IGNORANTIA NOCET

Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Bristol Myers Squibb

Warszawa, 09.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

9 listopada 2022 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.49.2022.TG.10 z dnia 18 października 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 kwietnia 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis niezaspokojonej potrzeby; • Opis komparatorów.
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol Myers Squibb, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

Streszczenie 9

1. Cel analizy 13

2. Metodyka 14

3. Problem zdrowotny 15

3.1. Populacja docelowa 15

3.2. Definicja i klasyfikacja 16

3.3. Etiologia i patogeneza 18

3.4. Rozpoznawanie 22

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG 26

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 34

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny 34

3.5.2. Rokowanie i powikłania 35

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby 37

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą 39

3.7. Aktualne postępowanie medyczne 41

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce 42

3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce 64

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza 65

4. Interwencja – ozanimod 69

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ozanimodu 73

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji 73

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT 79

5. Komparatory 82

5.1. Opis komparatorów 83

6. Efekty zdrowotne 89

7. Rodzaj i jakość dowodów 93

7.1. Kierunki analiz – PICOS 94

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 97

8. Załącznik 98

8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów 98

8.2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT 102

9. Spis tabel 116

10. Spis rysunków 118

11. Bibliografia 119

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. *5-aminosalicylic acid* — kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. *American College of Gastroenterology* — Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADCY7	ang. *Adenylate Cyclase 7* — cyklaza adenylowa 7
AGA	ang. *American Gastroenterological Association* — Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologów
AI	ang. *Activity Index* — skala aktywności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCRS	ang. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons* — Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Okrężnicy i Odbytnicy
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATG16L1	ang. *autophagy-related* 16-like 1 — białko związane z autofagią
AWMSG	ang. *All Wales Medicines Strategy Group* — walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
BSG	ang. *British Society of Gastroenterology* — Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* — kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAI	ang. *Clinical Activity Index* — skala aktywności klinicznej
CARD9	ang. *Caspase Recruitment Domain Family Member 9* — domena rekrutacji kaspazy 9
CD14	ang. *dendritic cell 14* — komórka dendrytyczna cd14
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	ang. *cytomegalovirus* — wirus cytomegalii
CRP	ang. *C-Reactive Protein* — białko C-reaktywne
CsA	cyklosporyna
DAI	ang. *Disease Activity index* — skala aktywności choroby
DALY	ang. *disability adjusted life-years* – lata życia skorygowane niesprawnością
ECCO	ang. *European Crohn's and Colitis Organisation* — Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EIA	ang. *enzyme liked immunosorbent assay* — test immunoenzymatyczny
EMA	ang. *European Medicines Agency* — Europejska Agencja Leków
ESR	ang. *Erythrocyte Sedimentary Rate* — Szybkość Sedymentacji Erytrocytów

Skrót	Rozwinięcie
FNCCG	ang. *French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis* — francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie
G-BA	niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss* — Wspólna Komisja Federalna
GETECCU	hiszp. *Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa* — hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
GGN	górna granica normy
GRKK	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HAS	fr. *Haute Autorité de Santé* — francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA	ang. *Human Leukocyte Antigen* — Ludzki Antygen Leukocytarny
HRQoL	ang. *health-related quality of life* — jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. *health technology assessment* — ocena technologii medycznych
IBD	ang. *inflammatory bowel disease* — nieswoiste zapalenie jelit
ICD-10	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* — Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgG1κ	rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-IgE
IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12 IL-15, IL-21, IL-23	odpowiednio Interleukina — 2,4,6,7,9,12,15,21,23
IL-23R	receptor interleukiny-23
INF	infliksymab
IPAA	ang. *ileo-pouch-anal anastomosis* — zespolenie krętniczo-odbytnicze z wytworzeniem zbiornika jelitowego
JAK1, JAK2, JAK3	ang. *Janus-activated kinases* - kinaza janusowa 1,2,3
JAK-STAT	kinaza Janusowa / przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MadCAM-1	ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* — śluzówkowa cząsteczka adhezyjna komórki-1
MRI	ang. *magnetic resonance imaging* — rezonans magnetyczny
Muc2	Mucyna 2
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* — agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NRI	ang. *Nutrition Risk Index* — Żywieniowy Wskaźnik Ryzyka
OB	odczyn Biernackiego
OZA	ozanimod
pANCA	ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies* — przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili

Skrót	Rozwinięcie
pASCA	ang. *anti-saccharomyces cerevisiae antibodies* — przeciwciał IgA przeciwko Saccharomyces cerevisiae
PBAC	ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* — australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. *polymerase chain reaction* — reakcja polimerazy łańcuchowej
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* — populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PML	postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
PPAR	ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* — receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów
PTWOzNZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita
PUCAI	ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* — pediatryczna skala oceny aktywności choroby
RELM β	ang. resistin-like molecule β — cząsteczki podobne do rezystyny β
RRMS	ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. *risk sharing schemes* — schemat podziału ryzyka
RTG	rentgen
s.c.	ang. *subcutaneous* — podanie podskórne
S1P	ang. *sphingosine 1-phosphate* — sfingozyno-1-fosforan
$S1P_1$, $S1P_2$,$S1P_3$, $S1P_4$, $S1P_5$	ang. *sphingosine 1-phosphate type 2,3,4,5* — sfingozyno-1-fosforan o podtypie 1, 2,3,4,5
SBC	port. *Sociedade Brasileira de Coloproctologia* — brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne
SCCAI	ang. *Simple Clinical Colitis Activity Index* — prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
SCFA	ang. *short chain fatty acids* — krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SMC	ang. *Scottish Medicines Consortium* — Szkockie Konsorcjum ds. Leków
Th1	limfocyt Th1
Th17	limfocyt Th17
TNF-alfa	ang. *tumor necrosis factor alpha* — czynnik martwicy nowotworu alfa
TNF-beta	ang. *tumor necrosis factor beta* — czynnik martwicy nowotworu beta
TNFSF18	ang. *TNF Receptor Superfamily Member 18* — członek 18 receptora należącego do nadrodziny receptorów błonowych czynnika martwicy nowotworów.
TOF	tofacytynib
TORONTO	ang. *Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group* — konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne
UCDAI	ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* — skala aktywności WZJG
UCEIS	ang. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* — endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab

Skrót	Rozwinięcie
VZV	ang. *varicella zoster virus* — wirus ospy wietrznej i półpaśca
WED	wedolizumab
WGO	ang. *World Gastroenterology Organisation* — światowa organizacja gastroenterologiczna
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych leku Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W ramach analizy przedstawiono opis problemu zdrowotnego oraz wnioskowanej interwencji. Ponadto, na podstawie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz danych z praktyki klinicznej w Polsce dokonano wyboru technologii opcjonalnych. W następstwie tego procesu zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, stanowiącą najczęściej występujące schorzenie z grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego. Charakteryzuje się dysregulacją odpowiedzi immunologicznej i przewlekłym stanem zapalnym w błonie śluzowej jelita grubego. W przebiegu WZJG obraz kliniczny różni się w zależności od rozległości zmian chorobowych i stopnia nasilenia choroby. Populację docelową w niniejszym wniosku stanowią dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego tj. chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku <18 r.ż.), 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 leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub • mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub • z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA	Europejska Agencja Leków wskazała, iż **pomimo postępu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nadal istnieje duże zapotrzebowanie na wdrożenie terapii wykorzystujących nowe mechanizmy działania i odznaczających się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.** Podkreśliła, że mimo, iż terapie biologiczne przyczyniły się do znacznej poprawy opieki nad chorymi z WZJG, stając się tym samym integralną częścią standardowego postępowania medycznego, **nie u wszystkich chorych stosowane terapie są skuteczne**. W zależności od czasu trwania leczenia i przyjętych definicji punktów końcowych u około

	jednej trzeciej chorych nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie terapię biologiczną (pierwotny brak odpowiedzi). Wśród chorych, którzy początkowo odpowiadają na leczenie lekami biologicznymi, u 30% do 50% raportuje się utratę odpowiedzi na leczenie (wtórny brak odpowiedzi). W takich przypadkach chorzy są narażeni na powstanie działań niepożądanych bez uzyskania trwałej korzyści klinicznej [EMA 2021]. Co istotne, Europejska Agencja Leków podkreśliła, że **terapie o doustnej drodze podania mogłyby być stosowane u chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalną terapię lub odpowiadają na nią w niewystarczającym stopniu, lub u których wystąpił pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na terapię anty-TNF lub inną terapię biologiczną, lub którzy nie tolerują żadnego z tych leków** [EMA 2021]. W licznych publikacjach wskazuje się iż, w związku z tym, że w przebiegu WZJG dochodzi do rozwinięcia wyniszczających objawów, a choroba ta ma charakter postępujący, **WZJG w znacznym stopniu wpływa na jakość życia chorych**. WZJG wiąże się ze znacznym ograniczeniem aktywności społecznej i zawodowej, a także wyższym odsetkiem zwolnień lekarskich i bezrobocia. Powoduje również znaczne obciążenie emocjonalne chorego, może powodować stygmatyzację społeczną i poczucie odseparowania od społeczności. Jest to o tyle istotne, że **wrzodziejące zapalenie jelita grubego często rozpoznawane jest u ludzi młodych, choroba ta trwa zazwyczaj przez większą część życia, natomiast obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem powstałe w okresie aktywności choroby utrzymuje się nawet w okresach remisji** [Armuzzi 2021, Calviño-Suárez 2021, Reves 2021, Uździcki 2021, Van Assche 2016]. Wybór odpowiedniej metody leczenia zależy od kilku czynników, w tym stopnia zaawansowania choroby, rozległości zmian zapalnych umiejscowionych w obrębie jelita grubego, wieku chorego i obecności chorób współistniejących, czasu trwania i częstości nawrotów WZJG. W każdym przypadku nadrzędnym celem terapii jest wywołanie i utrzymanie długotrwałej remisji klinicznej oraz remisji endoskopowej, aby zminimalizować niepełnosprawność i zapobiec wykonaniu kolektomii lub też zapobiec rozwojowi nowotworu jelita grubego [Armuzzi 2021]. Dodatkowo, coraz częściej przy wyborze odpowiedniej ścieżki terapeutycznej uwzględnia się preferencje chorego. Wyniki europejskiego badania wskazują, że preferowaną drogą podania leku w przypadku chorych z WZJG jest podanie doustne, względem podania dożylnego czy podskórnego [Armuzzi 2021]. **Ozanimod (OZA) podawany doustnie, charakteryzujący się skutecznością wykazaną w badaniach klinicznych i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a także wygodną i preferowaną przez chorych doustna drogą podania stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych na WZJG**.
INTERWENCJA	Ozanimod jest pierwszym zarejestrowanym w leczeniu WZJG silnie działającym modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu o doustnej drodze podania. Z wysokim powinowactwem wiąże się on z receptorami sfingozyno-1- fosforanu o podtypie 1 i 5. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u chorych ze wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów m.in. do jelita. OZA jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów.

	Ozanimod w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego,* tj. w schemacie leczenia: • dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.; • dzień 5. -7. dawka 0,46 mg/d, p.o.; • dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.
KOMPARATOR	Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przypadku niedostatecznej odpowiedzi, braku tolerancji lub utraty odpowiedzi na leczenie standardowe preferowane jest stosowane w kolejnej linii leczenia leków biologicznych lub inhibitorów JAK. **Należy jednak podkreślić, że w momencie wydania wytycznych ozanimod nie był zarejestrowany w leczeniu WZJG**. W Polsce leki biologiczne i inhibitory JAK finansowane są w ramach programu lekowego B.55. Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: 1) infliksymab (INF) w dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*; 2) wedolizumab (WED) w dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*; 3) tofacytynib (TOF) w dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*; 4) ustekinumab (UST) w dawce zalecanej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.
PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja histologiczna; • wygojenie błony śluzowej; • poprawa endoskopowa; • trwała remisja kliniczna; • utrzymanie remisji klinicznej; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • czas do nawrotu choroby; • zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

METODYKA	• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)[1]. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe[2]. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

[1] Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.
[2] Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej jednym z elementów raportu HTA powinna być Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Celem APD jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych leku Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W ramach analizy przedstawiono opis problemu zdrowotnego oraz wnioskowanej interwencji. Ponadto, na podstawie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz danych z praktyki klinicznej w Polsce dokonano wyboru technologii opcjonalnych. W następstwie tego procesu zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka).

2. Metodyka

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego [ChPL Zeposia®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Zeposia® (ozanimod) w ramach programu lekowego, co pozwoli na systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego do programu kwalifikowani są chorzy spełniający łącznie kryteria:

1. wiek ≥18 lat;
2. ciężka lub umiarkowana postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż.), z niewskazanym lub przeciwwskazanym leczeniem cyklosporyną:

a. niedostateczna odpowiedź na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub
b. nietolerancja leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
c. przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
d. utrata odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego szczegółowymi zapisami wnioskowanego programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego należy do nieswoistych chorób zapalanych jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*). Charakteryzuje się najczęściej przewlekłym przebiegiem, współwystępowaniem okresów remisji i zaostrzeń oraz wieloczynnikową, nie do końca poznaną etiologią [Glinkowski 2018]. Rozprzestrzeniający się proces zapalny obejmuje jelito grube oraz odbytnicę. Zmiany chorobowe mogą rozszerzać się na okrężnicę, przy czym nie zajmują jelita cienkiego [Buchner 2002, Peppercorn 2021]. Stan zapalny ograniczony jest do błony śluzowej i powierzchniowych warstw błony podśluzowej. Cechuje się ciągłością, a w jego przebiegu u części chorych dochodzi do tworzenia owrzodzeń [Gonciarz 2017].

Podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Montrealu w 2005 r. przedstawiono dwie klasyfikacje WZJG:

- klasyfikację uwzględniającą rozległość zmian zapalnych w jelicie grubym, ocenianą na podstawie obrazu endoskopowego i maksymalnego zasięgu jaki osiągnęła choroba oraz
- klasyfikację WZJG w zależności od ciężkości rzutu choroby [Glinkowski 2018].

W ramach pierwszej klasyfikacji rozróżnić można trzy typy WZJG, oznaczone symbolami E1, E2 i E3. Numeracja ta oznacza, że zmiany chorobowe zlokalizowane są odpowiednio w odbytnicy, w lewej części okrężnicy oraz proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy. W przypadku drugiej klasyfikacji, stanowiącej odzwierciedlenie rzutowo-remisyjnego przebiegu omawianej jednostki chorobowej, podział WZJG następuje w oparciu o stopień ciężkości rzutu choroby [Glinkowski 2018].

Opis podgrup wyróżnionych w obrębie obydwu klasyfikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1.
Klasyfikacja montrealska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości zmian w jelicie grubym

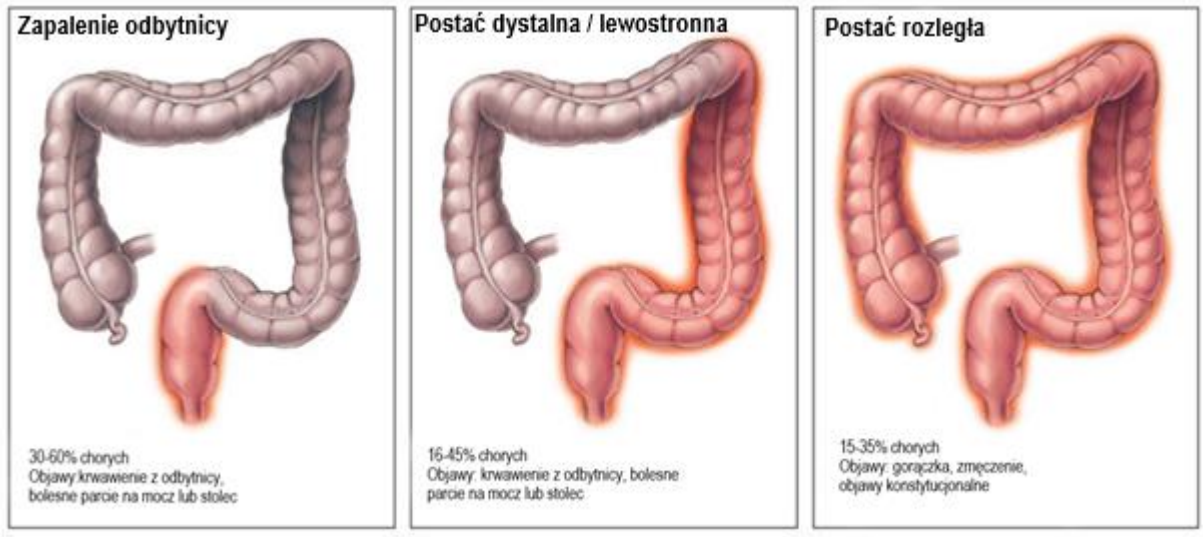
Symbol	Zasięg zmian	Opis zmian
E1	Zapalenie odbytnicy	Zmiany ograniczone do odbytnicy
E2	Postać dystalna / lewostronna	Zmiany położone dystalnie do zagięcia śledzionowego okrężnicy

Symbol	Zasięg zmian	Opis zmian
E3	Postać rozległa	Zmiany sięgają proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy, czasem obejmując nawet całe jelito grube (*pancolitis*), a niekiedy mogą sięgać dalszego odcinka jelita krętego

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Na rysunku poniżej przedstawiono zasięg zmian w jelicie grubym zgodnym z montrealską klasyfikacją wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości stanu zapalnego.

Rysunek 1.
Fenotypy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według klasyfikacji montrealskiej



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Ungaro 2017

Tabela 2.
Klasyfikacja montrealska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od ciężkości rzutu choroby

Symbol	Rzut choroby	Opis objawów
S0	Remisja kliniczna	Postać bezobjawowa
S1	Łagodny rzut WZJG	Do 4 stolców na dobę z krwią lub bez krwi, bez objawów ogólnych, OB w normie
S2	Umiarkowany rzut WZJG	Ponad 4 stolce na dobę z krwią, miernie nasilone objawy ogólne
S3	Ciężki rzut WZJG	6 lub więcej stolców na dobę, tętno >90/min, temperatura ≥37.5ºC, poziom hemoglobiny w surowicy krwi <10,5g%, OB ≥30 mm/godz.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Dodatkowo, oprócz wyżej wymienionych ciężkości rzutów choroby przebieg WZJG może być określony jako piorunujący. W takich przypadkach objawami różnicującymi tą postać od ciężkiego rzutu choroby są: ≥10 stolców na dobę, nieustające krwawienie, tkliwy brzuch, rozdęcie brzucha, konieczność wykonania transfuzji krwi, widoczne rozszerzenie okrężnicy na zdjęciach RTG jamy brzusznej [Silverberg 2005].

3.3. Etiologia i patogeneza

Chociaż etiologia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego pozostaje nie do końca poznana, to ogólnie przyjmuje się, że jest to stan wywołany przez działanie wielu czynników, zarówno zewnętrznych, takich jak środowiskowe, oraz wewnętrznych, jak między innymi czynniki genetyczne czy obecność innych chorób [Guo 2020, Kestheli 2020, Porter 2020, Tatiya-aphiradee 2018]. Działanie tych różnorodnych czynników prowadzi nie tylko do zaburzenia bariery śluzówkowej i w efekcie do zmiany prawidłowego składu mikroflory jelitowej, ale także do nadmiernej i niewłaściwej odpowiedzi immunologicznej, która odgrywa istotną rolę w inicjacji, nasilaniu oraz utrzymywaniu się WZJG [Tatiya-aphiradee 2018, Porter 2020, Du 2020].

