabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych infliksymbabem. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF $\alpha$ , w tym infliksymbab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych infliksymbabem, w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych infliksymbabem, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo, czy infliksymbab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego. Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymbabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

**Opis komparatora - Inflectra (infliksymab)****Niewydolność serca**

Infliksymab należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia infliksymabem.

**Reakcje hematologiczne**

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF $\alpha$ , w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymabem.

**Inne**

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia infliksymabem muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki. W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

**Populacje szczególne Pacjenci w podeszłym wieku**

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów poniżej 65. roku życia. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia

**Dzieci i młodzież Zakażenia**

W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych.

**Szczepienia**

Zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem stosowania infliksymabu otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

**Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

W okresie porejestrycyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF $\alpha$  (początek leczenia w wieku  $\leq$  18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF $\alpha$ . Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czyn-

## Opis komparatora - Inflectra (infliksymbab)

nikami hamującymi TNF $\alpha$ , w tym infliksymbabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF $\alpha$  lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymbabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z infliksymbabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych infliksymbabem.

**Zawartość sodu**

Produkt Inflectra zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, tzn. produkt uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”. Produkt Inflectra jest jednak rozcieńczony w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów będących na diecie niskosodowej

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Leczenie produktem leczniczym Inflectra powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit. Produkt leczniczy Inflectra należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Inflectra powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami.

### 10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Inflectra jest finansowany ze środków publicznych m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (MZ 31/10/2018).

### 10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Tabela 27. Leki refundowane w Polsce w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (MZ 31/10/2018).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	1050.3 blokery TNF - infliksimab	999,00	1048,95	1048,95	B.33, B. 35, B. 36, B. 32, B.32a, B. 55	bezpłatny	0 zł
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	1050.3 blokery TNF - infliksimab	1436,40	1508,22	1048,95	B.33, B. 35, B. 36, B. 32, B. 55	bezpłatny	0 zł
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol	1050.3 blokery TNF - infliksimab	1436,40	1508,22	1048,95	B.33, B. 35, B. 36, B. 32, B. 55	bezpłatny	0 zł
Vedolizumabum	Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. proszku	1176.0, Wedolizumab	7020,00	7371,00	7371,00	B.55	bezpłatny	0 zł

## 10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 28. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) (MZ 31/10/2018).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>L. Kryteria włączenia</b></p> <p>Do leczenia infliksymabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 6 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt; 18 r.ż.), lub</li> <li>2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ol> <p>Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-</li> </ol>	<p>Dawkowanie infliksimabu/wedolizumabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ilość krwinek białych;</li> <li>2) liczba krwinek czerwonych;</li> <li>3) poziom hemoglobiny;</li> <li>4) płytki krwi;</li> <li>5) odczyn Biernackiego;</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa;</li> <li>7) aminotransferaza asparaginianowa;</li> <li>8) poziom kreatyniny w surowicy;</li> <li>9) białko C-reaktywne;</li> <li>10) badanie ogólne moczu;</li> <li>11) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>12) antygen HBs;</li> <li>13) przeciwciała anty HCV;</li> <li>14) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>15) stężenie elektrolitów w surowicy;</li> <li>16) hematokryt;</li> <li>17) RTG klatki piersiowej;</li> <li>18) EKG z opisem;</li> <li>19) badanie endoskopowe;</li> <li>20) posiew kału w kierunku bakterii i grzybów;</li> <li>21) badanie kału na toksynę <i>Clostridium difficile</i>.</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.), lub</p> <p>2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</p> <p>3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</p> <p>Dopuszcza się zamianę leków infliksymab/wedolizumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4.</p> <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon wciąż 3 miesiące od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesiące od odstawienia steroidów.</p> <p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-</p>		<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Monitorowanie leczenia infliksymabem</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu od podania pierwszej dawki w częściowej skali Mayo lub skali PUCAI,</li> <li>2) ocena stopnia aktywności choroby między 6 a 14 tygodniem od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo lub w skali PUCAI</li> <li>3) morfologia krwi obwodowej,</li> <li>4) CRP.</li> </ol> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, ALAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii albo ocenę w skali PUCAI przynajmniej co 8 tygodni.</p> <p><b>2.2. Monitorowanie leczenia wedolizumabem</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo,</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</li> <li>2) hypomagnezemii, lub</li> <li>3) potencjalnych interakcji lekowych, lub</li> <li>4) hiperkaliemii, lub</li> <li>5) hyperurikemii, lub</li> <li>6) u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.</li> </ol> <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zaburzenia czynności nerek,</li> <li>2) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</li> <li>3) trudne do opanowania zakażenia,</li> <li>4) nowotwory złośliwe.</li> </ol> <p>W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksimabem/wedolizumabem, a ich dotychczasowe leczenie infliksimabem/wedolizumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych</p>		<ol style="list-style-type: none"> <li>2) ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo,</li> <li>3) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>4) CRP.</li> </ol> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, ALAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 8 tygodni.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:

- 1) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,
- 2) łączny czas terapii infliksimabem/wedolizumabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej określonego poniżej,
- 3) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,
- 4) nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie.