Czynniki ryzyka zwiększonej podatności na wystąpienie WZJG

Wśród czynników odgrywających istotną rolę w patogenezie WZJG wymienić można m.in.:

- czynniki genetyczne oraz prozapalne, takie jak: HLA (ang. *Human Leukocyte Antigen* — Ludzki Antygen Leukocytarny), ADCY7 (ang. *Adenylate Cyclase 7* — cyklaza adenylowa 7) – specyficzne dla WZJG i najsilniej skorelowane z powstaniem WZJG oraz IL-23 (interleukina-23), Th17 (limfocyt Th17), JAK-STAT (kinaza Janusowa / przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji), IL-23R (receptor interleukiny-23), IL-12 (interleukina 12), JAK2 (ang. *Janus-activated kinases* – kinaza janusowa 2), CARD9 (ang. *Caspase Recruitment Domain Family Member 9* – domena rekrutacji kaspazy 9), TNFSF18 (ang. *TNF Receptor Superfamily Member 18* – członek 18 receptora należącego do nadrodziny receptorów błonowych czynnika martwicy nowotworów) – współdzielone z chorobą Crohna.

  Należy podkreślić, że polimorfizmy w obrębie genów interleukin i receptorów interleukin oraz innych genów odgrywają główną rolę w modulowaniu stanu zapalnego w organizmie człowieka, a tym samym mogą być główną przyczyną

rozwoju WZJG. Również wzrost stężenia cytokin prozapalnych może odgrywać rolę w powstaniu reakcji zapalnej błony śluzowej – cytokiny te odpowiadają za powstanie i podtrzymanie stanu zapalnego.

Dodatkowo, wykazano istnienie zależności, zgodnie z którą w przypadku 15% chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit choroby te występują także u krewnych pierwszego stopnia. Wskazuje się, że ryzyko zachorowania na nieswoiste choroby zapalne jelit wynosi 8,9%, 8,8% i 3,5%, gdy choroba ta wystąpiła odpowiednio u potomstwa, u rodzeństwa i u rodziców. Współistnienie WZJG u bliźniąt monozygotycznych wynosi 6,3% (dla porównania współczynnik zgodności wynosi prawie 60% w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna). Dodatkowo, wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje częściej w populacjach żydowskich niż w innych grupach etnicznych;

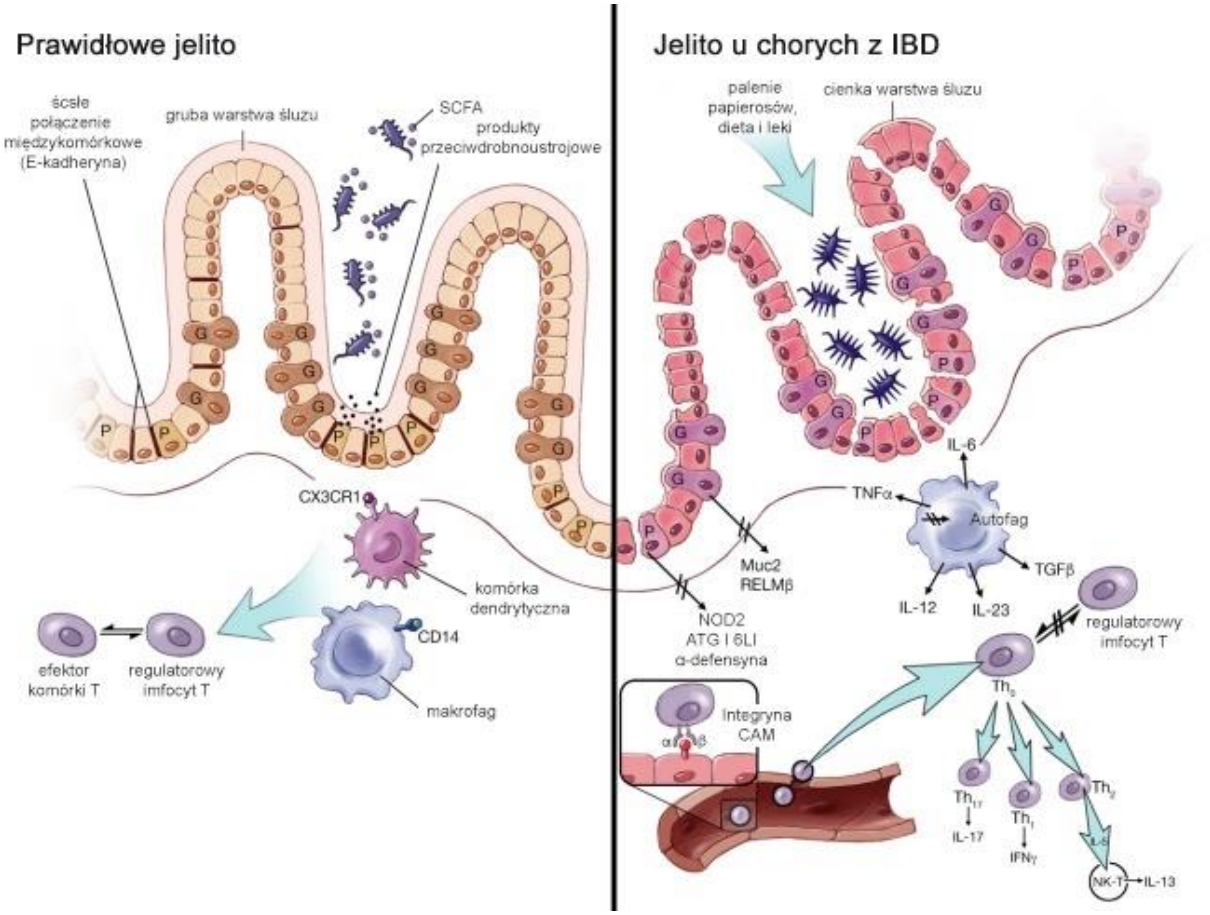
- czynniki infekcyjne (zakażenia wirusowe i bakteryjne). Należy podkreślić, że czynniki infekcyjne są potencjalnymi czynnikami mogącymi mieć wpływ na powstanie WZJG – rola bakterii i wirusów stanowiących drobnoustroje zewnątrzpochodne w kontekście wywołania WZJG nie została jednak udowodniona. Wskazuje się na odwrotną zależność – rozwój nieswoistych chorób zapalnych uwarunkowany jest powstaniem nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na działanie bakterii zwanych komensalami, wchodzących w skład prawidłowej flory jelitowej (a wiec nie na działanie drobnoustrojów zewnątrzpochodnych). Reakcja ta jest uwarunkowana m.in. mutacjami w genach, w tym na genie *NOD2*. Zakażenia bakteryjne, takie jak zakażenia bakteriami *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* oraz *Campylobacter* mogą natomiast wpływać na powstanie zaostrzeń WZJG. Podaje się także, że zmiany w składzie mikroflory jelitowej mogą prowadzić do powstania WZJG;
- wiek (dwumodalny rozkład zachorowań oraz wzrost zachorowalności u osób starszych);
- obecność innych chorób, takich jak zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Parkinsona, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych oraz choroby nowotworowe;
- czynniki środowiskowe tj.: zamieszkiwanie w krajach rozwijających się, przejmowanie zachodnich wzorców stylu życia (np. obniżony stopień aktywności fizycznej), nieprawidłowe nawyki żywieniowe, zanieczyszczenie środowiska. W literaturze można znaleźć stwierdzenie, że typowa dieta zachodnia, która jest bogata w białko i uboga w błonnik pokarmowy, może sprzyjać gromadzeniu się

szkodliwych związków, takich jak siarkowodór, i zmniejszaniu produkcji substancji korzystnie wpływających na mikroflorę jelitową, takich jak maślan [Bartnik 2013, Gajendar 2019, Kestheli 2020, Lynch 2021, Mokrowiecka 2014, Porter 2020, Sarlos 2014, Swora 2012, Teigen 2019].

W wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit dochodzi do rozwoju dysbiozy mikrobiologicznej ze zmniejszeniem liczby bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, ang. *short chain fatty acids*) i zwiększeniem liczby bakterii białkowych. Mechanizmy działające w błonie śluzowej, które utrzymują barierę jelitową zostają zaburzone u chorych z IBD – następuje obniżenie regulacji kadheryny nabłonkowej (E-kadheryny) i zmniejszenie grubości warstwy śluzu, natomiast komórki ząbkowe, takie jak mucyna 2 (Muc2) i białka podobne do rezystyny β (RELM β, ang. *resistin-like molecule β*) zaczynają pracować w sposób nieprawidłowy. Pojawiają się także dysfunkcyjne mechanizmy związane z komórkami Panetha, w tym wydzielanie produktów przeciwdrobnoustrojowych oraz zaburzenie funkcji genów związanych z autofagią (ATG16L1, ang. *autophagy-related 16-like 1*, białko związane z autofagią). W błonie śluzowej chorych z IBD stwierdza się także zmniejszenie liczby makrofagów jelita grubego wykazujących ekspresję białka CD14 (ang. *dendritic cell 14*, komórka dendrytyczna cd14) [Ramos 2019].

Schemat przedstawiający porównanie prawidłowego obrazu jelita oraz jelita u chorych z IBD zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Błona śluzowa jelita u zdrowych osób oraz u chorych z IBD



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Ramos 2019

W przebiegu WZJG, aktywacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przez antygeny następuje poprzez komórki prezentujące antygen oraz limfocyty T, które stymulują kaskadę zapalną, obejmującą również aktywację adaptacyjnego układu odpornościowego. Prowadzi to do wytwarzania prozapalnych cytokin, w szczególności czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-a) oraz interleukin (IL) 12 i 23, których jedną z funkcji jest przekazywanie informacji przez białka wewnątrzkomórkowe (tj. białko JAK), wzmacniając dodatkowo aktywację i proliferację limfocytów. W przypadku WZJG występuje również zwiększona aktywacja i wrażliwość dojrzałych komórek dendrytycznych, co może sugerować istotną rolę tych komórek w generowaniu stanu zapalnego [Du 2020]. Poziom ekspresji komórek biorących udział w odpowiedzi immunologicznej występującej w przebiegu WZJG zależy od stadium choroby oraz indywidualnych cech chorego [Nakase 2021].

W patogenezie WZJG znaczącą rolę odgrywają także kolonocyty, których działanie często ogranicza rozległość zmian chorobowych powstałych w przebiegu WZJG do warstwy śluzówkowej i podśluzówkowej okrężnicy. Dochodzi w nich do zaburzonej ekspresji receptora jądrowego PPAR g, który zmniejsza stan zapalny [Du 2020].

Najbardziej zewnętrzna warstwa błony śluzowej, pokryta jest grubą warstwą mucyny, która nie tylko zapewnia fizyczne oddzielenie antygenów od komórek odpornościowych jelit, ale także ma właściwości przeciwdrobnoustrojowe. W przebiegu WZJG dochodzi do upośledzenia syntezy i wydzielania mucyny, co w efekcie prowadzi do zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej dla patogenów do światła jelit, skutkując stymulacją układu odpornościowego jelit [Du 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Diagnostyka WZJG jest procesem złożonym, w skład którego wchodzi szereg badań laboratoryjnych, obrazowych oraz endoskopowych [Eder 2018].

Do typowych zmian histopatologicznych dla fazy aktywnej WZJG należą ogniskowe nacieki granulocytarne i ropnie krypt, zwiększona liczba limfocytów i plazmocytów w blaszce właściwej błony śluzowej, przekrwienie, zmniejszenie liczby komórek kubkowych oraz przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzeń [Swora 2012].

Rozpoznanie WZJG potwierdza się na podstawie przeprowadzonej oceny klinicznej (wywiad, ocena fizykalna) oraz badań endoskopowych, histologicznych, radiologicznych i/lub biochemicznych. Dodatkowo, określić można wartości markerów stanu zapalnego, tj. kalprotektyny kałowej. Ponadto, potwierdzenie rozpoznania można uzyskać na podstawie endoskopii w połączeniu z biopsją okrężnicy i końcowego odcinka jelita krętego. Tomografia komputerowa i MRI umożliwiają ocenę rozległości choroby, jej aktywności i powikłań [ECCO 2018].

Głównym objawami pozwalającymi na potwierdzenie rozpoznania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są obecność przewlekłej biegunki trwającej dłużej niż cztery tygodnie oraz obecność zmian chorobowych świadczących o istnieniu aktywnego zapalenia, potwierdzonych za pomocą badań endoskopowych i przeprowadzonej biopsji. Ponieważ cechy te nie są specyficzne dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, postawienie rozpoznania wymaga również wykluczenia innych chorób, które mogą powodować powstanie zmian zapalnych

[Peppercorn 2021]. W poniższej tabeli przedstawiono opis chorób, które uwzględniane są podczas diagnostyki różnicowej WJZG.

Tabela 3.
Diagnostyka różnicowa WZJG

Choroba	Różnicowanie
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Obraz kliniczny choroby Leśniowskiego-Crohna może być podobny do obrazu klinicznego występującego w przebiegu WZJG. Objawy różnicujące, wskazujące na obecność choroby Leśniowskiego-Crohna to: • brak krwawienia; • obecność choroby okołoodbytniczej (np. szczeliny odbytu, ropień odbytu) i przetok; • obecność stanu zapalnego, który nie jest zlokalizowany w odbytnicy; • obecność zapalenia jelita krętego; • obecność ziarniniaków widocznych w badaniu endoskopowym.
Wsteczne zapalenie jelita krętego (ang. *backwash ileitis*)	Wsteczne zapalenie jelita krętego w niektórych przypadkach może się pojawiać u chorych z aktywnym prawostronnym zapaleniem jelita grubego. Zmiany chorobowe powstałe u chorych ze wstecznym zapaleniem jelita krętego związanym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mają charakter rozproszony, natomiast w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna – nieregularny.
Infekcyjne zapalenie jelita grubego	Obraz kliniczny oraz obraz endoskopowy infekcyjnego zapalenia jelita grubego może być podobny do obrazu klinicznego występującego w przebiegu WZJG. Obecność infekcyjnego zapalenia jelita grubego może zostać wykluczona za pomocą posiewów kału i wycinku tkanki, badań kału i biopsji okrężnicy.
Popromienne zapalenie jelit	Popromienne zapalenie jelit wystąpić może w okresie od kilku tygodni do kilku lat po przebyciu napromieniania obszaru miednicy i jamy brzusznej. Obraz endoskopowy popromiennego zapalenia jelita, w którym stan zapalny zlokalizowany jest w odbytnicy lub esicy jest podobny do obrazu WZJG. Cechami różnicującymi te schorzenia są: obecność nacieków eozynofilowych, atypii nabłonka, zwłóknienia oraz teleangiektazji włośniczek, przy czym należy podkreślić, że cechy te nie są specyficzne dla popromiennego zapalenia jelita.
Zapalenie uchyłka jelita grubego	Diagnoza różnicowa wskazująca na obecność zapalenia uchyłka jelita grubego może zostać postawiona, gdy chory został poddany chirurgicznemu usunięciu pętli jelita, a w badaniu histopatologicznym wykazano hiperplazję limfoidalną.

Choroba	Różnicowanie
Zespół samotnego wrzodu odbytnicy	Objawy wskazujące na obecność zespołu wrzodu odbytnicy to: • krwawienie; • ból brzucha; • zmienione nawyki jelitowe. Owrzodzenie błony śluzowej może być widoczne w obrazie endoskopowym co stanowi podobieństwo do WZJG, jednak w przypadku zespołu samotnego wrzodu odbytnicy w badaniu histologicznym stwierdzić można obecność charakterystycznych zmian: pogrubioną warstwę błony śluzowej i zniekształcenie krypt jelitowych.
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w postaci jelitowej może powodować przewlekłą biegunkę u chorych z przeszczepieniem szpiku kostnego w wywiadzie. U chorych wystąpić mogą objawy związane z zajęciem proksymalnego odcinka przewodu pokarmowego (np. dysfagia, bolesne owrzodzenia) lub innych narządów (np. zajęcie wątroby, o czym świadczy podwyższona wartość prób wątrobowych, zajęcie skóry przypominające zmiany liszajowate). Żadna z cech widocznych w obrazie endoskopowym nie pozwala na jednoznaczne odróżnienie tej choroby od WZJG, natomiast badanie histologiczne u chorych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi w postaci jelitowej uwidocznia obecność martwicy komórek krypt jelitowych z nagromadzeniem materiału zwyrodnieniowego.
Zapalenie jelita grubego związane z przyjmowanymi lekami	Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą powodować przewlekłą biegunkę i krwawienie. Do pozostałych leków, których stosowanie także może przyczyniać się do rozwinięcia takich objawów zalicza się kwas retinowy, inhibitory punktów kontrolnych, mykofenolan czy leki na bazie złota. Rozpoznanie ustala się na podstawie przeprowadzonego wywiadu, obejmującego informacje na temat przyjmowanych leków i obecności nieswoistego zapalenia błony śluzowej lub nadżerek błony śluzowej wykazanych w biopsji.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Peppercorn 2021

Badanie endoskopowe:

Podstawowym badaniem umożliwiającym rozpoznanie choroby oraz ocenę rozległości zmian, monitorowanie jej postępów lub prowadzenie nadzoru onkologicznego jest endoskopia jelita grubego z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego [Glinkowski 2018, Mokrowiecka 2014]. Najwcześniej występującymi objawami sugerującymi podejrzenie WZJG są przekrwienie błony śluzowej i zanik siateczki naczyniowej [Glinkowski 2018]. W typowym obrazie endoskopowym WZJG zmiany zapalne rozpoczynają się od odbytnicy i w sposób

ciągły rozciągają się w kierunku pozostałych odcinków jelita grubego. Cechą charakterystyczną nieznacznie nasilonej postaci są zatarcia rysunku naczyniowego błony śluzowej, obrzęk oraz jej granulowanie. Wraz z postępującym nasileniem się zapalenia błona śluzowa staje się krucha, łatwo krwawi przy dotknięciu końcówką aparatu [Swora 2012]. W ciężkiej postaci przeważają głębokie, nieregularne owrzodzenia i obszary obnażonej błony śluzowej pozbawionej nabłonka. W tej postaci może również pojawić się wysięk krwisto-ropny, a nawet może dochodzić do wytworzenia polipów zapalnych [Glinkowski 2018]. Z kolei przewlekła choroba WZJG cechuje się wygładzeniem fałdów błony śluzowej oraz rozwojem pseudopolipów zapalnych [Mokrowiecka 2014].

Badanie laboratoryjne i serologiczne:

Zalecane jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych w tym morfologię krwi obwodowej, oznaczenie: białka CRP w surowicy krwi, OB oraz poziom elektrolitów, a także wykonanie proteinogramu. Należy również przeprowadzić oznaczenie przeciwciał pANCA oraz pASCA [Swora 2012]. Kierując się wytycznymi ECCO 2018 zaleca się sprawdzenie stężenia markerów zapalenia w kale (kalprotektyny i laktoferyny) [ECCO 2018].