## 2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;
- 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;
- 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;
- 4) niestabilna choroba wieńcowa;
- 5) przewlekła niewydolność oddechowa;
- 6) przewlekła niewydolność nerek;
- 7) przewlekła niewydolność wątroby;
- 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;
- 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;
- 10) ciąża lub karmienie piersią;
- 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowo-



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>tworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</p> <p>12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).</p> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>1) terapia indukcyjna – infuzja infliksymabu/wedolizumabu w 0,2,6 tygodniu;</p> <p>2) leczenie podtrzymujące infliksymabem/wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy w przypadku infliksymabu oraz 54 tygodni w przypadku wedolizumabu, od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;</p> <p><b>4. Zakończenie leczenia następuje w przypadku</b></p> <p>1. stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI lub</p> <p>2. wystąpienia działań niepożądanych leczenia, lub</p> <p>3. wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</p>		

### 10.5 Wnioskowany program lekowy

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

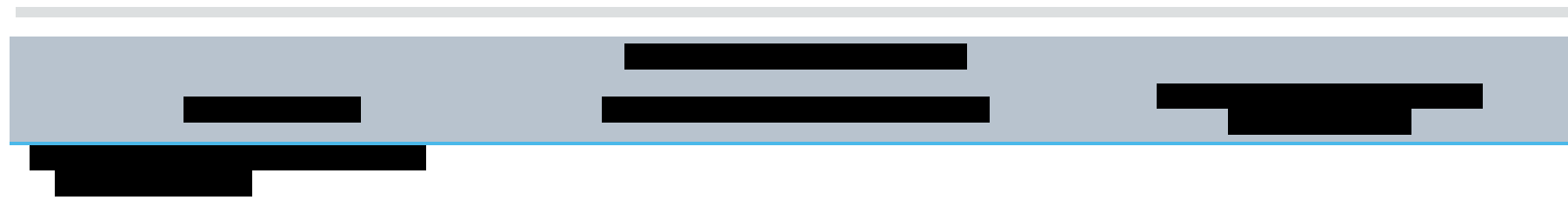
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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



[Redacted text block]





## 10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ( <i>ICD-10</i> ). .....	15
Tabela 2. Klasyfikacja montrealaska – zasięg zmian zapalnych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego ( <i>Gonciarz 2017</i> ). .....	17
Tabela 3. Pozajelitowe manifestacje wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ( <i>Zagórowicz 2013</i> ). .....	17
Tabela 4. Skala Mayo ( <i>Gonciarz 2017</i> ). .....	19
Tabela 5. Skala PUCAI ( <i>Stochel-Gaudyn 2015</i> ). .....	21
Tabela 6. Skala Sutherlanda ( <i>D’Haens 2007</i> ). .....	22
Tabela 7. Skala Rachmilewitz ( <i>D’Haens 2007</i> ). .....	22
Tabela 8. Skala Lichtiger ( <i>D’Haens 2007</i> ). .....	23
Tabela 9. Skala Seo ( <i>Walsh 2014</i> ). .....	24
Tabela 10. Klasyfikacja montrealaska – ocena ciężkości rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ( <i>Gonciarz 2017</i> ). .....	24
Tabela 11. Wskaźniki epidemiologiczne dla polskiej populacji dorosłych chorych na WZJG. ....	27
Tabela 12. Liczba chorych na WZJG wg danych NFZ ( <i>AOTMiT 10/2017</i> ). .....	28
Tabela 13. Liczba chorych na WZJG wg ekspertów klinicznych ( <i>AOTMiT 10/2017</i> ). .....	28
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 K51 ( <i>ZUS 2018</i> ). .....	29
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: K51 ( <i>ZUS 2018</i> ). .....	29
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ( <i>ZUS 2018</i> ). .....	30
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 K51 ( <i>ZUS 2018</i> ). .....	31
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu zachorowania na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w 2016 r. ( <i>NFZ 2018</i> ). .....	32
Tabela 19. Koszty leczenia WZJG w Polsce ( <i>Kawalec 2018</i> ). .....	32
Tabela 20. Postępowanie z chorym na WZJG w zależności od postaci choroby ( <i>Gonciarz 2017</i> ). .....	41
Tabela 21. Klasyfikacja ciężkości WZJG wg <i>Japanese Society of Gastroenterology (JSG 2018)</i> . .....	46
Tabela 22. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na 2019 rok. ....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
Tabela 23. Opis ocenianej interwencji - Xeljanz (tofacetynyb) .....	65
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Xeljanz. ....	78
Tabela 25. Kryteria PICOS. ....	85
Tabela 26. Opis komparatora - Entyvio (wedolizumab) .....	89
Tabela 27. Opis komparatora - Inflectra (infliksymab). .....	96
Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ( <i>MZ 31/10/2018</i> ). ..	108