Badanie obrazowe:

Do rozpoznania zmian pozajelitowych i powikłań WZJG służą badania obrazowe (zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej, tomografia komputerowa, ultrasonografia jamy brzusznej, wlew kontrastowy doodbytniczy, obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego czy testy wchłaniania jelitowego) [Mokrowiecka 2014, Swora 2012]. Dzięki wykonaniu tomografii komputerowej, obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego lub USG jest możliwe ujawnienie pogrubienia ściany jelita oraz zanik haustracji. Ponadto, przeprowadzenie badania USG umożliwia wykonanie oceny zasięgu zmian zapalnych bez konieczności przeprowadzenia kolonoskopii. Dodatkowo, TK pozwala na identyfikację głębszych owrzodzeń i polipów rzekomych oraz zwężenia światła odbytnicy ze współistniejącym poszerzeniem przestrzeni przedkrzyżowej (>2 cm), a także na rozpoznanie ostrego rozdęcia okrężnicy (rozdęcie okrężnicy może być także widoczne w badaniu RTG, w którym powinno się zaobserwować średnią okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynoszącą ≥5,5 cm) [Rydzewska 2021].

Kontrastowy wlew doodbytniczy nie jest wykonywany w celu rozpoznania WZJG, może jednak ujawnić ziarnistość i płytkie owrzodzenie błony śluzowej we wczesnej fazie choroby oraz polipy

rzekome (w późniejszych fazach) w przewlekłej postaci WZJG pozwala uwidocznić zanik haustracji oraz skrócenie jelita. Badanie to nie powinno być wykonywane u chorych z ciężkim rzutem WZJG, gdyż może prowadzić do wystąpienia ostrego rozdęcia okrężnicy [Rydzewska 2021].

Badanie histologiczne:

Typowe objawy histologiczne WZJG obejmują rozszerzenie przewlekłego stanu zapalnego w błonie śluzowej oraz, w przypadkach aktywnych, obecność ostrego stanu zapalnego. W łagodnie aktywnych przypadkach występuje ostre zapalenie krypt, które w umiarkowanie aktywnej postaci WZJG przechodzi w ropnie w kryptach. W WZJG o ciężkim nasileniu owrzodzenie błony śluzowej rozwija się w wyniku toczącego się ostrego procesu zapalnego. Obszary względnie zachowanej błony śluzowej pomiędzy obszarami owrzodzonymi mogą mieć intensywnie polipowaty wygląd i są określane jako „pseudopolipy". W przypadku choroby trwającej wiele lat może rozwinąć się dysplazja błony śluzowej jelita grubego, a to z kolei może oznaczać zwiększone ryzyko rozwoju gruczolakoraka jelita grubego [Rowe 2020].

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG

W celu ujednolicenia i ułatwienia prawidłowego sklasyfikowania aktywności WZJG opracowano skale oparte na podstawie wskaźników aktywności tej choroby. Wyróżnia się m.in. następujące skale:

- skala Schroedera (inaczej nazywaną skalą Mayo lub skalą aktywności choroby – DAI, ang. *Disease Activity index*);
- zmodyfikowana skala Mayo;
- skala Truelove'a i Wittsa;
- skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego;
- skala Sutherlanda (nazywaną skalą aktywności WZJG – UCDAI, ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*);
- skala Rachmilewitza (skala aktywności klinicznej – CAI, ang. *Clinical Activity Index*);
- skala Lichtigera (nazywana też zmodyfikowaną skalą Truelove'a i Wittsa);

- skala Seo (zwana też skalą aktywności – AI, ang. *Activity Index*);
- skala Powella-Tucka (zwana również skalą św. Marka);
- skala SCCAI (ang. *Simple Clinical Colitis Activity Index* – prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego);
- endoskopowa skala nasilenia WZJG (UCEIS, ang. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*);
- klasyfikacja Barona będąca skalą endoskopową;
- indeks Geboesa (histologiczna ocena nasilenia WZJG);
- Klasyfikacja Montrealska Nasilenia WZJG;
- skale oceniające stopień odżywienia (np. NRI ang. *Nutrition Risk Index* – Żywieniowy Wskaźnik Ryzyka) [D'Haens 2007, Conrad 2014, Glinkowski 2018].

Aktywność choroby w ramach programu lekowego B.55 jest oceniana za pomocą skali Mayo, dlatego poniżej uwzględniono w pierwszej kolejności opis tej skali. Dodatkowo uwzględniono również charakterystyki innych kluczowych skal.

Skala Schroedera (skala Mayo)

Skala Schroedera (skala Mayo) koncentruje się na ocenie czterech domen przedstawiających liczbę wypróżnień, obecność krwawienia z jelita grubego, endoskopowy obraz jelita oraz wynik badania lekarskiego oraz ocenę stanu chorego przez lekarza. Ocena parametrów odbywa się w skali 0-3, gdzie wyższym wartościom przyporządkowuję się bardziej aktywną postać choroby. Ponadto istotnym elementem w skali Mayo jest ocena samopoczucia chorego, jednak nie ma ona wpływu na zdefiniowaną 12 stopniową skalę punktacji [D'Haens 2007].

Całkowita remisja wg skali Mayo definiowana jest jako wynik w punktacji równy 0, a więc:

- normalna częstotliwość wypróżniania;
- brak krwawienia z odbytu;
- funkcjonowanie chorego ocenione jako na ogół dobre;
- poprawne wyniki endoskopowe oraz

- brak objawów na podstawie oceny ogólnej lekarza [D'Haens 2007].

Łagodną postać WZJG stwierdza się w przypadku uzyskania wyniku 3-5 pkt, postać umiarkowaną w przypadku osiągnięcia 6-10 pkt, natomiast WZJG o nasileniu ciężkim rozpoznaje się w przypadku osiągnięcia przez chorego wyniku 11-12 pkt w całkowitej skali Mayo [Glinkowski 2018].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Skala Schroedera (skala Mayo)

L.p.	Zmienna	Punktacja			
		0	1	2	3
1.	Częstość wypróżnień w ciągu doby	Normalna dla danego chorego	1 do 2 więcej niż normalnie	3 do 4 więcej niż normalnie	5 lub więcej niż normalnie
2.	Krew w stolcu	Brak	Smugi krwi obserwowane rzadziej niż w połowie liczby wypróżnień	Wyraźna krew podczas większości wypróżnień	Krwiste stolce
3.	Ocena w giętkiej proktosigmoidoskopii	Normalny	Łagodny (rumień, zatarty zarys siatki naczyniowej, łagodna kruchość śluzówki)	Umiarkowany (znaczny rumień, niewidoczny zarys siatki naczyniowej, kruchość w śluzówce, nadżerki)	Ciężki (samoistne krwawienia, owrzodzenie)
4.	Całkowita ocena stanu i objawów chorego przez lekarza	Prawidłowa, brak objawów (punktacja dla zmiennych 1-3 wynosi 0)	Łagodna (punktacja dla zmiennych:1-3przyjmuje wartość 0 lub 1)	Umiarkowany (punktacja dla zmiennych:1-3 przyjmuje wartość 1 lub 2)	Ciężki (punktacja dla zmiennych:1-3 przyjmuje wartość 2 lub 3)

0 pkt – remisja;
3-5 pkt – łagodna postać choroby
6-10 pkt – umiarkowana postać choroby
11-12 pkt (lub w opisie >10 pkt) – WZJG o ciężkim nasileniu
Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Zmodyfikowana skala Mayo

W 2007 r., D'Haens i wsp. uaktualnili skalę oceny choroby, w wyniku czego powstała zmodyfikowana skala Mayo [Glinkowski 2018].

Tabela 5.
Zmodyfikowana skala Mayo

Parametr	Punktacja			
	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	Prawidłowa	1 do 2 wypróżnień więcej niż normalnie dla danego chorego	3 do 4 więcej niż normalnie	≥5 więcej niż normalnie
Krwawienie z jelita grubego	Brak	Ślady krwi w mniej niż połowie liczby wypróżnień	Obecna krew w większości wypróżnień	Głównie stolce z domieszką krwi
Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowa	Niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i krucha błona śluzowa	Brak siatki naczyniowej, znaczna kruchość śluzówki, nadżerki	Samoistne krwawienie, owrzodzenia
Ogólna ocena lekarza*	Norma	Objawy o łagodnym nasileniu	Objawy o umiarkowanym nasileniu	Objawy o ciężkim nasileniu

*ocena subiektywna – głównie obecność bólu brzucha, ogólne samopoczucie, wynik badania przedmiotowego
Interpretacja wyniku:
0 pkt – remisja;
1-4 pkt – łagodna postać choroby
5-8 pkt – choroba o średniej aktywności
9-12 pkt – ciężki rzut WZJG
Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Opracowano również kliniczną skalę Mayo inaczej zwaną częściową skalą Mayo (PMS, ang. *Partial Mayo Score*) wykorzystującą trzy nieinwazyjne elementy zawarte w pełnej skali Mayo (częstość wypróżnień, krwawienie z odbytu i ogólną ocenę lekarza, z których każdemu przypisany jest wynik od 0 do 3 zgodnie z oceną kliniczną). Skala ta nie uwzględnia oceny endoskopowej, dlatego też punktacja pomniejszona jest o 3 punkty w porównaniu z pełną skalą Mayo. Wynik uproszczonej skali Mayo koresponduje z wynikiem pełnej skali Mayo w identyfikowaniu odpowiedzi klinicznej postrzeganej przez chorych [Lewis 2008, Dhanda 2012]. Według włoskiej grupy ds. badań nad nieswoistymi zapaleniami jelit (IG-IBD, ang. *The Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease*) zakres punktowy określający stopień nasilenia WZJG w częściowej skali Mayo prezentuje się następująco:

- remisja choroby: <2 pkt;
- postać łagodna: 2-4 pkt;
- postać umiarkowana: 5-7 pkt;
- postać ciężka: >7 pkt [IG-IBD].

Skala Truelove'a i Wittsa

W praktyce klinicznej do ustalenia ciężkości rzutów choroby wykorzystuje się klasyfikację wg Truelove'a i Wittsa. Stanowi ona najczęściej stosowaną skalę do oceny aktywności choroby, ponieważ większość spośród sześciu ocenianych parametrów jest rutynowo badana u każdego chorego. Ocena w tej skali dość dokładnie przekłada się na stan ogólny chorego.

Remisja kliniczna wg tej skali definiowana jest jako występowanie wszystkich poniższych kryteriów: 1 lub 2 stolce na dzień bez śladu krwisto-ropnego, brak gorączki, brak tachykardii (HR <100/min), poziom hemoglobiny w normie, OB (ESR, ang. *erythrocyte sedimentary rate* – Szybkość Sedymentacji Erytrocytów) prawidłowe, wzrost masy ciała [Glinkowski 2018].

Tabela 6.
Skala Truelove'a i Wittsa (klasyfikacja ciężkości rzutów WZJG)

Zmienna	Aktywność WZJG		
	Lekkie	Umiarkowane	Ciężkie
Liczba krwistych stolców/dobę	< 4	≥ 4	≥ 6
Tętno [/min]	< 90	≤ 90	> 90
Temperatura ciała [°C]	< 37,5	≤ 37,8	> 37,8
Hemoglobina [g/dl]	> 11,5	≥ 10,5	< 10,5
OB [mm/h]	< 20	≤ 30	> 30
CRP [mg/l]	w normie	≤ 30	> 30

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2019

Skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego

Skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego została opracowana w celu oceny chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, u których leczenie zachowawcze nie przyniosło odpowiednich rezultatów [Glinkowski 2018]. Spośród chirurgicznych sposobów postępowania wyróżnia się: proktokolektomię luk kolektomię z wytworzeniem ileostomii końcowej lub operacje odtwórcze. Powikłaniem tego typu operacji występującym najczęściej i w najkrótszym czasie jest zapalenie w obrębie wytworzonego zbiornika zwane *pouchitis*. Ocena przeprowadzana jest w ramach trzech kategorii: klinicznych, endoskopowych oraz histologicznych. Zapalenie zbiornika rozpoznawane jest wówczas gdy, suma punktów jest większa od 7 [Glinowski 2018].

Skala Sutherlanda

Kolejnym narzędziem stosowanym w ocenie aktywności WZJG jest skala Sutherlanda znana również jako Skala Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (UCDAI, ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*). Skala przedstawia cztery parametry oceniane w skali od 0 (stan prawidłowy) do 3 (zmiany najbardziej nasilone). Obraz najbardziej nasilonej postaci choroby daje suma 12 punktów. Zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 punkty wskazuje na odpowiedź kliniczną na leczenie [Kucharski 2012].

Tabela 7.
Skala Sutherlanda (UCDAI)

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

Źródło: Kucharski 2012

Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewitza (CAI)

W 1988 r. Rachmilewitz i wsp. stworzyli skalę do pomiaru aktywności choroby, która została nazwana Skalą Aktywności Klinicznej (CAI, ang. *Clinical Activity Index*) i złożona jest z siedmiu zmiennych: liczby stolców, obecności krwi w stolcu, całkowitej oceny stanu i objawów chorego przez badającego, bólów brzucha, podwyższonej temperatury spowodowanej zapaleniem okrężnicy, objawów pozajelitowych, badań laboratoryjnych [Kucharski 2012].

Punktacja skali obejmuje zakres od 0 do 29 punktów (przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie choroby) [Kucharski 2012].

Tabela 8.
Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewitza (CAI)

Objawy	Punktacja
Liczba stolców w tygodniu	
<18	0

Objawy	Punktacja
18-35	1
36-60	2
>60	3
Krew w stolcu	
Brak	0
Mała ilość, <30% stolców z domieszką krwi	2
Duża ilość, >30% stolców z domieszką krwi	4
Ogólna ocena stanu chorego	
Dobra	0
Średnia	1
Zła	2
Bardzo zła	3
Bóle brzucha	
Nieobecne	0
Łagodne	1
Umiarkowane	2
Silne	3
Podwyższona temperatura	
37-38°C	0
>38°C	3
Objawy pozajelitowe	
Zapalenie tęczówki	3
Rumień guzowaty	3
Zapalenie stawów	3
Badania laboratoryjne	
OB >50 mm/h	1
OB >100 mm/h	2
Hemoglobina <10 g/dl	4

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Indeks Geboesa

Indeks Geboesa wykorzystywany jest do oceny histologicznego wygojenia błony śluzowej, którego wynik przyjmuje wartości w zakresie od 0-5,4 (im wyższy wynik tym stan zapalny o cięższym nasileniu). Indeks opracowany został w 2000 r. i składa się z 6 stopni klasyfikacji: 0 – zmian strukturalnych (architektonicznych), 1 –przewlekłego nacieku zapalnego, 2 – eozynofilii (2A) i neutrofili (2B) w blaszce właściwej, 3 – neutrofili w nabłonku, 4 – zniszczenie

krypt, 5 – nadżerek lub owrzodzeń. Indeks Geboesa został zwalidowany i sprawdzony pod względem odtwarzalności [Geboes 2000, D'Haens 2007].

Tabela 9.
Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG

Stopień	Indeks
Stopień 0	**Zmiany strukturalne (architektoniczne)**
0.0	Bez odchyleń
0.1	Łagodne odchylenia
0.2	Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wieloogniskowe odchylenia
0.3	Poważne rozproszone lub wieloogniskowe odchylenia
Stopień 1	**Przewlekły naciek zapalny**
1.0	Brak
1.1	Łagodny, ale wyraźny naciek
1.2	Umiarkowany naciek
1.3	Wyraźny naciek
Stopień 2	**Eozynofile i neutrofile w blaszce właściwej**
2A	**Eozynofile**
2A.0	Brak zwiększonej liczby eozynofilii
2A.1	Łagodne, ale wyraźne zwiększenie liczby eozynofilii
2A.2	Umiarkowane zwiększenie liczby eozynofilii
2A.3	Wyraźnie zwiększona liczba eozynofilii
2B	**Neutrofile**
2B.0	Brak
2B.1	Łagodne, ale wyraźne zwiększenie liczby neutrofilii
2B.2	Umiarkowane zwiększenie
2B.3	Wyraźnie zwiększona liczba
Stopień 3	**Neutrofile w nabłonku**
3.0	Nieobecne
3.1	Zajętych <5% krypt jelitowych
3.2	Zajętych <50% krypt jelitowych
3.3	Zajętych >50% krypt jelitowych
Stopień 4	**Zniszczenie krypt**
4.0	Brak
4.1	Prawdopodobne – miejscowe zwiększenie liczby neutrofili w częściach krypt
4.2	Prawdopodobne – wyraźne osłabienie
4.3	Jednoznaczne zniszczenie krypt jelitowych
Stopień 5	**Nadżerki lub owrzodzenia**

Stopień	Indeks
5.0	Brak nadżerek, owrzodzenia lub ziarniny
5.1	Gojący się nabłonek + przylegający stan zapalny
5.2	Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta
5.3	Jednoznaczna nadżerka
5.4	Owrzodzenie lub ziarnina

Źródło: opracowanie własne na podstawie Geboes 2000

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, która charakteryzuje się dysregulacją odpowiedzi immunologicznej i przewlekłym stanem zapalnym w błonie śluzowej jelita grubego [Cichoż-Lach 2021, Sandborn 2021, Uździcki 2021]. Najbardziej specyficzną cechą obrazu klinicznego WZJG jest kruchość błony śluzowej i obecność powierzchownych nadżerek na ścianie jelita grubego oraz związane z tym krwawienia [Lynch 2021].

Zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się od zmian zlokalizowanych w odbytnicy i mogą się rozszerzać na proksymalne odcinki okrężnicy [Goncarz 2017, Ugaro 2017]. Wskazuje się iż, u ok. 40-50% chorych z WZJG stan zapalny obejmuje obszar odbytnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego, u 30-40% chorych obszar odbytnicy i lewej części okrężnicy, natomiast u 20% chorych zmiany chorobowe występują w całej okrężnicy [Gonciarz 2017].

Zespół objawów występujących w przebiegu WZJG może różnić się w zależności od rozległości zmian chorobowych i stopnia nasilenia choroby. U chorych ze stanem zapalnym zlokalizowanym w odbytnicy występuje przede wszystkim parcie na mocz i uczucie niecałkowitego wypróżnienia, natomiast w przypadku rozległego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (*pancolitis*) – krwawa biegunka i ból brzucha [Lynch 2021, Ungaro 2017].

Spośród najczęściej obserwowanych objawów u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wyróżnia się biegunkę, często z domieszką krwi i śluzu, bóle brzucha, stany podgorączkowe lub gorączkę, pogorszenie wydolności fizycznej, złe samopoczucie oraz utratę masy ciała. Bóle brzucha są mniej specyficznym objawem niż w chorobie Leśniowskiego-Crohna. U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego pojawić się mogą szczeliny

odbytu lub wyrośla odbytu, powstałe na skutek podrażnień spowodowanych biegunką [Gonciarz 2017, Lynch 2021, Ungaro 2017].

Obraz kliniczny WZJG obejmuje również obecność objawów pozajelitowych, które występują u 10% do 30% chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Do objawów tych związanych z aktywnością choroby zalicza się: zapalenie nadtwardówki, zapalenie twardówki i zapalenie błony naczyniowej oka, artropatie obwodowe, rumień guzowaty i piodermię zgorzelinową. Objawy pozajelitowe, które występują niezależne od stopnia aktywności zapalenia jelita grubego obejmują artropatie osiowe, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Do tej kategorii objawów WZJG zalicza się też pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Wskazuje się, że rozwinięcie tego schorzenia wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego [Lynch 2021].

WZJG manifestuje się występowaniem ostrych rzutów choroby, które mogą trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy. Pomiędzy rzutami choroby następują okresy pełnej remisji. Należy jednak pokreślić, że zazwyczaj choroba ta rozwija się stopniowo. Czynnikami wpływającymi na zaostrzenie WZJG są: stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stres psychiczny, wprowadzenie modyfikacji w sposobie odżywiania, stosowanie antybiotyków (z powodu zakażeń jelitowych i zakażeń innych narządów), jak również obecność zakażenia *Clostridium difficile*. Występowanie zakażenia *Clostridium difficile* wiąże się także z podwyższonym ryzykiem operacji i znaczną śmiertelnością. Nawroty choroby odnotowuje się częściej w populacji chorych < 40 r.ż., z ciężkim przebiegiem pierwszego rzutu lub rozwinięciem stanu zapalnego w całej okrężnicy podczas pierwszego rzutu [Lynch 2021, Szczeklik 2020, Ungaro 2017].

Stopień ciężkości choroby determinuje także zastosowanie odpowiedniej metody leczenia. Chorzy z ciężką postacią WZJG wymagają leczenia przeprowadzonego w warunkach szpitalnych, natomiast terapia chorych z łagodną postacią, zwłaszcza w przypadku których zmiany chorobowe obejmują wyłącznie odbytnicę i/lub lewą część okrężnicy, może być przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych, w tym przez lekarza rodzinnego, jeśli istnieje pewność co do postawionego rozpoznania [Gonciarz 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego wiąże się z niepewnym rokowaniem. Przebieg tej choroby określa się jako trudny do przewidzenia, zaś samo WZJG opisywane jest jako

schorzenie poważne [Szczeklik 2020]. Prawdopodobnie całkowite wyleczenie WZJG jest niemożliwe, choroba ta trwa całe życie. Jak zostało już opisane w niniejszej analizie, w przebiegu WZJG dochodzi do okresów remisji i zaostrzeń, co wpływa na funkcjonowanie chorych, przekładając się tym samym na obniżenie jakości życia [Chrobak-Bień 2018, Mokrowiecka 2014].

Wskaźniki dotyczące umieralności chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są zbliżone do populacji ogólnej [Szczeklik 2020]. Wyższą śmiertelność odnotowuje się w populacji chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych [Uździcki 2021]. W literaturze wskazuje się również, że wyniki badań oceniających wskaźniki śmiertelności we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego nie są jednoznaczne. Większość z nich została przeprowadzona przed erą leków biologicznych, jak również badania te nie oceniały oczekiwanej długości życia lub długości życia skorygowanej o stan zdrowia. Podkreśla się jednak, że w wyniku rozwoju specjalistycznej opieki skuteczność leczenia wzrosła, a wskaźniki śmiertelności zostały obniżone [Kuenzig 2020].

Chorzy z WZJG są dwukrotnie bardziej narażeni na wystąpienie zakrzepów oraz zgonu związanego z zakrzepicą względem osób bez WZJG. Dotychczas nie poznano jednoznacznej przyczyny tej zależności [ECCO 2017].

Czynnikiem mającym wpływ na rokowanie chorych z WZJG jest czas stosowania terapii. w wytycznych ECCO wskazuje się, że niewystarczający czas trwania leczenia przekłada się na większe ryzyko wystąpienia szybkiego zaostrzenia choroby. Dodatkowo, ponowne rozpoczęcie przerwanej uprzednio terapii może nie przynieść oczekiwanego efektu terapeutycznego [ECCO 2018].

Istotnym powikłaniem, na które narażeni są chorzy z WZJG jest podwyższone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. Ryzyko rozwoju nowotworu jelita wzrasta zwłaszcza wśród chorych ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, nowotworami jelita występującymi u członków rodziny, z pozapalnymi polipami oraz z rozległym WZJG. Ogółem wśród chorych z WZJG ryzyko zachorowania na nowotwór jelita wynosi odpowiednio 2%, 8% i 18% po 10, 20 i 30 latach trwania choroby. Istnieje zależność, zgodnie z którą ryzyko rozwoju nowotworu jelita wzrasta w miarę rozprzestrzeniania się zmian chorobowych na większą część jelita – w przypadku chorych ze stanem zapalnym umiejscowionym wyłącznie w odbytnicy prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór jelita jest takie samo jak w populacji ogólnej [ECCO 2017, Ungaro 2017].

Do pozostałych powikłań jelitowych zalicza się także polipowatość zapalną (stanowiącą najczęściej występujące miejscowe powikłanie powstałe na skutek uszkodzenia błony śluzowej), ostre rozdęcie okrężnicy (będące powikłaniem potencjalnie śmiertelnym, które występuje u ok. 3% chorych) i inne powikłania jelitowe, takie jak np. perforacja okrężnicy, z którą może wiązać się ryzyko przeprowadzenia leczenia operacyjnego w trybie nagłym, zwężenie jelita czy przetoki i ropnie [Rydzewska 2021].

W przypadku wielu chorych w przebiegu WZJG dochodzi do pojawienia się stanów zapalnych zlokalizowanych pozajelitowo i obejmujących inne układy. Część z nich rozwija się podczas rzutów choroby i ich ustąpienie jest skorelowane z ustąpieniem stanu zapalnego. Powikłania te, takie jak rumień guzowaty czy zapalenie stawów w postaci obwodowej, nie wymagają zastosowania oddzielnej terapii – leczenie ukierunkowane na WZJG wpływa na zmniejszenie stopnia nasilenia objawów lub też wymaga krótkotrwałego stosowania niesteroidowych leków zapalnych. Inna grupa powikłań, do których zalicza się m.in. przeważająca liczba schorzeń wątrobowych i dróg żółciowych, pojawia się niezależnie od rzutu choroby. Zapalenie błony naczyniowej oka powiązane z WZJG jest poważnym schorzeniem, wymagającym natychmiastowej porady okulistycznej, ponieważ może doprowadzić do utraty wzroku [ECCO 2017, Rydzewska 2021].

Należy podkreślić, że istotnym powikłaniem występującym u chorych z WZJG jest towarzyszące chorobie obciążenie psychiczne. W przebiegu WZJG często dochodzi do rozwinięcia stanów depresyjnych i wzrostu poziomu stresu [ECCO 2017].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie chorych na WZJG obejmuje:

- wykonywanie badań rutynowych, takich jak morfologia krwi obwodowej, stężenie elektrolitów i frakcji białkowych OB, CRP;
- wykonywanie badań mających na celu wykrycie powikłań związanych z wątrobą i drogami żółciowymi, takich jak okresowe oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy czy aktywności fosfatazy zasadowej oraz γ-glutamylotranspeptydazy. Najczęściej wykonywanym badaniem u chorych z WZJG, u których podejrzewa się obecność pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych jest cholangiografia metodą rezonansu magnetycznego, a w przypadku uzyskania niejednoznacznych wyników – zaleca się wykonanie biopsji wątroby;

- wykonywanie badań stanowiących nadzór onkologiczny, takich jak kolonoskopia (wraz z pobraniem wycinków i przeprowadzeniem badania histologicznego) lub chromoendoskopia. Takie badanie należy wykonać w trakcie trwania remisji, po upływie 8 lat trwania choroby, przy czym częstość monitorowania powinna być uzależniona od indywidualnego profilu ryzyka – w przypadku chorych, u których stan zapalny obejmuje całą okrężnicę, zaleca się przeprowadzanie kolonoskopii co 2 lata lub co rok, jeśli czas trwania choroby wynosi 20 lat, natomiast jeśli WZJG przebiega z zajęciem wyłącznie odbytnicy, nie wskazuje się na konieczność wykonywania kolonoskopii w ramach kontroli – wówczas chorzy powinni stosować się do standardowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Monitorowanie pod kątem powstania nowotworu jelita grubego wskazane jest jako jeden z głównych elementów opieki przewlekłej u chorych z WZJG. W związku z tym, że w przypadku omawianej populacji chorych zmiany nowotworowe i dysplazje często mogą mieć charakter zmian niepolipowatych czy wielkoogniskowych, częstym sposobem postępowania jest pobieranie czterech wycinków jelita grubego co 10 cm. Takie podejście wpływa na zwiększenie możliwości wykrycia nowotworu. Dodatkowo, w przypadku wykrycia nowotworu jelita grubego lub dysplazji dużego stopnia, których resekcja endoskopowa nie była możliwa do przeprowadzenia, zaleca się wykonanie kolektomii. U chorych z wieloogniskową dysplazją małego stopnia, gęstą pseudopolipowatością lub zwężeniami ograniczającymi monitorowanie stanu jelita grubego może być konieczne przeprowadzenie operacji [Rydzewska 2021, Szczeklik 2020, Ungaro 2017].

W ramach monitorowania powstania zakrzepów, które występują często wśród chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, wykonuje się także odpowiednie badania obrazowe, takie jak USG czy flebografia [ECCO 2017].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych:

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- remisja histologiczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- poprawa endoskopowa;
- trwała remisja kliniczna;
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- zmiana stężenia kalprotektyny;
- czas do nawrotu choroby;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w ocenie WZJG, przedstawiono w rozdziale 6.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

WZJG stanowi najczęściej występujące schorzenie z grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego [Lynch 2021]. Chociaż największe rozpowszechnienie WZJG występuje wśród rasy białej – przeważająco w krajach Europy i Ameryki Północnej, w czasie ostatnich kilku dekad częstość występowania tej choroby w nowo uprzemysłowionych krajach, w tym w krajach Azji oraz Ameryki Środkowej i Południowej, gwałtownie wzrosła, co czyni ją chorobą o ogólnoświatowym zasięgu [Chrobak-Bień 2018, Cha 2019].

W Europie częstość występowania i zapadalność na WZJG należą do najwyższych na świecie i wynoszą około 1,3-2,1 mln osób. Częstość występowania WZJG różni się w poszczególnych krajach europejskich (od 0,9 do 24,3 przypadków na 100 000 osobolat), przy czym wyższe wskaźniki obserwuje się w krajach północnych i zachodnich niż we wschodnich regionach kontynentu. W ostatnich latach obserwuje się rosnące wskaźniki rozpowszechnienia i zapadalności na WZJG w krajach Europy Środkowej i Wschodniej [Cichoż-Lach 2021].

Na podstawie analizy danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce, obejmującej lata 2009 – 2020, stwierdzono, że choroby z grupy IBD wystąpiły łącznie u 96 809 chorych, co stanowi 0,25% całej populacji Polski. Oznacza to, że w przybliżeniu u 1 na 400 osób rozpoznano choroby z grupy IBD. W 2020 r. rozpowszechnienie WZJG w Polsce w 2020 r.

wynosiło 73 235 chorych (w tym 2 064 chorych w wieku 0-19 lat), przy czym było znacznie wyższe u mężczyzn (201,4 chorych na 100 000 osób) niż u kobiet (182,0 chorych na 100 000 osób). Najwięcej przypadków WZJG odnotowano wśród osób w wieku 60-69 lat (275,00 chorych na 100 000 osób). Dodatkowo, w latach 2009 – 2020 zaobserwowano wzrostowy trend zachorowalności na WZJG. Tempo wzrostu było większe w latach 2012-2015 niż w latach 2015-2018. Tendencja ta występowała zarówno wśród mężczyzn, jak i wśród kobiet, a także we wszystkich analizowanych grupach wiekowych. Największy wzrost rozpowszechnienia WZJG zaobserwowano w grupie najstarszych chorych (60+ lat), najmniejszy zaś wśród osób najmłodszych (w wieku 0-20 lat). W przypadku każdej grupy wiekowej liczba rozpoznań WZJG przyrastała wolniej w latach 2015-2018 w porównaniu z latami 2012-2015 [Zagórowicz 2022]. Dla porównania, zgodnie z informacją podaną na stronie Ministerstwa Zdrowia, w 2014 roku wskaźnik zapadalności na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wyniósł 33,2 przypadków na 100 tys. osób, natomiast wskaźnik chorobowości – 248,0 na 100 tys. osób [MZ 2018]. W 2019 r. współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*, lata życia skorygowane niesprawnością) obliczony dla populacji kobiet i mężczyzn w Polsce dla nieswoistych zapaleń jelit wyniósł 3,47% [MZ 2019]. Jako przyczynę rosnącego trendu zachorowalności na IBD podaje się rozwój „zachodniego stylu życia", a więc m.in. zmianę nawyków żywieniowych, stylu życia czy sytuacji społeczno-ekonomicznej Polaków [IZWOZ 2017]. Dodatkowo, należy podkreślić, że populacja chorych na WZJG jest prawie trzykrotnie większa od populacji chorych na ChLC [Zagórowicz 2022].

Według informacji zawartych na stronie Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanym nasileniu występuje u około 30% chorych, natomiast ciężka postać choroby – u około 10% chorych [PTWOzNZJ – Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita].

Chociaż WZJG może wystąpić w każdym wieku to szczyt zachorowań zwykle przypada między 30 a 40 rokiem życia. Rozpowszechnienie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest zbliżone u mężczyzn i kobiet [Ungaro 2017, Du 2020, Cichoż-Lach 2021]. Należy podkreślić, że istnieją badania sugerujące dwumodalny rozkład częstości zachorowań, z drugim mniejszym szczytem występującym w szóstej i siódmej dekadzie życia (lub jak podają inne źródła - między 50 a 70 rokiem życia) [Du 2020, Lynch 2021]. Po 60. roku życia stawianych jest ok. 10%-15% nowych rozpoznań WZJG [Du 2020].

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

Obciążenie chorobą

Obciążenia związane z przebiegiem WZJG dotyczą różnych sfer funkcjonowania, a także w sposób realny wpływają na życie osób chorych oraz całych społeczności. Złożoność tych obciążeń powoduje powstanie narastającego dyskomfortu psychicznego i fizycznego, wynikającego z bólu, który występuje w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz z ograniczenia lub utraty pełnionych ról społecznych [Rydzewska 2019].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego w sposób znaczący oddziałuje na jakość życia chorych poprzez występujące w jego przebiegu wyniszczające objawy. Chorzy doświadczają nawracających i epizodycznych objawów klinicznych, w tym niedokrwistości, krwawienia z odbytu, biegunki, bólu brzucha i parcia naglącego oraz lęku związanego z brakiem kontroli nad funkcjami swojego organizmu, obawy przed postępem choroby, hospitalizacją lub operacją oraz brakiem natychmiastowego dostępu do toalety. Umożliwienie szybkiego dostępu do toalety dodatkowo wpływa na możliwości zatrudnienia chorych na WZJG, natomiast większa częstość wypróżniania przekłada się również na obniżoną wydajność pracy oraz ograniczenie angażowania się w zajęcia towarzyskie i rekreacyjne [Yarlas 2018, Uździcki 2021]. Upośledzona zdolność do rozwijania i utrzymywania silnych relacji z innymi może przyczyniać się do problemów związanych z izolacją i depresją, które powszechnie występują w tej populacji chorych [Yarlas 2018].

Jak zostało podkreślone w rozdziale 3.5.2, w populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego nie obserwuje się ogólnie zwiększonej liczby zgonów w porównaniu z populacją ogólną, jednak chorzy Ci są bardziej narażeni na niepełnosprawność uniemożliwiającą im pracę [Ungaro 2017].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu chorych na WZJG przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne przedstawiono w poniższych rozdziałach. Przeanalizowano także ich dostępność i sposób finansowania w Polsce. Opisano również polską praktykę kliniczną w oparciu o aktualne zapisy *Programu lekowego B.55*.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, 2 dokumenty wydane przez Polską Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z chorymi z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu WZJG. Odnaleziono również dokument wydany przez Japońskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, jednakże ze względu na możliwe rozbieżności związane z populacją chorych, odstąpiono od jego przedstawienia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również dokumenty wydane przez ECCO w 2017, 2021 oraz 2022 roku, rekomendacje przedstawione w tych dokumentach były zbieżne. W celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń zdecydowano się przedstawić jedynie informacje zawarte w dokumencie wydanym w 2022 roku. Zidentyfikowano również pięć dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje w latach 2013-2016 (FNCCG 2016, WGO 2015, SBC 2015, TORONTO 2015, GETECCU 2013)[3], jednakże również w tym przypadku odstąpiono od ich opisu ze względu na możliwość przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

Wytyczne zagraniczne

[3] FNCCG (ang. *French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis*) – francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie; TORONTO (ang. *Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group*) – konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne; SBC (ang. *Sociedade Brasileira de Coloproctologia*) – brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne; WGO (ang. *World Gastroenterology Organisation*) – światowa organizacja gastroenerologiczna; GETECCU (hiszp. *Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa*) – hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Organizacja[4]	Rok wydania	Cel
ECCO	2022	Wytyczne dotyczące stosowania terapii we WZJG: leczenie medyczne
ASCRS	2021	Wytyczne praktyki klinicznej dla postępowania chirurgicznego w WZJG
AGA	2020	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego
ACG	2019	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG u dorosłych
BSG	2019	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistych zapaleń jelit u dorosłych
NICE	2019	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG

Wytyczne polskie

Organizacja[5]	Rok wydania	Cel
SPTG 2020	2020	Zalecenia dotyczące postępowania z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19
GRKK	2015	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit
GRKK	2013	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG

Optymalne postępowanie w leczeniu chorych na WZJG wymaga wielodyscyplinarnego zaangażowania m.in. chirurgów, gastroenterologów, radiologów, patologów, dietetyków [ASCRS 2021]. Jak wskazano w odnalezionych wytycznych, rodzaj zastosowanego leczenia WZJG powinien zostać wybrany na podstawie informacji dotyczących aktywności choroby, stopnia nasilenia objawów oraz zasięgu zmian zapalnych.

[4] ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*) – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; ASCRS (ang. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons* – Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Kolorektalnych; AGA (ang. *American Gastroenterological Association*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; ACG (ang. *American College of Gastroenterology*) – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; BSG (ang. *British Society of Gastroenterology*) – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych *w* Wielkiej Brytanii

[5] GRKK – Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, SPTG – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii

Jako leczenie standardowe we wszystkich postaciach WZJG stosuje się: kwas 5-aminosalicylowy np. mesalazyna, sulfasalazyna (w postaci doodbytniczej i/lub doustnej w przypadku WZJG o nasileniu łagodnym i umiarkowanym), jak również kortykosteroidy o działaniu miejscowym bądź układowym (np. prednizolon) oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (np. azatiopryna) w przypadku umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby. Nie zaleca się długotrwałego stosowania kortykosteroidów. Długotrwała ekspozycja na kortykosteroidy wiąże się z wystąpieniem istotnych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo u chorych może rozwinąć się oporność na kortykosteroidy, nietolerancja lub mogą wystąpić przeciwwskazania do ich stosowania [ECCO 2022].

Według polskich wytycznych, steroidooporność definiowana jest jako brak poprawy klinicznej, pomimo zastosowania steroidu w dawce do 0,75 mg/kg m.c. (masy ciała) w przeliczeniu na prednizolon przez 4 tygodnie, natomiast steroidozależność definiuje się jako brak możliwości redukcji dawki steroidów <10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od przerwania leczenia steroidami [GRKK 2013].

W przypadku niepowodzenia leczenia standardowego zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (infliksymabu, adalimumabu, golimumabu), ustekinumabu, wedolizumabu lub tofacytynibu. Leczenie podtrzymujące powinno być kontynuowane z zastosowaniem tego samego leku, który skutecznie zastosowano w trakcie indukcji remisji. Ponadto w wytycznych ECCO 2022 wskazano, że stosowanie wedolizumabu jest preferowane w indukcji i leczeniu podtrzymującym względem adalimumuabu, natomiast w wytycznych AGA 2020 rekomenduje się stosowanie infliksymabu lub wedolizumabu względem adalimumabu w indukcji remisji u chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. W wytycznych AGA 2020 rekomenduje się również, stosowanie w tofacytynibu lub ustekinumabu w porównaniu z zastosowaniem wedolizumabu lub adalimumabu, w indukcji remisji u chorych wcześniej leczonych infliksymabem, szczególnie tych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na infliksymab. W wytycznych ACG 2019 i BSG 2019 w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa rekomendowane jest stosowanie tofacytynibu lub wedolizumabu.