---

Tabela 29. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) (MZ 31/10/2018). .....	109
Tabela 30. Wnioskowany program lekowy „LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)”. .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>

## Piśmiennictwo

- AGA 2015** Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology*. 2015;149(1):238-45.
- AOTMiT 10/2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.10.2017. Data ukończenia: 14 lipiec 2017 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 59/2018** Materiały do zlecenia: Xeljanz, tofacitinibum, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5907636977100 w ramach programu lekowego: "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)". Dostępne online pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5466-59-2018-zlc> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- AWA Entyvio 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” Analiza weryfikacyjna 2017
- AWMSG 2018** AWMSG. Tofacitinib (Xeljanz®). Reference No. 1573. 27/06/2018. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1573> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- Bartnik 1985** Bartnik W, Regula J, Tomecki R, et al. Results of the treatment of ulcerative colitis during the past 28 years. *Pol Arch Med Wewn* 1985;74:340–5.
- Bartnik 2018** Bartnik W. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*; Kraków 2018: 1021-1028.
- Bąk 2015** Bąk E, Soszka A, Stelmaszuk T, Dyrła P, Gil J. Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Nowa Med* 2015; 22(2): 45-53.
- Bielińska 2017** Bielińska J, Liebert A, Lesiewska N, Bieliński M, Mieczkowski A, Sopońska-Brzoszczyk P, Brzoszczyk B, Długosz D, Guenter W, Borkowska A, Kłopocka M. Depressive and anxiety symptoms among patients with inflammatory bowel diseases. *Med Res J* 2017; 2(1): 6–12.
- Bressler 2015** Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-1058.
- CADTH 2018** CADTH Common Drug Review. Tofacitinib. Project Number: SR0572-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/tofacitinib-5> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- ChPL Entyvio 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- ChPL Inflectra 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>

Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.

- ChPL 2018**     **Xeljanz**  
Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- D'Haens 2007**  
D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.
- Dalal 2015**  
Dalal SR, Cohen RD. What to Do When Biologic Agents Are Not Working in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterology & Hepatology* 2015;11 (10):657-665.
- ECCO 2017**  
Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-784.
- Eder 2013**  
Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, Bartnik W, Durlik M, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol* 2013; 8(1): 1–20.
- EMA 2018**  
European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis. CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1. 28 June 2018  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-ulcerative-colitis-revision-1_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- EPAR 2018**  
Xeljanz (tofacytynib). Przegląd wiedzy na temat leku Xeljanz i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Dostępne online pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- EPAR 2014**     **Entyvio**  
European Medicines Agency. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Entyvio (wedolizumab). EMA/381082/2014  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/entyvio-epar-summary-public\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/entyvio-epar-summary-public_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- FDA 2016**  
Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints. Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. August 2016.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM515143.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- G-BA 2018**  
Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Colitis Ulcerosa).  
Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/380/>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- Glińska 2015**  
Glińska J, Grzegorzczak A, Dziki Ł, Dziki A. Proces adaptacji do życia z nieswoistymi chorobami

zapalnymi jelit. *Problemy Pielęgniarstwa* 2015; 23(1): 7–12.

- Gommollón 2013** Gommollón F, García-López, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. The GETECCU clinical guideline for the treatment of ulcerative colitis: A guideline created using GRADE methodology. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36(7): 483.e1-483.e46.
- Gonciarz 2017** Gonciarz M, Szkułdąpski D, Mularczyk A, Radwan P, Kłopocka M, Bartnik W, Rydzewska G. Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 2017; 1:1-11.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Holko 2018** Holko P, Kawalec P, Stawowczyk E. Prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Poland in the years 2012–2014: an analysis of nationwide databases. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2017; 00:000–000.
- ICD-10** Międzynarodowy Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizjadziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. World Health Organization.
- IQWiG 2018** IQWiG. [A18-52] Tofacitinib (Colitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arszneimittelbewertung/2018/a18-52-tofacitinib-colitis-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.10485.html>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- Jakubowski 2014** Jakubowski A, Zagórowicz E, Kraszewska E, Bartnik W. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2014; 124(4): 180-190.
- JSG 2018** Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):305-353.
- Kawalec 2018** Kawalec P, Stawowczyk E. Relationship between physician-based assessment of disease activity, quality of life, and costs of ulcerative colitis in Poland. *Gastroenterology Review* 2018; 13(1): 61–68.
- Lakatos 2006** Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006;82:332–337.
- Li 2015** Li J, Wang F, Zhang HJ, Sheng JQ, Yan WF, Ma MX, Fan RY, Gu F, Li CF, Chen DF, Zheng P, Gu YP, Cao Q, Yang H, Qian JM, Hu PJ, Xia B. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: Clinical response and predictors. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3005-15.
- Łodyga 2015** Łodyga M, Eder P, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol* 2015; 10(2): 57–60
- Marlicz 1975** Marlicz K, Kopylow A, Cwajda H, et al. Organic diseases of the large intestine in the patients of three clinics of internal diseases and the department of internal diseases of the City Hospital in Szczecin. *Przeł Lek* 1975;32:452–6.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

- refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 31/10/2018** Sprostowanie błędu w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
- Naubauer 2009** Naubauer K, Arlukiewicz A, Paradowski L. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease. *Adv Clin Exp Med* 2009; 18(1): 79–83.
- NCPE 2018** NCPE. Tofacitinib (Xeljanz®) for Ulcerative Colitis. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/tofacitinib-xeljanz-for-ulcerative-colitis/>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- Nelke 2013** Nelke M. Genetyczna i kliniczna charakterystyka chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Poznań 2013. Dostępne online pod adresem: <http://www.wbc.poznan.pl/Content/270952/index.pdf> Data ostatniego dostępu 11 grudzień 2018 r.
- NFZ 2018** Narodowy Fundusz Zdrowia. Jednorodne Grupy Pacjentów. Dostępne online pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> Data ostatniego dostępu: 29 sierpnia 2018 r.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis – NICE flowchart. Last updated: 27 November 2018. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/ulcerative-colitis/ulcerative-colitis-overview#content=view-index&path=view%3A/pathways/ulcerative-colitis/inducing-remission-in-people-with-ulcerative-colitis.xml> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- NICE 2018a** NICE. Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis Technology appraisal guidance [TA547] Published date: 28 November 2018 Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547>  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- Nowakowski 2016** Nowakowski J, Chrobak AA, Dudek D. Zaburzenia psychiczne w nieswoistych zapaleniach jelit – współistniejące zaburzenia psychiczne i mechanizmy biologiczne. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(6): 1157–1166
- NZSG 2015** Eliadou E, Day AS, Thompson-Fawcett MW, Gearry RB, Rowbotham DS, Walmsley R, Schultz M, Inns SJ; IBDNZ; New Zealand Society of Gastroenterology. New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis. *N Z Med J.* 2015;128(1423):63-76.
- Peyrin-Biroulet 2016** Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X; gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):726-33.
- Rencz 2015** Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 2015; 21(6): 1728-1737.
- Rogler 2014** Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):235-41.
- Ruzylo 1972** Ruzylo E, Bartnik W, Bakowska Z. Ulcerative colitis-epidemiological data and manifestations. *Pol Arch Med Wewn* 1972;49:443–8.
- Sandborn 2012** Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367(7):616-24.

- Sandborn 2017** Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-1736.
- Skrzydło-Radomańska 2008** Skrzydło-Radomańska B, Radwan P, Radwan-Kwiatek K. Retrospective Analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000-2006. *Ann Agric Environ Med* 2008; 15: 193–197.
- SMC 2018** SMC. Tofacitinib (Xeljanz). Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-ulcerative-colitis-fullsubmission-smc2122/> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- Stochel-Gaudyn 2015** Stochel-Gaudyn A. Ocena stężenia wybranych pierwiastków śladowych i metali ciężkich u dzieci z nowo rozpoznaną nieswoistą zapalną chorobą jelit. Praca doktorska. Kraków, 2015 rok Dostępne online pod adresem: <http://dl.cm-uj.krakow.pl:8080/Content/4048/Ocena%20st%C4%99%C5%BCenia%20wybranych%20pierwiastk%C3%B3w%20C5%9Bladowych%20i%20metali%20ci%C4%99.pdf> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.
- Teixeira 2015** Teixeira FV, Hosne RS, Sobrado CW. Management of ulcerative colitis: a clinical update. *J coloproctol (Rio J)* 2015;3 5(4):230–237
- UR NFZ 2018** Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.  
Uchwała Nr 21/2018/III III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
- Walsh 2014** Walsh AJ, Ghosh A, Brain AO, Buchel O, Burger D, Thomas S, White L, Collins GS, Keshav S, Travis SP. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2014;8(4):318-25.
- WGO 2016** Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):803-818.
- Wiercinska-Drapalo 2005** Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol* 2005;11(17):2630-2633.
- Zagórowicz 2013** Zagórowicz E, Bartnik W. Obraz kliniczny wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. W: Wejman J, Bartnik W. Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013; 23-51.
- ZUS 2018** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny. Dostępne online pod adresem: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2018 r.