Leczenie chirurgiczne należy wdrożyć w przypadku braku odpowiedzi na terapię ratunkową INF lub leczenie cyklosporyną po tygodniu stosowania lub pogarszający się stan chorych czy też występujące powikłania (w tym toksyczny megakolon, ciężki krwotok lub perforacja). Strategie leczenia chirurgicznego stosowane u chorych na WZJG mogą obejmować m.in.:

całkowitą kolektomię brzuszną z ileostomią końcową, zespolenie krętniczo-odbytnicze, całkowitą proktokolektomię ze stałą ileostomią końcową, ileostomię z kontrolą wypróżnień [ASCRS 2021].

W ramach wyszukiwania polskich wytycznych klinicznych odnaleziono dodatkowo *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19* wydane w 2020 roku. W dokumencie stwierdzono, iż chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie, preferowane jest podanie podskórne leków biologicznych względem podania dożylnego ze względu na możliwość podania ww. leków w warunkach domowych oraz krótszy czas pobytu w ośrodku. Nie należy jednak zamieniać preparatów dożylnych na inny podskórny ponieważ wiąże się to z ryzykiem zaostrzenia IBD [SPTG 2020].

W przypadku podejrzenia COVID-19 należy rozważyć odstawienie tiopuryn (biorąc pod uwagę ich mechanizm działania) oraz odstawienie tofacitinibu. Ponieważ leki te zmniejszają liczbę krążących limfocytów CD4+, może się to wiązać z dłuższym czasem trwania infekcji i cięższym przebiegiem COVID-19. Metotreksat nie powinien wpływać na przebieg infekcji SARSCoV-2, ale należy rozważyć odroczenie kolejnej dawki leku. Dawka leków biologicznych powinna być również odroczona do czasu wykluczenia zakażenia SARS-CoV-2. Należy unikać stosowania wysokich dawek steroidów (≥20 mg prednizolonu) i rozważyć przyspieszoną redukcję dawki tej grupy leków. Podejmując decyzję o zmianie leczenia należy zawsze brać pod uwagę ryzyko związane z zaostrzeniem NChZJ [SPTG 2020].

W wytycznych nie uwzględniono oznanimodu, jednak jest to związane z faktem, że w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowy opis wytycznych zawartych w odnalezionych dokumentach znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na WZJG oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego			
ECCO 2022	**Tofacytynib**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Tofacytynib zaleca się w indukcji remisji u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja terapii konwencjonalnej [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Tofacytynib zaleca się w celu podtrzymania remisji u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne podczas stosowania tego leku [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].	**Program lekowy B.55:** *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51*). Programy lekowe: B.33, B35. Poziom odpłatności: bezpłatny
ASCRS 2021		U chorych leczonych tofacytynibem należy rozważyć zastosowanie przedłużonej pooperacyjnej profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].	
AGA 2020		**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Rozpoczęcie leczenia tofacytynibem zaleca się dorosłym chorym leczonym ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zamiast rezygnacji z jakiegokolwiek leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. Zastosowanie tofacytynibu zamiast wedolizumabu lub adalimumabu jest wskazane, u chorych wcześniej leczonych infliskymabem, szczególnie tych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na infliksymab w celu indukcji remisji u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodu]. Bardziej preferowanym leczeniem w celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby jest stosowanie tofacytynibu w monoterapii względem tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].	
SPTG 2020		Chorych leczonych inhibitorami kinaz Janusowych zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości), w związku z czym zalecane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie.	
ACG 2019		Doustne zastosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy dziennie przez 8 tygodni w celu wywołania remisji jest zalecane u chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. U chorych, z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, rekomenduje się tofacytynib w celu indukcji remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].	
BSG 2019		W ramach leczenia podtrzymującego u chorych przyjmujących wysokie dawki mesalazyny oraz, u chorych wymagających zastosowania dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie minionego roku oraz u tych będących steroidozależnymi lub steroidoopornymi zaleca się stosowanie tofacytynibu [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. Ponadto, w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa rekomenduje się zastosowanie tofacytnibu [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 91,1%].	
ECCO 2022	**Prednizolon**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Zaleca się stosowanie doustnego prednizolonu w celu wywołania remisji u nie hospitalizowanych chorych [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: bardzo niski].	**Wykaz leków refundowanych:** • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Poziom odpłatności: ryczałt
AGA 2020	**Metotreksat**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Metotreksat w monoterapii nie jest zalecany u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych ambulatoryjnie w celu indukcji lub podtrzymania stanu remisji [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].	**Wykaz leków refundowanych:** • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania
SPTG 2020		Chorych otrzymujący metotreksat zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości),, w przypadku tych chorych wskazane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie. Ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w czasie hospitalizacji z powodu zaostrzenia NChZJ przewyższa ryzyko stosowania leków immunomodulujących.	decyzji; • Wskazanie pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL. • Poziom odpłatności: ryczałt
ACG 2019		Metotreksat w monoterapii nie jest wskazany w indukcji remisji u chorych na aktywne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości] oraz w leczeniu podtrzymującym u chorych na WZJG z umiarkowaną lub aktywnym WZJG o nasileniu ciężkim [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].	
SPTG 2020	**Takrolimus**	Chorych otrzymujący inhibitory kalcyneuryny zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości), w przypadku tych chorych wskazane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych. Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie.	**Wykaz leków refundowanych:** • Wskazanie: stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku; • Wskazania pozarejestracyjne: stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół
GRKK 2013		Terapię ratunkową INF lub CsA (w wyjątkowych przypadkach terapię takrolimusem) należy rozważyć w ciężkim rzucie WZJG przy braku skuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach od ich zastosowania.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
			nerczycowy, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA; toczniowe zapalenie nerek, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA • Poziom odpłatność: ryczałt **Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.**
ECCO 2022	**Infliksymab**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Zaleca się leczenie infliksymabem w celu wywołania remisji u chorych, u których występuje niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na terapię konwencjonalną [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Rekomenduje się leczenie infliksymabem w celu utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną tym lekiem [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]. Obecnie brak jest dostatecznych dowodów naukowych, aby zarekomendować lub odrzucić monitorowanie stężenia leków we krwi, w celu poprawy wyników klinicznych.	**Program lekowy B.55:** *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).* Programy lekowe: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47. Poziom odpłatności: bezpłatny
AGA 2020		**Chorzy z ostrym rzutem WZJG** U chorych ambulatoryjnych opornych na zastosowanie dożylnych kortykosteroidów sugeruje się podanie infliksymabu [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Brak opracowanych zaleceń odnośnie dawkowania (zintensyfikowane vs standardowe) infliksymabu w obu przypadkach. **Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Zaleca się rozpoczęcie leczenia infliksymabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. W przypadku dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, którym uprzednio nie podawano leków biologicznych, rekomenduje się podanie infliksymabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. Zaleca się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii w celu indukcji remisji u chorych w aktywnej fazie choroby (jest to bardziej preferowana opcja terapeutyczna w porównaniu do zastosowania tiopuryny w monoterapii) [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Terapia skojarzona inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem jest wskazana u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie zaleca się wczesne rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi – jest to terapia preferowana względem zastosowania schematu leczenia zakładającego stopniową jego intensyfikację po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].	
SPTG 2020		Chorych otrzymujący leczenie anty-TNF w monoterapii zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości), w przypadku tych chorych wskazane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych. Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie. Ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w czasie hospitalizacji z powodu zaostrzenia NChZJ przewyższa ryzyko stosowania leków immunomodulujących. Należy rozważyć monoterapię. Ponadto forma podskórna zmniejsza konieczność wizyt w ośrodku leczącym. Nie zaleca się zmiany formy podania z i.v na s.c. jedynie w celu zmniejszenia konieczności wizyt w ośrodku.	
ACG 2019		**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Rekomenduje się zastosowanie infliksymabu u chorych z aktywną postacią WZJG w celu indukcji remisji [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Infliksymab w skojarzeniu z tiopurynami jest zalecany w leczeniu indukcyjnym u chorych z aktywną postacią WZJG [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości dla azatiopryny]. W celu utrzymania remisji po indukcji infliksymabem u chorych z aktywną postacią WZJG sugeruje się kontynuowanie jego stosowania [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. Zastosowanie infliksymabu zamiast cyklosporyny powinno zostać wdrożone po uwzględnieniu historii wcześniejszego braku odpowiedzi na leczenie immunomodulatorami lub inhibitorami TNF-alfa i poziomu stężenia albuminy w surowicy. Chorzy hospitalizowani z powodu ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, którzy nie odpowiedzieli na dożylne leczenie kortykosteroidami w ciągu 3-5 dni wymagają rozpoczęcia leczenia ratunkowego za pomocą infliksymabu lub cyklosporyny [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. U chorych hospitalizowanych w wyniku ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, u których uzyskano remisję po leczeniu infliksymabem rekomenduje się utrzymanie remisji przy zastosowaniu tego samego leku [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].	
BSG 2019		**Umiarkowana do ciężkiej postać WZJG** W umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG rekomenduje się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa u chorych przyjmujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego. Taki schemat leczenia rekomendowany jest u chorych, u których wymagane było zastosowanie dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ubiegłego roku lub u chorych steroidozależnych lub steroidoopornych [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. **ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG** U chorych, u których nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami po 3 dniach terapii (biorąc pod uwagę odpowiedni system punktacji) oraz u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia tiopurynami należy rozważyć terapię ratunkową podawaną w postaci dożylnego infliksymabu [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%]. U chorych stosujących INF w dawce 5 mg/kg i u, których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie po 3-5 dniach po pierwszym wlewie, należy zastosować leczenie indukcyjne ze zwiększoną częstością podawania dawek. Takie leczenie należy rozpocząć po konsultacji chirurgicznej w celu potwierdzenia czy wskazane będzie przeprowadzenie kolektomii [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 95,7%].	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
NICE 2019		**Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** W przypadku nieskuteczności, braku tolerancji lub przeciwskazań do leczenia standardowego (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) dalsze leczenie należy kontynuować tylko wówczas, gdy zostanie udokumentowana jego skuteczność w corocznej ocenie zasadności leczenia. Leczenie to należy zaprzestać w przypadku braku powodzenia leczenia (przymus leczenia chirurgicznego). Zakończenie leczenia rozważyć należy u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, natomiast w przypadku nawrotu choroby należy wznowić leczenie. W celu indukcji remisji u chorych hospitalizowanych z powodu ostrego zaostrzenia ciężkiego rzutu WZJG, u których leczenie cyklosporyną A jest klinicznie niewłaściwe lub istnieją przeciwskazane (chorzy nie spełniający tych wymagań mogą być leczeni jedynie w ramach badań klinicznych) zaleca się wdrożenie terapii infliksymabem. W przypadku stosowania infliksymabu należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z terapią. Chorzy przyjmujący infliksymab powinni być stale monitorowani.	
SBC 2015		**Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Infliksymab jest zalecany jako terapia ratunkowa w ostrym zaostrzeniu ciężkiego rzutu WZJG w razie braku skuteczności kortykosteroidów podawanych pozajelitowo [B]. Wskazaniem do zastosowania infliksymabu jest oporność na leczenie standardowe [A]. Infliksymab jest rekomendowany w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii u chorych wykazujących oporność na salicylany, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne.	
GRKK 2013		U chorych z brakiem remisji klinicznej stosujących leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) oraz u tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne lub u których nie jest ono wskazane, powinno się rozważyć infliksymab (i.v. w 3 dawkach indukcyjnych 5-10 mg/kg m.c. w tyg. 0., 2. i 6). Kontynuacją leczenia są wlewy leku co 8 tyg. w ramach leczenia podtrzymującego w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie. W przypadku ciężkiego rzutu WZJG w przypadku braku skuteczności steroidoterapii po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) [poziom poparcia A – 86%, poziom poparcia B – 14%]. Po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej w ramach leczenia podtrzymującego stosuje się tiopuryny jako leki pierwszego wyboru. U chorych leczonych INF należy rozważyć leczenie	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		podtrzymujące w postaci INF w skojarzeniu z tiopurynami lub w monoterapii [poziom poparcia A – 100%].	
ECCO 2022	Adalimumab	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Zaleca się leczenie adalimumabem w celu wywołania remisji u chorych, u których występuje niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na terapię konwencjonalną [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Rekomenduje się leczenie adalimumabem w celu utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną tym lekiem [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]. Obecnie brak jest dostatecznych dowodów naukowych, aby zarekomendować lub odrzucić monitorowanie stężenia leków we krwi, w celu poprawy wyników klinicznych.	**Programy lekowe:** B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.105. **Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.**
AGA 2020		**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia adalimumabem zamiast niezastosowania żadnego leczenia u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. W aktywnej fazie choroby, w celu indukcji remisji, bardziej zasadnym wydaje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa w monoterapii w przeciwieństwie do przyjmowania tiopuryny w monoterpii. Sugeruje się zastosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatu u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. Wczesne rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi jest bardziej zalecane niż stosowanie schematu leczenia biorącego pod uwagę stopniową jego intensyfikację po nieudanym leczeniu kwasem 5-aminosalicylowym u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].	
SPTG 2020		Chorych otrzymujący leczenie anty-TNF w monoterapii zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości), w przypadku tych chorych wskazane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych. Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w czasie hospitalizacji z powodu zaostrzenia NChZJ przewyższa ryzyko stosowania leków immunomodulujących. Należy rozważyć monoterapię, dlatego lekiem preferowanym przy rozpoczynaniu nowej terapii jest adalimumab (mniejsze ryzyko wytworzenia przeciwciał w porównaniu z infliksymabem). Nie zaleca się zmiany formy podania z i.v na s.c. jedynie w celu zmniejszenia konieczności wizyt w ośrodku.	
ACG 2019		W celu indukcji remisji u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się leczenie adalimumabem [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów]. W celu utrzymania remisji po indukcji inhibitorem TNF-alfa u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego sugeruje się kontynuację leczenia adalimumabem [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].	
BSG 2019		W ramach leczenia podtrzymującego rekomenduje się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa u chorych przyjmujących wysokie dawki mesalazyny, u których wymagane było przeprowadzenie dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w czasie ostatniego roku oraz u których wykształciła się steroidozależność lub steroidooporność [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].	
NICE 2019		Adalimumab zaleca się u dorosłych chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których standardowa terapia kortykosteroidami i merkaptopuryną lub azatiopryną okazała się nieskuteczna, źle tolerowana lub wystąpiły przeciwskazania do jej stosowania. Kontynuacja leczenia zależy od udokumentowanej skuteczności na podstawie corocznej oceny. Terapię należy przerwać jeśli dojdzie do niepowodzenia leczenia (przymus leczenia chirurgicznego). Zakończenie leczenia należy rozważyć u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej i wznowić w przypadku nawrotu choroby.	
GRKK 2013		Istnieją dowody na skuteczność adalimumabu stosowanego u dorosłych chorych na aktywną postać WZJG w przypadku braku odnotowanej skuteczności steroidów i leków immunosupresyjnych. Sposób podania to iniekcje s.c. (ang. *subcutaneous* – podskórnie) w dawce 160 mg w tyg. 0., 80 mg w tyg. 2. i następnie w dawce 40 mg co 2 tyg.	
ECCO 2022	**Golimumab**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Zaleca się leczenie golimumabem w celu wywołania remisji u chorych, u których występuje niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na terapię konwencjonalną [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Rekomenduje się leczenie golimumabem w celu utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną tym lekiem [siłą rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]. Obecnie brak jest dostatecznych dowodów naukowych, aby zarekomendować lub odrzucić monitorowanie stężenia leków we krwi, w celu poprawy wyników klinicznych.	**Programy lekowe:** B.33., B.35., B.36. **Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.**
AGA 2020		**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Rozpoczęcie leczenia golimumabem jest rekomendowane w porównaniu z niepodjęciem leczenia u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. Zastosowanie inhibitora TNF-alfa jest rekomendowane w monoterapii bardziej niż tiopuryny w monoterapii w celu indukcji remisji chorych w aktywnej fazie choroby [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Sugeruje się zastosowanie połączenia inhibitora TNF-alfa z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się wczesne rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi – jest to opcja preferowana bardziej niż zastosowanie schematu leczenia o stopniowej jego intensyfikacji po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].	
SPTG 2020		Chorych otrzymujący leczenie anty-TNF w monoterapii zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości), w przypadku tych chorych wskazane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych. Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie. Ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w czasie hospitalizacji z powodu zaostrzenia NChZJ przewyższa ryzyko stosowania leków immunomodulujących.	
ACG 2019		**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		W celu indukcji remisji zaleca się leczenie golimumabem u chorych z aktywną postacią WZJG [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów]. Zaleca się kontynuowanie leczenia golimumabem w celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNF u chorych z aktywną postacią WZJG [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].	
BSG 2019		U chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF-alfa. Dotyczy to tych chorych, u których zastosowano dwa cykle leczenia kortykosteroidami w czasie poprzedniego roku oraz tych, którzy byli steroidozależni lub steroidooporni [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].	
NICE 2019		**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Golimumab jest opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na czynne WZJG, u których standardowe leczenie (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwskazane (pod warunkiem obniżenia ceny). Stosowanie GOL należy kontynuować jedynie w przypadku udokumentowanej skuteczności leczenia (decyzja na podstawie corocznej oceny zasadności leczenia). Leczenie należy przerwać w przypadku konieczność leczenia chirurgicznego. Należy rozważyć zakończenie leczenia z wykorzystaniem golimumabu u chorych ze stabilną remisją kliniczną oraz umożliwić wznowienie leczenia w przypadku nawrotu choroby.	
GRKK 2015		Golimumab zaleca się w przypadku leczenia chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG, u których obserwuje się brak tolerancji lub oporność na leczenie standardowe. Zalecana dawka GOL to 200 mg s.c., w kolejnym tygodniu 100 mg, a następnie zależnie od masy ciała 50 mg (m.c. <80kg) lub 100 mg (m.c. >80kg). Wymagana jest ocena odpowiedzi klinicznej na leczenie golimumabem po otrzymaniu przez chorego 4 dawek leku. Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem golimumabu należy prowadzić w przypadku skuteczności terapii na etapie indukcji.	
GRKK 2013		Golimumab można stosować u chorych nietolerujących leczenia immunosupresyjnego lub, u których nie jest ono wskazane oraz u chorych zażywających leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) z brakiem remisji klinicznej [poziom poparcia A – 100%].	
ECCO 2022	**Wedolizumab**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego**	**Program lekowy B.55:**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Rekomenduje się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji u chorych, u których występuje niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski]. Zaleca się stosowanie wedolizumabu w celu podtrzymania remisji u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wedolizumabem [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. W celu indukcji i podtrzymania remisji preferuje się zastosowanie wedolizumabu niż adalimumabu [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski].	*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).* Program lekowy: B.32. Poziom odpłatności: bezpłatny
AGA 2020		**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Rekomenduje się wdrożenie leczenia wedolizumabem zamiast braku podjęcia leczenia u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się wczesne zastosowanie terapii lekami biologicznymi z lub bez równoczesnej terapii lekami immunomodulującymi – jest to opcja preferowana względem leczenia 5-ASA uwzględniającego jego stopniową intensyfikację po braku odpowiedzi na leczenie kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów]. U chorych leczonych ambulatoryjnie sugeruje się podanie wedolizumabu w połączeniu z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. W celu indukcji remisji u dorosłych chorych w aktywnej fazie choroby sugeruje się podawanie wedolizumabu w monoterapii. Ta opcja terapeutyczna jest bardziej preferowana niż leczenie tiopurynami w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Sugeruje się, zastosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, niebędących wcześniej leczonymi lekami biologicznymi [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].	
SPTG 2020		Chorych otrzymujący leczenie anty-TNF w monoterapii zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości), w przypadku tych chorych wskazane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych. Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Leki biologiczne podawane podskórnie mogą mieć przewagę nad podawanymi dożylnie (możliwość podawania w domu, krótszy czas pobytu w ośrodku). Należy to brać pod uwagę przy rozpoczynaniu nowego leczenia. Nie należy zmieniać preparatów dożylnych na inny podskórny (ryzyko zaostrzenia NChZJ). Leczenie preferowane zwłaszcza w przypadku chorych starszych (wg dotychczasowych danych w najmniejszym stopniu wpływa na wzrost ryzyka zakażeń towarzyszących).	
ACG 2019		Chorzy na aktywną postać WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: • w celu indukcji remisji zaleca się zastosowanie wedolizumabu [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]; • u chorych, z niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa rekomenduje się terapię wedolizumabem w celu indukcji remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. • w celu utrzymania remisji sugeruje się ciągłość terapii wedolizumabem (po uprzednim jego zastosowaniu) [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. W przypadku wystąpienia ostrego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu u chorych hospitalizowanych, którzy uzyskali remisję po terapii cyklosporyną w celu utrzymania remisji rekomenduje się zastosowanie wedolizumabu [rekomendacja warunkowa, dowody bardzo niskiej jakości]. W przypadku braku zauważalnych efektów po leczeniu indukcyjnym u chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć leczenie lekiem o odmiennym mechanizmie działania zamiast zastosowania leku z tej samej grupy.	
BSG 2019		U chorych stosujących wysokie dawki mesalazyny w ramach leczenia podtrzymującego rekomenduje się zastosowanie wedolizumabu – szczególnie u tych chorych, którzy przyjęli dwa cykle leczenia kortykosteroidami w czasie poprzedniego roku oraz u chorych będących steroidozależnymi lub streoidoopornymi [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. W celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG u chorych z brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-alfa rekomenduje się zastosowanie wedolizumabu [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,7%].	
NICE 2019		Wedolizumab jest zalecaną opcją terapeutyczną w przypadku chorych na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie, utratę reakcji na leczenie standardowe/inhibitory TNF-alfa lub nietolerancję leczenia standardowego/inhibitorów TNF-alfa.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Dalsze leczenie może być kontynuowane jedynie w razie potwierdzonej skuteczności poprzez coroczną ocenę jego zasadności, a w przypadku niepowodzenia leczenia należy je przerwać lub podjąć leczenie operacyjne. Zakończenie leczenia u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej pozostaje do rozważenia, natomiast w razie nawrotu choroby należy umożliwić jego wznowienie.	
GRKK 2015		W leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym i ciężkim w razie braku skuteczności lub nietolerancji leczenia standardowe oraz/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa zalecane jest zastosowanie WED. Wówczas konieczna jest ocena odpowiedzi na leczenie po 10 tyg. od jego rozpoczęcia. Na etapie indukcji remisji leczenie podtrzymujące należy kontynuować w razie skuteczności terapii. W przypadku braku skuteczności w fazie leczenie podtrzymującego dopuszczalne jest zwiększenie częstotliwości podawania leku (co 4 tygodnie).	
AGA 2020	**Cyklosporyna**	Cyklosporynę sugeruje się hospitalizowanym dorosłym chorym z ostrym ciężkim rzutem WZJG opornym na dożylne kortykosteroidy stosowane przez 3-5 dni [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].	**Wykaz leków refundowanych:** • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Wskazania pozarejestracyjne m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia • Poziom odpłatności: ryczałt
SPTG 2020		Ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w czasie hospitalizacji z powodu zaostrzenia NChZJ przewyższa ryzyko stosowania leków immunomodulujących.	
ACG 2019		Leczenie ratunkowe infliksymabem lub cyklosporyną zalecane jest u chorych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu WZJG, z niepowodzeniem terapii dożylnymi kortykosteroidami w ciągu 3-5 dni [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. Zastosowanie infliksymabu bądź cyklosporyny powinno być oparte na doświadczeniu związanym ze stosowaniem tego leku w przeszłości, wcześniejszym niepowodzeniu immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF-alfa i stężenia albuminy w surowicy.	
BSG 2019		Terapię ratunkową w postaci dożylnej cyklosporyny rekomenduje się chorym w ostrym zaostrzeniu ciężkiego rzutu WZJG (ASUC), którzy nie zareagowali na leczenie glikokortykosteroidami po 3 dniach terapii (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz nie odnotowali niepowodzenia leczenia tiopurynami [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].	
GRKK 2013		Zgodnie z informacją umieszczoną w wytycznych, skuteczność infliksymabu (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) wydaje się być zbliżona. Leczenie ww. opcjami terapeutycznymi rozważyć można po 3-4 dnia od nieskuteczności	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		steroidoterapii w przypadku chorych z ciężkim rzutem WZJG – wówczas leczenie to stanowi terapię ratunkową. Lekami pierwszego rzutu w ramach leczenia podtrzymującego po uzyskaniu remisji przy pomocy terapii ratunkowej są tiopuryny. W razie braku ich skuteczności lub występowania nietolerancji stosuje się doustnie cyklosporynę [poziom poparcia A – 100%]. U chorych, u których terapia ratunkowa CsA byłą skuteczna, w 7 dniu zmienia się sposób jej podawania na doustny i kontynuuje się terapię zmniejszanymi dawkami podawanych doustnie steroidów, a następnie dołącza się AZA w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. Po około 12 tyg. takiej terapii odstawia się ostatecznie steroidy oraz CsA i stosuje się AZA w monoterapii..	
ECCO 2022	**Ustekinumab**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Zaleca się leczenie ustekinumabem w celu indukcji remisji u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na konwencjonalne leczenie [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne ustekinumabem, również zaleca się jego stosowanie w leczeniu podtrzymującym [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].	**Program lekowy B.55:** *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).* Program lekowy: B.32, B.47 Poziom odpłatności: bezpłatny
AGA 2020		W fazie aktywnej choroby w celu indukcji remisji ustekinumab w monoterapii stanowi opcję terapeutyczną preferowaną bardziej niż zastosowanie tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: • zaleca się ustekinumab zamiast niezastosowania żadnego leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]; • sugeruje się zastosowanie ustekinumabu u tych chorych, którzy wcześniej przyjmowali infliksymab, a w szczególności u tych z pierwotnym brakiem odpowiedzi, w celu indukcji remisji (jest to opcja bardziej preferowana niż wedolizumab lub adalimumab) [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]; • rekomenduje się terapię skojarzoną ustekinumabem z tiopurynami lub z metotreksatem (jest to opcja bardziej preferowana niż monoterapia tiopuryną) [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi jest bardziej sugerowane u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie w stosunku do wdrożenia leczenia ze stopniową jego intensyfikacją po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].	
SPTG 2020		Chorych otrzymujący leczenie anty-TNF w monoterapii zakwalifikowano do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (co zostało oparte na dowodach niskiej jakości), w przypadku tych chorych wskazane jest ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych. Chorzy w remisji klinicznej powinni kontynuować dotychczasowe leczenie. Zaletą jest podskórna forma podania w leczeniu podtrzymującym.	
ASCRS 2021	**Leczenie chirurgiczne**	**Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** Należy zastosować multidyscyplinarne podejście, w tym wczesną konsultację chirurgiczną, w celu ustalenia optymalnego postępowania u hospitalizowanych chorych, poddawanych eskalacji leczenia [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]. Chorzy z ciężkim, opornym na leczenie WZJG, piorunującym zapaleniem jelita grubego, toksycznym rozdęciem okrężnicy lub jej perforacją powinni być poddani całkowitej kolektomii brzusznej z końcową ileostomią [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]. U chorych leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów lub przeciwciał monoklonalnych należy zazwyczaj rozważyć etapowe podejście do zespolenia krętniczo-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]. Chorzy z widoczną dysplazją polipowatą lub niepolipowatą, która jest całkowicie usunięta endoskopowo, powinni być poddani obserwacji endoskopowej. Chorzy z widoczną dysplazją nie podatną na wycięcie endoskopowe, niewidoczną dysplazją w płaskiej błonie śluzowej otaczającej widoczną zmianę dysplastyczną lub z gruczolakorakiem jelita grubego powinni zostać poddani całkowitej proktokolektomii z lub bez zespolenia krętniczo-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]. U chorych, u których potwierdzono niewidoczną wieloogniskową dysplazję niskiego stopnia lub jakąkolwiek niewidoczną dysplazję wysokiego stopnia, zazwyczaj należy rozważyć całkowitą proktokolektomię [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B].	W Polsce procedura. kolektomii jest rozliczana w ramach grupy JGP[6] F51 kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit).

[6] Jednorodne Grupy Pacjentów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Całkowita proktokolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczego, ileostomia końcowa lub ileostomia z kontrolą wypróżnień są akceptowalnymi opcjami u chorych poddawanych planowanemu leczeniu chirurgicznemu [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]. Całkowita kolektomia brzuszna z zespoleniem krętniczo-odbytniczym może być rozważana u wybranych chorych ze względnym oszczędzeniem odbytnicy [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B]. Można rozważyć „ratunkową" ileostomię pętlową z odwróceniem kierunku w przypadku pogorszenia objawów lub WZJG ostrego lub o ciężkim nasileniu, w celu uniknięcia konieczności nagłej całkowitej kolektomii brzusznej [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C]. Wycięcie wyrostka robaczkowego może zmniejszyć potrzebę przeprowadzenia proktokolektomii związanej z chorobą oporną na leczenie [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B].	
ACG 2019		Ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie są wskazaniami do operacji u chorych z ostrym WZJG.	
BSG 2019		**ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG** Brak odpowiedzi na terapię ratunkową INF lub cyklosporyną po tygodniu stosowania lub pogarszający się stan lub występujące powikłania (w tym toksyczny megakolon, ciężki krwotok lub perforacja) wymaga przeprowadzenia subtotalnej kolektomii i ileostomii, z zachowaniem odbytnicy [silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 97,4%]. U chorych z przewlekłymi czynnymi objawami mimo wdrożenia optymalnej terapii rekomendowana jest chirurgiczna resekcja okrężnicy i odbytnicy. Rekonstrukcja woreczka ileoanalnego lub końcowa ileostomia zapewniająca dobrą jakość życia pozostają do decyzji chorego [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 94,4%]. Podjęcie operacji odcinka jelita krętego powinno mieć miejsce w specjalistycznych ośrodkach przeprowadzających zabiegi na dużą skalę [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. zgodność 97,4%].	
NICE 2019		W przypadku występowania: gorączki, częstotliwości oddawania stolca powyżej 8 dni, częstoskurczu, zdjęcia rentgenowskiego brzucha z rozszerzoną okrężnicą, niskiego stężenia albuminy i hemoglobiny, wysokiego poziomu płytek krwi, stężenia białka C-reaktywnego powyżej 45 mg/l (prawidłowe wartości u kobiet w ciąży mogą pozostać inne) istnieje zwiększone prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia operacji.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
GRKK 2013		Leczenie chirurgiczne jest ostateczną metodą terapeutyczną u chorych na WZJG z brakiem reakcji na leczenie farmakologiczne i z ciężkimi powikłaniami choroby (tj. toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie, stwierdzenie zmian przedrakowych lub raka jelita, perforacja) [poziom poparcia A – 100%]. Leczenie chirurgiczne zaleca się u chorych, u których wykształciła się steroidooporność lub steroidozależność pomimo leczenia immunosupresyjnego i/lub u chorych, którzy byli leczeni inhibitorami TNF-alfa. U chorych z ciężkim rzutem WZJG (niezależnie od zasięgu zmian) należy wziąć pod uwagę możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego na każdym etapie rozważania opcji terapeutycznych.	

Siły rekomendacji oraz poziomy dowodów zostały przedstawione w Załączniku 8.1

3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce

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

Do leczenia wedolizumabem, tofacytynibem lub ustekinumabem w ramach ww. programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18. roku życia (w przypadku infliksymabu: w wieku 6 lat i powyżej), z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku <18 r.ż.), 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 leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną;
- z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie (w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną).

Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo (lub o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI).

Nieskuteczność leczenia standardowego w zakresie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

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

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

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

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

W ramach programu możliwa jest zamiana stosowanego leku na inny w przypadku wystąpienia w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej szczegółowo zapisami programu.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest idiopatycznym stanem zapalnym jelita grubego, stanowiącym najczęściej występującą nieswoistą chorobę zapalną jelit na świecie [Lynch 2021]. **Zdiagnozowani w młodym wieku chorzy często wymagają długotrwałego przyjmowania leków, z którymi wiąże się ryzyko powstania powikłań czy konieczność hospitalizacji i przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych**. Pomimo rozwoju diagnostyki, wprowadzenia nowych leków, przyjęcia bardziej rygorystycznych punktów końcowych oraz stosowania ukierunkowanych strategii leczenia nadal istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb. Chorzy w dalszym ciągu doświadczają obciążeń wynikających z upośledzonej czynności jelit i istotnych powikłań choroby [Reves 2021].

Jak podkreślono w licznych publikacjach, w związku z tym, że w przebiegu WZJG dochodzi do rozwinięcia wyniszczających objawów, a choroba ta ma charakter postępujący, **WZJG w znacznym stopniu wpływa na jakość życia chorych** [Uździcki 2021]. WZJG powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, w tym także obciążenie emocjonalne [Calviño-Suárez 2021]. **Objawy żołądkowo-jelitowe powstające w przebiegu WZJG wpływają na funkcjonowanie psychologiczne, fizyczne, seksualne i społeczne**. Chorzy z przewlekłym WZJG mogą doświadczać stygmatyzacji społecznej, co prowadzi do powstania dalszych negatywnych konsekwencji, w tym odseparowania od społeczności [Armuzzi 2021]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w 11 europejskich krajach w populacji chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wykazano, że WZJG wiąże się ze znacznym ograniczeniem aktywności społecznej i zawodowej, a także wyższym odsetkiem zwolnień lekarskich i bezrobocia [Van Assche 2016]. Podaje się, że **ryzyko niezdolności do**

pracy u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest 1,8-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną u chorych [Uździcki 2021].

Co istotne, w okresie aktywności choroby obniżona zostaje jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health-related quality of life*), przy czym stan ten utrzymuje się nawet w okresach remisji [Calviño-Suárez 2021]. Tymczasem przywrócenie lepszej jakości życia powinno być najważniejszym długoterminowym celem leczenia IBD. Należy pamiętać, że mimo osiągnięcia remisji, u chorych ciągle mogą występować uciążliwe objawy, które uniemożliwiają osiągnięcie wzrostu HRQoL – zmęczenie jest częstym objawem u chorych z IBD, który może występować u ponad połowy chorych z WZJG o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [Reves 2021].

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2021*, **mimo, iż terapie biologiczne przyczyniły się do znacznej poprawy opieki nad chorymi z WZJG, stając się tym samym integralną częścią standardowego postępowania medycznego, nie u wszystkich chorych stosowane terapie są skuteczne. W zależności od czasu trwania leczenia i definicji przyjętych punktów końcowych, u około jednej trzeciej chorych nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie terapią biologiczną (pierwotny brak odpowiedzi)** [EMA 2021]. Mimo, iż w aktualnej praktyce lekarskiej stosuje się różne opcje terapeutyczne, wyniki przedstawiające odsetek chorych z WZJG, u których odnotowano wystąpienie remisji choroby uzyskane po leczeniu indukcyjnym wynoszą mniej niż 50%. Między innymi z tego powodu obecnie cele leczenia WZJG obejmują uzyskanie kontroli stanu zapalnego i ograniczenie/zapobieganie uszkodzeniu jelit [Reves 2021]. **Wśród chorych, którzy początkowo odpowiadają na leczenie lekami biologicznymi, u 30% do 50% raportuje się utratę odpowiedzi na leczenie (wtórny brak odpowiedzi). W takich przypadkach chorzy są narażeni na powstanie działań niepożądanych bez uzyskania trwałej korzyści klinicznej** [EMA 2021]. Należy podkreślić, że uzyskanie odpowiedzi na leczenie i remisji klinicznej przekłada się na poprawę jakości życia, ograniczenie niepełnosprawności i poprawę efektywności w pracy [Van Assche 2016].

Co więcej, istotnym jest, że po niepowodzeniu pierwszej terapii biologicznej, odpowiedź na drugą jest zwykle gorsza. Dlatego też, w przypadku chorych na IBD, a więc także na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, niezaspokojona potrzeba uwidoczniona jest wyraźnie w zapotrzebowaniu na nowe, bardziej skuteczne opcje leczenia. Oprócz konieczności opracowania nowych, precyzyjnych leków, nadal pozostaje wiele obszarów niepewności

związanych z terapiami, które zostały już zarejestrowane. Obszary te obejmują zagadnienia dotyczące kolejności stosowania poszczególnych leków, momentów rozpoczęcia terapii, dostosowania dawkowania i kryteriów wskazujących na konieczność przerwania leczenia [Reves 2021].

Podkreśla się, że w ostatnich latach obserwowana jest zmiana paradygmatu leczenia IBD (w tym WZJG), polegająca na zaprzestaniu analizowania skuteczności danej terapii w podziale na okresy indukcji i podtrzymania, w miejsce czego coraz częściej stosowane jest podejście *treat to target*, w którym głównym celem leczenia jest zapobieganie operacji brzusznej / kolektomii. W dalszym ciągu ryzyko operacji jest znaczne, przy czym u około 11-12% chorych operacja przeprowadzana jest w ciągu 5 lat, natomiast u 15-16% w ciągu 10 lat trwania choroby. Zmiana paradygmatu polega na przejściu od celu, jakim jest wywołanie i utrzymanie remisji klinicznej, do pełnego ustąpienia objawów zapalnych w obrębie błony śluzowej, uwidocznione jako endoskopowe wygojenie lub normalizacja histologiczna, będące czynnikami predykcyjnymi uniknięcia operacji [EMA 2021]. Takie podejście zostało przyjęte w rejestracyjnym badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ozanimodu.

Przy wyborze odpowiedniej ścieżki terapeutycznej należy uwzględnić preferencje chorego. Obecnie w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego dostępnych jest coraz więcej opcji leczenia, a preferencje chorych są coraz częściej postrzegane jako odgrywające istotną rolę w opiece nad chorymi, w tym również mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń terapii [Armuzzi 2021]. Warto więc zwrócić uwagę, że **preferowaną drogą podania leku w przypadku chorych z WZJG jest podanie doustne**. W badaniu przeprowadzonym w marcu 2018 roku respondenci wskazali, że preferują przyjmowanie leku w postaci tabletek doustnych podawanych dwa razy dziennie w porównaniu z iniekcjami dożylnymi podawanymi co cztery tygodnie oraz z wlewami dożylnymi podawanymi co osiem tygodni [Hagelund 2020].

Pomimo postępu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nadal istnieje duże zapotrzebowanie na wdrożenie terapii wykorzystujących nowe mechanizmy działania i odznaczających się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Terapie o doustnej drodze podania mogłyby być stosowane u chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalną terapię lub odpowiadają na nią w niewystarczającym stopniu, lub u których wystąpił pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na terapię anty-TNF lub inną terapię biologiczną, lub którzy nie tolerują żadnego z tych leków [EMA 2021].

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

4. Interwencja – ozanimod

Produkt leczniczy Zeposia® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20.05.2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Zeposia® dostępna jest w postaci kapsułek twardych w 3 dawkach:

- 0,23 mg – jasnoszare, nieprzejrzyste, twarde kapsułki o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA" na wieczku i „0.23 mg" na korpusie;
- 0,46 mg – kapsułki twarde z jasnoszarym, nieprzejrzystym korpusem i pomarańczowym, nieprzejrzystym wieczkiem, o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA" na wieczku i „0.46 mg" na korpusie;
- 0,92 mg – pomarańczowe, nieprzejrzyste, twarde kapsułki o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA" na wieczku i „0.92 mg" na korpusie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Zeposia®

Kod ATC[7]	Ozanimod należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA38).
Działanie leku	Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanowego (S1P, ang. *sphingosine 1-phosphate*), który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami S1P podtypu 1 i 5. Ozanimod wykazuje minimalne działanie lub nie wykazuje żadnego działania na $S1P_2$, $S1P_3$, ani $S1P_4$. w warunkach *in vitro* ozanimod i jego główne aktywne metabolity wykazywały podobną aktywność i wybiórczość w stosunku do $S1P_1$ i $S1P_5$. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u chorych ze stwardnieniem rozsianym i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego i do jelita. Wywołane przez ozanimod zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów: największy spadek obserwuje się w przypadku komórek adaptacyjnego układu immunologicznego. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, które przyczyniają się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Zeposia® jest zarejestrowany w wskazaniach:

[7] klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	• **w leczeniu dorosłych chorych z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego;** • w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobowa to 0,92 mg, począwszy od dnia 8. <u>Schemat zwiększania dawki</u> **Dni 1. – 4.** — 0,23 mg raz na dobę **Dni 5. – 7.** — 0,46 mg raz na dobę **Dni 8. i później** — 0,92 mg raz na dobę <u>Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia</u> Ten sam schemat zwiększania dawki opisany w tabeli powyżej zalecany jest w razie przerwania leczenia na: • ≥1 dzień w czasie pierwszych 14 dni leczenia; • > 7 kolejnych dni od dnia 15. do dnia 28. leczenia; • >14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia. Jeśli leczenie przerwano na czas krótszy niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować, podając następną dawkę, jak planowano. <u>Sposób podawania</u> Podanie doustne. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępny w ramach programu lekowego LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10: K51).
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Zeposia® należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Chorych należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ozanimodem. W trakcie leczenia ozanimodem należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi. Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec chorych leczonych ozanimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Chorzy ci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po jego przerwaniu. Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych ozanimodu/metabolitów u karmionych piersią niemowląt kobiety otrzymujące ozanimod nie powinny karmić piersią. Produkt leczniczy Zeposia® jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Stosowanie ozanimodu należy przerwać na 3 miesiące przed planowaniem ciąży. Jeśli w trakcie leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy zaprzestać leczenia oraz udzielić informacji dotyczących ryzyka wystąpienia

	szkodliwego działania na płód związanego z leczeniem i wykonać badania ultrasonograficzne. Produkt leczniczy Zeposia® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<u>Bradyarytmia</u> Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem należy u wszystkich leczonych wykonać badanie EKG w celu rozpoznania ewentualnych istniejących już nieprawidłowości dotyczących serca. U chorych z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki. Należy zachować ostrożność, gdy terapię ozanimodem rozpoczyna się u chorych otrzymujących leczenie lekiem beta-adrenolitycznym lub blokerem kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) ze względu na możliwe działanie addycyjne zmniejszające częstość akcji serca. Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi i blokerami kanału wapniowego można rozpocząć u chorych otrzymujących stabilne dawki ozanimodu. *Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u chorych z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca* Z powodu ryzyka przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca w wyniku rozpoczęcia leczenia ozanimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki wdrożenie 6-godzinnego monitorowania w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych objawowej bradykardii u chorych ze spoczynkową częstością akcji serca < 55 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego, lub niewydolnością serca. Przez ten 6-godzinny okres należy wykonywać co godzinę pomiar pulsu i ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się też, aby na początku i na zakończenie tego 6-godzinnego okresu wykonać badanie EKG. Zaleca się przeprowadzenie dodatkowego monitorowania, jeśli w 6. godzinie po podaniu pierwszej dawki leku: • częstość akcji serca wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę; • częstość akcji serca osiąga najmniejszą wartość po podaniu dawki, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić; • w EKG wykonanym po 6 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia; • odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms. W tych przypadkach należy wdrożyć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację do czasu ustąpienia objawów/zmian. Jeśli konieczne jest leczenie, monitorowanie należy kontynuować przez całą noc, a okres 6-godzinnego monitorowania należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki ozanimodu. Aby zdecydować czy można bezpiecznie rozpocząć stosowanie ozanimodu oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem u chorych: • z zatrzymaniem akcji serca, chorobą naczyń mózgowych, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim nieleczonym bezdechem sennym w wywiadzie, nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie; • z istniejącym już wcześniej znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc powyżej 500 ms) lub innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz chorzy przyjmujący produkty lecznicze inne niż leki beta-adrenolityczne i blokery kanału wapniowego, które mogą nasilać bradykardię; • stosujących przeciwarytmiczne produkty lecznicze klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol), które były związane z przypadkami *torsade de pointes* u chorych z bradykardią – nie badano u nich stosowania ozanimodu.

	Czynność wątroby U chorych otrzymujących ozanimod może wystąpić zwiększona aktywność aminotransferaz. Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. uzyskane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. Gdy brak objawów klinicznych aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, zaleca się częstsze monitorowanie. w przypadku potwierdzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ponad 5-krotnie powyżej GGN leczenie ozanimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko wtedy, gdy wartości aminotransferaz wątrobowych ulegną normalizacji. Działanie immunosupresyjne Lekarze powinni uważnie monitorować chorych, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. w razie podejrzenia takiego ryzyka, należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie oceny lekarza każdego indywidualnego przypadku. Zakażenia Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) wyniki badania pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenia liczby limfocytów. Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. Podczas leczenia chorych z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i terapeutyczne. w razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć przerwanie leczenia ozanimodem. Ponieważ po przerwaniu leczenia eliminacja ozanimodu może potrwać do 3 miesięcy, należy przez cały ten okres kontynuować monitorowanie zakażeń. Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) PML zgłaszano u chorych leczonych modulatorami receptora S1P, w tym ozanimodem, oraz innymi lekami na stwardnienie rozsiane oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań MRI, które mogą wskazywać na PML. w razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ozanimodem. Szczepienia Jeśli wymagana jest immunizacja żywą atenuowaną szczepionką, należy ją podać co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem. Szczepienie przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u chorych bez udokumentowanej odporności na VZV zaleca się przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem. Działanie na układ oddechowy Ozanimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Obrzęk plamki żółtej Obserwowano obrzęk plamki żółtej z objawami ocznymi lub bez tych objawów u chorych otrzymujących ozanimod, u których występowały już wcześniej czynniki ryzyka lub choroby współistniejące. U chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka lub z cukrzycą, bądź wcześniejszą/współistniejącą chorobą siatkówki występuje zwiększone ryzyko obrzęku plamki żółtej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem chorzy z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie zostali zbadani okulistycznie, a podczas otrzymywania terapii byli poddawani

	badaniom kontrolnym. Chorych z objawami ocznymi obrzęku plamki żółtej należy zbadać i w razie potwierdzenia rozpoznania przerwać leczenie ozanimodem. Decyzję o wznowieniu leczenia ozanimodem po ustąpieniu obrzęku należy podjąć po uwzględnieniu potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego chorego.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Zeposia® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.55.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Zeposia®* oraz *Obwieszczenia MZ*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ozanimodu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji[8] wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – https://awmsg.nhs.wales/;
- CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.cadth.ca/;
- HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.has-sante.fr/portail/;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w* Wielkiej Brytanii) – https://www.nice.org.uk/;
- PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.health.gov.au/;
- SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – szkockie konsorcjum ds. leków) – https://www.scottishmedicines.org.uk/;
- G-BA (niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss* – niemiecka komisja federalna) – https://www.g-ba.de/.

[8] Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Odnaleziono 4 dokumenty wydane przez zagraniczne organizacje: NICE 2022, SMC 2022, HAS 2022 oraz PBAC 2022, dotyczące finansowania wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.

Lek	Organizacja[9]	Rok wydania
Ozanimod (Zeposia)	NICE	2022 [NICE 2022]
	SMC	2022 [SMC 2022]
	HAS	2022 [HAS 2022]
	PBAC	*2022* [PBAC 2022]

Wszystkie rekomendacje opublikowane przez zagraniczne organizacje dotyczyły zastosowania ozanimodu (produkt leczniczy Zeposia®) u dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Rekomendacje *SMC 2022 oraz PBAC 2022* były pozytywne, natomiast *NICE 2022* wydało decyzję pozytywną warunkową. W rekomendacjach tych zaopiniowano objęcie finansowaniem OZA u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na uprzednio stosowane terapie (leczenie konwencjonalne lub biologiczne).

Powoływano się w nich na wyniki rejestracyjnego badania klinicznego *True North*, na podstawie którego stwierdzono, że ozanimod jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo w leczeniu aktywnego WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W rekomendacjach *NICE 2022* oraz *PBAC 2022* zwrócono uwagę na brak bezpośrednich dowodów porównujących ozanimod ze standardowymi metodami leczenia, które są stosowane po terapii konwencjonalnej. Wskazano jednak, że porównania pośrednie sugerują, że OZA prawdopodobnie będzie równie skuteczny jak niektóre z tych leków.

Rekomendacja wydana przez HAS była rekomendacją negatywną. Głównym powodem takiej decyzji refundacyjnej było niejednoznaczne pozycjonowanie ozanimodu w standardowym schemacie postępowania w przypadku chorych z WZJG, wynikające z niedostatecznych danych porównawczych OZA z dostępnymi terapiami.

[9] NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* — agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* — Szkockie Konsorcjum ds. Leków; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* — francuska agencja oceny technologii medycznych; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* — australijska agencja oceny technologii medycznych

W rekomendacjach zwrócono także uwagę, iż profil bezpieczeństwa ozanimodu stosowanego u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie wydaje się różnić od profilu bezpieczeństwa ozanimodu stosowanego w stwardnieniu rozsianym, który to został już dobrze poznany.

Informacja umieszczona na stronie AWMSG wskazuje, że ozanimod, stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nie może być zatwierdzony do użytku w ramach publicznej służby zdrowia w Walii z powodu wykluczenia wniosku przez AWMSG podyktowanego zapisami wydanymi przez NICE.

Szczegółowe omówienie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2022	**Pozytywna warunkowa**	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Komitet zarekomendował pozytywnie finansowanie OZA u chorych dorosłych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: • z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne oraz w przypadkach, gdy zastosowanie infliksymabu nie jest odpowiednie; • z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne; • pod warunkiem dostarczania ozanimodu zgodnie z umową handlową. <u>Uzasadnienie:</u> Standardową metodą leczenia chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po terapii konwencjonalnej jest terapia biologiczna (adalimumab, golimumab, infliksymab, ustekinumab, wedolizumab) lub stosowanie tofacytynibu. Dowody z badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że ozanimod jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Bezpośrednie dowody porównujące ozanimod ze standardowymi metodami leczenia stosowanymi po leczeniu konwencjonalnym nie są dostępne, ale wyniki porównań pośrednich wskazują, że prawdopodobnie będzie on równie skuteczny jak niektóre z tych leków. W rekomendacji zwrócono uwagę, że w sytuacji braku tolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, infliksymab stanowi technologię bardziej opłacalną niż ozanimod. Podkreślono jednak, że szacunki opłacalności ozanimodu w porównaniu z innymi standardowymi metodami leczenia mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uważa za dopuszczalny. Komitet stwierdził, że w metaanalizach sieciowych ozanimod nie wyróżniał się jako znacząco bardziej lub mniej skuteczny niż komparatory. W rekomendacji podkreślono skuteczność OZA wykazaną w badaniu *True North*. Stwierdzono jednocześnie, że populacja analizowana w ramach ww. badania może zostać uznana jako reprezentatywna. Stwierdzono również, że obecnie stosowane terapie nie są zbyt skuteczne w osiąganiu i utrzymywaniu remisji klinicznej, dlatego często dochodzi do zmiany leczenia. Komitet zwrócił uwagę na potrzebę wdrożenia nowych metod leczenia o szybkim sposobie działania, łatwej drodze podania i będących dobrze tolerowanych przez chorych, które mogą być przyjmowane bez terapii wspomagającej. Stwierdzono także, że możliwości leczenia są wysoce zindywidualizowane i że istnieje zapotrzebowanie na nowe metody leczenia o różnych mechanizmach działania.

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
SMC 2022	**Pozytywna**	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	SMC wskazuje, iż OZA został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland u dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z nietolerancją, niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. Uzasadnienie: W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, u chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, remisję kliniczną po okresie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego raportowano istotnie częściej u chorych otrzymujących ozanimod w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Również w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę świadczącą o przewadze ozanimodu w porównaniu z placebo w tygodniach 10. i 52. W rekomendacji zwrócono uwagę, że częstość i rodzaj kardiologicznych działań niepożądanych (głównie bradykardia i wpływ na ciśnienie krwi podczas kontynuowania leczenia) oraz działań niepożądanych dotyczących wątroby (wzrost testów czynnościowych wątroby) wydawały się być zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa ozanimodu. Wskazano ponad to, że profil bezpieczeństwa ozanimodu w WZJG określić można jako możliwy do opanowania (*manageable*) i spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w przypadku stwardnienia rozsianego. Podkreślono, że wyłącznie chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie ozanimodem w okresie indukcji, byli randomizowani do leczenia w okresie podtrzymania, co mogło wpłynąć na efekt terapeutyczny raportowany w 52. tygodniu leczenia. Zauważono jednak, że taki schemat badania jest powszechnie stosowany w badaniach dotyczących WZJG. Koszty leków uwzględnione w modelu obejmowały koszty nabycia, koszty administracyjne i koszty zdarzeń niepożądanych związanych z ozanimodem, komparatorami i składnikami terapii konwencjonalnej.
HAS 2022	**Negatywna**	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	HAS opublikowała negatywną rekomendację odnośnie finansowania OZA w populacji chorych dorosłych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z nietolerancją, niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę brak danych klinicznych umożliwiających wnioskowanie o efekcie terapeutycznym wynikającym ze stosowania OZA w porównaniu do leków z grupy inhibitorów

Rekomendacja	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			TNF-alfa (infliksymab, adalimumab i golimumab) i wedolizumabu oraz w porównaniu do ustekinumabu i tofacytynibu, a także uwzględniając niewielką przewagę OZA w porównaniu z placebo u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym i profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, Komisja stwierdziła, że miejsce terapeutyczne ozanimodu w strategii terapeutycznej nie zostało ustalone. W rekomendacji zwrócono uwagę na wykazaną skuteczność ozanimodu w dawce 1 mg/dobę w leczeniu WZJG w porównaniu z placebo zarówno pod względem uzyskania remisji, jak i jej utrzymania, przy czym podkreślona została heterogeniczność populacji włączonej do rejestracyjnego badania *True North* w zakresie wcześniejszego leczenia. Wskazano ponad to, że w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, profil bezpieczeństwa ozanimodu nie wydaje się różnić od profilu bezpieczeństwa ozanimodu stosowanego w stwardnieniu rozsianym, który to został już dobrze poznany. W rekomendacji podkreślono potrzebę zgromadzenia danych długookresowych w celu scharakteryzowania ryzyka powstania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych będących narażonych na powstanie takich schorzeń.
PBAC 2022	**Pozytywna**	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	PBAC zarekomendował pozytywnie finansowanie OZA w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z nietolerancją, niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na uprzednio stosowane terapie (5-aminosalicylany, tiopuryny lub steroidy). <u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji zwrócono uwagę, że częstość występowania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych OZA w porównaniu do chorych z grupy placebo zarówno w fazie indukcji, jak i okresie leczenia podtrzymującego w badaniach *True North* i *TOUCHSTONE*. PBAC uznał, że skuteczność i bezpieczństwo OZA i infliksymabu są porównywalne, co zostało uzasadnione odpowiednimi dowodami. Wskazano ponad to, że koszt OZA nie powinien być większy niż koszt infliksymabu lub pozostałych terapii alternatywnych. PBAC uznał, że zgromadzone dane dotyczące porównania OZA z wedolizumabem, golimumabem, tofacytynibem i adalimumabem nie były wystarczające do stwierdzenia przewagi OZA lub ww. technologii. W rekomendacji stwierdzono też, że w okresie dwóch lat koszt OZA nie powinien być większy niż którejkolwiek z terapii alternatywnych: wedolizumabu, golimumabu, tofacytynibu i adalimumabu.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji[10] wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Zeposia® w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji spełniających podane wyżej kryteria. W związku z tym zdecydowano o przedstawieniu rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Łącznie odnaleziono 17 dokumentów.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Wedolizumab s.c (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2021 [RP 2021]
Wedolizumab iv. (Entyvio®)	Stanowisko Rady Przejrzystości	2020 [SRP 2020]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020 [RP 2020]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [RP 2017]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2017 [SRP 2017]
Ustekinumab (Stelara®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020a [RP 2020a]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2020 [SRP 2020a]
Tofacytynib (Xeljanz®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [RP 2019]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2019 [SRP 2019]
Infliksymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015a [RP 2015a]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2015a [SRP 2015a]
Infliksymab (Inflectra®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015b [RP 2015b]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2015b [SRP 2015b]
Adalimumab (Humira®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015c [RP 2015c]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2015c [SRP 2015c]
Infliksymab (Remicade®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [RP 2012]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2012 [SPR 2012]

[10] w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji lub odmiennego stanowiska)

Wedolizumab w podaniu podskórnym w leczeniu WZJG został poddany ocenie w 2021 roku. Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" jednakże uznał za wskazane objęcie refundacją wedolizumabu w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie przekraczać kosztu leczenia lekiem biologicznym o najniższym koszcie z obecnie refundowanych w leczeniu WZJG.

W 2020 roku ocenie poddano wedolizumab oraz ustekinumab. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację w stosunku do wedolizumabu finansowanego w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" oraz pozytywną warunkowo rekomendację dotyczącą dodania zmian do programu lekowego B.55 pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii. W przypadku ustekinumabu odnaleziono pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystość dotyczące refundacji w ramach programu lekowego B.55., w ramach istniejącej grupy limitowej oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT ze względu na brak wskazania jednoznacznie na przewagę ustekinumabu względem dostępnych alternatywnych terapii finansowanych ze środków publicznych.

W 2019 roku opublikowano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości w sprawie finansowania tofacytynibu u chorych leczonych w ramach istniejącego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" ze względu na co najmniej podobną skuteczność tofacytynibu w porównaniu z infliksymabem czy wedolizumabem. Rekomendacja Prezesa była jednak pozytywna pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia wnioskowaną technologią medyczną.

W 2017 r. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dla wedolizumabu w ramach pełnego wnioskowanego wskazania, jednakże uznał za zasadne rozważenie finansowania WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa.

AOTMiT kilkukrotnie ocenie poddawał infliksymab – najpierw w 2012 r., a następnie w 2015 roku. Pozytywna rekomendacja Prezesa dotyczyła jedynie wniosku o objęcie refundacją infliksymabu w indukcji remisji u chorych na WZJG (w 2012 roku). W 2015 roku oceniano dwukrotnie zasadność finansowania leczenia podtrzymującego infliksymabem. Rada

Przejrzystości opublikowała pozytywne stanowiska w obydwu przypadkach, jednak rekomendacje Prezesa AOTMiT były negatywne. Jako uzasadnienie podano m.in. brak możliwości oceny wpływu terapii podtrzymującej na uzyskiwane efekty zdrowotne.

Dodatkowo adalimumab otrzymał w 2015 r. negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez AOTMiT umieszczono w rozdziale 8.2.

5. Komparatory

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. w sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne wydane zarówno przez wiodące zagraniczne, jak i polską[11] organizacje wskazują, że opcjami terapeutycznymi zalecanymi u chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, definiowanego jako uzyskanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji stosowanego leczenia są: terapia z udziałem leków biologicznych: inhibitorów TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, golimumab), ustekinumabu oraz wedolizumabu, a także terapia inhibitorem JAK, tofacytynibem. Leczenie to zalecane jest w celu indukcji remisji a następnie skuteczna terapia jest kontynuowana w ramach leczenia podtrzymującego. **Należy podkreślić, że w momencie wydania wytycznych ozanimod nie był zarejestrowany w leczeniu WZJG, dlatego też nie mógł zostać w nich uwzględniony**.

W Polsce praktyka kliniczna w analizowanej populacji chorych definiowana jest zapisami Programu lekowego B.55. (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*

[11] W polskich wytycznych nie ujęto zaleceń dotyczących stosowania ustekinumabu. Należy jednak podkreślić, że wytyczne te zostały wydane w 2013 r. i 2015 r., natomiast ustekinumab stanowi opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu od 25 lipca 2019 roku. Wówczas Komitet CHMP działający przy EMA wydał pozytywną rekomendację odnośnie rozszerzenia zakresu wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Stelara®. W związku z powyższym starsze dokumenty nie zawierają żadnych informacji odnoszących się do ustekinumabu w analizowanej populacji chorych.

(WZJG) (ICD-10 K51)) w ramach którego finansowane są infliksymab, wedolizumab, tofacytynib i ustekinumab. Do Programu kwalifikują się chorzy, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, oraz u których odnotowano niedostateczną odpowiedź lub utratę odpowiedzi na leczenie standardowe, a także nietolerancję lub obecność przeciwskazań do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną. W ramach programu możliwe jest zmiana leku na innych w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej szczegółowo zapisami programu.

Populację docelową w niniejszym wniosku odzwierciedla tą leczoną w ramach obowiązującego programu lekowego.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla ozanimodu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.55:

- **infliksymab;**
- **wedolizumab;**
- **tofacytynib;**
- **ustekinumab.**

5.1. Opis komparatorów

Produkt leczniczy Remsima® dostępny jest w postaci fiolek zawierających biały proszek do sporządzania koncentratu do infuzji. Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu (po rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu).

Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest w postaci fiolek zawierających biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek do sporządzania koncentratu do infuzji. Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu (po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu).

Produkt leczniczy Xeljanz® dostępny jest w postaci powlekanych tabletek o dawkach:

- 5 mg: biała, okrągła tabletka o średnicy 7,9 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 5” po drugiej stronie (każda tabletka powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 5 mg tofacytynibu);
- 10 mg: niebieska, okrągła tabletka o średnicy 9,5 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 10” po drugiej stronie (każda tabletka powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 10 mg tofacytynibu).

Produkt leczniczy Stelara® dostępny jest w postaci fiolek zawierających przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu (5 mg/ml).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 12.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Infliksymab [ChPL Remsima®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), Kod ATC: L04AB02	Data rejestracji: 10.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. *tumour necrosis factor*), ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF-beta).	Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany m.in.: w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych chorych, 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.	<u>Dawkowanie dla WZJG:</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a następnie co 8 tygodni. <u>Sposób podania</u> Podanie w infuzji dożylnej trwającej 2 godziny. Wszystkich chorych, którym podano infliksymab, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji. Chorzy 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.	Infliksymab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				U wybranych dorosłych chorych którzy tolerowali przynajmniej 3 początkowe 2-godzinne wlewy infliksymabu (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina.	
Wedolizumab [ChPL Entyvio®] Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AA33	Data rejestracji: 22.05.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharma A/S	Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Stanowi humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną α4β7, która ulega preferencyjnej ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego wywołując stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wedolizumab, wiążąc się z α4β7 na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) zapobiegając przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci wychwytywanych w jelitach przez śródbłonek naczyń łagodząc stan zapalny jelit i objawy choroby.	Produkt leczniczy Entyvio® jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych chorych z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa).	<u>Dawkowanie dla WZJG:</u> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, 2, i 6, a następnie co 8 tygodni. <u>Sposób podania</u> Produkt Entyvio® 300 mg podaje się w infuzji dożylnej trwającej 30 minut. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć. Chorych należy obserwować w trakcie i po podaniu infuzji.	Wedolizumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Tofacytynib [ChPL Xeljanz®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AA29	Data rejestracji: 22.03.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu i i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.	Produkt leczniczy Xeljanz® jest wskazany m.in.: w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.	Dawkowanie dla WZJG: 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[12]. U chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tofacytynibem, można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) zaprzestać ich podawania. Sposób podania Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku. w przypadku chorych mających trudności z połykaniem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą.	Tofacytynib w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). Poziom odpłatności: bezpłatny

[12] u chorych, 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 chorego, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych. Chorzy, 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.

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Ustekinumab [ChPL Stelara®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne (inhibitory interleukin) Kod ATC: L04AC05	Data rejestracji: 16.01.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tej choroby. u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 92.	Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany m.in.: w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego WZJG u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.	Dawkowanie dla WZJG: Leczenie ustekinumabem rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylnej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek: • masa ciała ≤55 kg: zalecana dawka – 260 mg (2 fiolki); • masa ciała >55 kg do ≤85 kg: zalecana dawka – 390 mg (3 fiolki); • masa ciała >85 kg: zalecana dawka – 520 mg (4 fiolki). Pierwszą dawkę podskórną należy podać w 8 tygodniu po dawce dożylnej. Sposób podania Ustekinumab jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę.	Ustekinumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) Poziom odpłatności: bezpłatny

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*
*jeśli dotyczy
**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

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

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W dokumencie EMA wydanym w 2018 roku wskazano, iż celem leczenia WZJG jest osiągnięcie i utrzymanie remisji objawowej oraz endoskopowej. Definiowanie remisji powinno odbyć się przy użyciu narzędzi wykorzystywanych w badaniach do oceny objawów podmiotowych, przedmiotowych oraz stanu zapalnego (np. jeżeli stan zapalny błony śluzowej jest oceniany w skali Mayo, uzyskanie wyniku 0 lub 1 pkt powinno definiować wygojenie w kategorii endoskopowej). Aktywność choroby powinna zostać oceniona w badaniu endoskopowym, najlepiej poprzez centralne odczyty badań. W dokumencie EMA zaznaczono również, że niezależnie od użytych skali i przyjętych wartości odcięcia, definicja remisji powinna obejmować zaprzestanie krwawienia z odbytu. Ponadto remisja powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących WZJG [EMA 2018].

W dokumencie tym wskazano ponadto, iż w ramach drugorzędowych punktów końcowych ocenie powinny zostać poddane:

- częstość występowania zarówno wygojenia błony śluzowej, jak i remisji objawów;
- częstość występowania odpowiedzi na leczenie (definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym);

- częstość występowania remisji zgodnie z bardziej rygorystyczną definicją niż ustaloną dla pierwszorzędowego punktu końcowego (jeżeli mniej wymagająca definicja została przyjęta dla pierwszorzędowego punktu końcowego) lub odwrotnie;
- w przypadku badań, w których dawka przyjmowanych steroidów nie jest zmniejszona w momencie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. w badaniach dotyczących tylko leczenia indukcyjnego o krótkim okresie obserwacji), powinno ocenić się:
    - liczbę chorych, u których wystąpiła remisja objawowa i/lub endoskopowa bez jednoczesnego stosowania kortykosteroidów;
    - liczbę chorych, u których wystąpiła remisja objawowa i/lub endoskopowa przy stosowaniu kortykosteroidów z uwzględnieniem podziału na dawkę;
- numeryczne, odrębne wyniki poszczególnych składowych oceny objawów i oceny wygojenia błony śluzowej;
- stan zapalny błony śluzowej w badaniu histologicznym, w tym liczbę chorych, którzy osiągnęli prawidłowy wynik oceny histologicznej;
- zmianę w częstości wypróżniania się;
- parametry laboratoryjne wskazujące na istnienie stanu zapalnego (np. stężenie kalprotektyny);
- czas do osiągnięcia remisji (tylko dla oceny objawów i poziomu biomarkerów);
- czas do wystąpienia odpowiedzi (tylko dla oceny objawów i poziomu biomarkerów) [EMA 2018].

Dodatkowo w przypadku WZJG ocenie można poddać punkty końcowe dotyczące jakości życia z wykorzystaniem zwalidowanych narzędzi takich jak np. kwestionariusz IBDQ lub ocenić zmniejszenie liczby chorych, u których konieczne było wykonanie kolektomii (jest to zasadniczo istotny punkt końcowy w przypadku badań z udziałem chorych na ostry ciężki rzut WZJG). Można poddać ocenie również inne efekty zdrowotne, jeżeli znajdują uzasadnienie w analizowanym problemie zdrowotnym [EMA 2018].

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej dla ozanimodu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

1) dla leczenia indukcyjnego:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;

- poprawa endoskopowa;
- remisja histologiczna;
- wygojenie błony śluzowej;
- parametry laboratoryjne;
- analiza bezpieczeństwa

2) dla leczenia podtrzymującego:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- poprawa endoskopowa;
- trwała remisja kliniczna;
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- wygojenie błony śluzowej;
- remisja histologiczna;
- zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo;
- czas do nawrotu choroby;
- jakość życia
- parametry laboratoryjne;
- analiza bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. w chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 13.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria *Programu Lekowego B.55*. Do *Programu Lekowego B.55* kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku <18 r.ż.), 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 leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub • mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub • z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.
Interwencja	Ozanimod stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zeposia®, tj. w schemacie leczenia: • dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.; • dzień 5. -7. dawka 0,46 mg/d, p.o.; • dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o. **Komentarz*:*** Dopuszczalna jest kontynuacja leczenia standardowego w stabilnych dawkach (doustne aminosalicylany, doustne kortykosteroidy, budezonid) stosowanego przed rozpoczęciem badania – dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: **1) infliksymab (INF)** w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego;	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	2) wedolizumab (WED) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego; **3) tofacytynib (TOF)** w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego; **4) ustekinumab (UST)** w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego. **Komentarz:** Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie dowolne, zgodne z praktyką kliniczną.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja histologiczna; • wygojenie błony śluzowej; • poprawa endoskopowa; • trwała remisja kliniczna; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • utrzymanie remisji klinicznej; • czas do nawrotu choroby; • zmiana wyniku w skali Mayo; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).[13]	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe **Komentarz**: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

[13] kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 14.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Załącznik

8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

ECCO 2022
Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).
Jakość danych naukowych została wyrażona za pomocą następujących 4 kategorii: wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska. Jakość dowodów oceniano oddzielnie dla każdego zagadnienia, a następnie określono ogólną jakość dowodów w poszczególnych zaleceniach. Jakość dowodów odzwierciedla stopień, w jakim zaufanie do oszacowanego efektu jest wystarczające, aby poprzeć konkretne zalecenie.
Siła każdego zalecenia została oceniona jako „silna" (co oznacza, że pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi skutkami lub odwrotnie) lub jako „słaba" (co oznacza, że równowaga między stosunkiem ryzyka do korzyści jest mniej pewna), biorąc również pod uwagę jakość dowodów, ocenę i preferencje chorych, równowagę między efektami pożądanymi i niepożądanymi oraz opłacalność.

ASCRS 2021
Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację GRADE (system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń).

Tabela 15.
System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych

Ocena jakości	Opis	Stosunek korzyści do ryzyka i obciążenia	Jakość dowodów	Efekt
1A	Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie)	Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub niepodważalne dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenie, może dotyczyć większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń
1B	Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie)	Badania RCT z ważnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenie, może dotyczyć większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń
1C	Silne zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie)	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Silne zalecenie, ale może ulec zmianie, gdy dostępne będą dowody wyższej jakości
2A	Słabe zalecenie, dowody wysokiej jakości	Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami	Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub niepodważalne dowody z badań obserwacyjnych	Słabe zalecenie, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub preferencji chorych lub społeczeństwa
2B	Słabe zalecenie, dowody umiarkowanej jakości	Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniami	Badania RCT z ważnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych	Słabe zalecenie, najlepsze działanie może się różnić w zależności od okoliczności lub preferencji chorych lub społeczeństwa
2C	Słabe zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Niepewność oszacowania korzyści, ryzyka i obciążenia; korzyści, ryzyko i obciążenia mogą być ściśle zrównoważone	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Bardzo słabe rekomendacje; inne alternatywy mogą być równie rozsądne

Źródło: opracowanie własne na podstawie ASCRS 2021

AGA 2020

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

Tabela 16.
Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020

Tabela 17.
Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020

BSG 2019

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

ACG 2019

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

NICE 2019

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

FNCCG 2016

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

SBC 2015

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

Toronto 2015

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

GETECCU 2013

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

GRKK 2015 i GRKK 2013

poziom poparcia A – akceptacja zalecenia w całości;

poziom poparcia B – akceptacja zalecenia pewnymi zastrzeżeniami

8.2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Tabela 18.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Wedolizumab s.c. (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa, 2021	Pozytywna warunkowa	Leczenie podtrzymujące dorosłych chorych z umiarkowanym i ciężkim WZJG	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego leku Entyvio® (wedolizumab) w ramach aktualnie finansowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" pod warunkiem, że koszt leczenia wedolizumabem w postaci do podawania podskórnego nie będzie przekraczać kosztu leczenia lekiem biologicznym o najniższym koszcie z obecnie refundowanych w leczeniu WZJG. <u>Uzasadnienie:</u> Analizowany wniosek dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego terapii wedolizumabem, uwzględnienia w kryteriach włączenia do programu lekowego umiarkowanej postaci choroby oraz zmiany dotychczasowego warunku kwalifikacji według skali Mayo z >6 pkt. na ≥6 pkt. Wnioskowane zmiany zapisów programu zostały pozytywnie zaopiniowane we wspomnianej wyżej rekomendacji, pod warunkiem oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem, co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii. Jednocześnie wnioski płynące z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej finansowanie terapii z zastosowaniem wedolizumabu w postaci podskórnej jest zasadne tylko i wyłącznie w sytuacji, gdy koszt leczenia wedolizumabem w postaci do podawania podskórnego nie będzie przekraczać

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				kosztu leczenia lekiem biologicznym o najniższym koszcie z obecnie refundowanych w leczeniu WZJG.
		Negatywna		Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.
Wedolizumab iv. (Entyvio®)	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2020	Negatywna/pozytywna warunkowa	Leczenie umiarkowanej postaci WZJG u dorosłych chorych	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio® (vedolizumabum) w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce 300 mg w postaci fiolki, w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian związanych z doprecyzowaniem kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz długości czasu leczenia w ramach istniejącego programu lekowego B.55. Rada Przejrzystości swoją decyzję argumentuje tym, że brak jest bezpośredniego porównania skuteczności tego produktu z infliksymabem lub antagonistami TNF-alfa. Jednocześnie Rada opowiedziała się za włączeniem leku do programu lekowego B.55 do stosowania w ciężkiej postaci jako druga linia leczenia biologicznego. Obecnie Rada Przejrzystości uznaje, że utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu nie jest zasadne. Mając na uwadze, że wedolizumab oraz infliksymab i tofacytynib są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, zmiany związane z doprecyzowaniem kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz długości czasu leczenia powinny następować w ramach istniejącego programu lekowego B.55
		Negatywna	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio®#wedolizumab) w ramach programu

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa 2020		standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa	lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Uzasadnienie: Mając na uwadze, że wedolizumab, wraz z infliksymabem i tofacytynibem są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu nie jest zasadne. Jednocześnie zaproponowane zmiany, dotyczące doprecyzowania kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz zniesienia określonej maksymalnej długości czasu leczenia, mogą zostać uwzględnione w istniejącym programie lekowym B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.
		Pozytywna warunkowa		Prezes Agencji rekomenduje dodanie zaproponowanych zmian do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Rekomendacja Prezesa, 2017	Negatywna (pełne wnioskowane wskazanie)	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (jako trzecia linia leczenia)	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)". Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. infliksymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obarczone jest niepewnością wnioskowania. Niepewności te dodatkowo zwiększa fakt, że wyniki badania wykorzystanego do ww. porównania pochodziły z danych niepublikowanych.
		Pozytywna warunkowa (chorzy po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa)		Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami związanymi m.in. z heterogenicznością badań, czy też rozbieżnościami pomiędzy charakterystyką populacji wnioskowanej a populacją w badaniach. W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. infliksymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo. Ponadto w modelu wykorzystano dane, które nie znajdują potwierdzenia w dostępnych dowodach klinicznych. Przyjęte założenia sugerują obniżenie efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora oraz możliwe zawyżenie kosztów jego stosowania, przez przyjęcie obliczeń dla liczby fiolek leków nie zaś faktycznego zużycia leku. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych). Niemniej jednak oszacowania w budżecie wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej,

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				ze względu na nieuwzględnienie w nich populacji chorych o umiarkowanym stadium choroby. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika przy uwzględnieniu skrajnie konserwatywnych założeń. W odniesieniu do porównania WED do leczenia standardowego należy wskazać, że w ocenie Prezesa Agencji należy rozważyć możliwość finansowania wnioskowanej technologii w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (jako trzecia linia leczenia). Obecnie chorzy po niepowodzeniu terapii infliksymabem mają możliwość stosowania jedynie leczenia standardowego. Analiza kliniczna wykazała natomiast na różnice istotne statystycznie dla porównania WED vs leczenie standardowe na korzyść preparatu Entyvio®. Również w ramach analizy ekonomicznej terapia ta okazała się efektywna kosztowo w porównaniu z leczeniem standardowym. Niemniej jednak, ze względu na niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która kwalifikować się będzie do leczenia wedolizumabem konieczne jest przyjęcie instrumentu podziału ryzyka, który zabezpieczy budżet płatnika publicznego, przed nadmiernym wzrostem populacji docelowej.
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2017			Rada uznała, że lek Entyvio® w ciężkiej postaci WZJG może być stosowany jedynie jako druga linia leczenia biologicznego, czyli w przypadkach nieskuteczności leczenia hamującego TNF-alfa. Wyniki badań klinicznych oraz opinie ekspertów wskazują, że stosowanie u niektórych chorych WED jako drugiej linii leczenia biologicznego pozwoli opóźnić włączenie intensywnej steroidoterapii bądź interwencji chirurgicznej. Warunkiem finansowania ze środków publicznych jest obniżenie ceny leku.
Ustekinumab (Stelara®)	Stanowisko Rady	Pozytywna	Leczenie chorych z WZJG	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Stelara® (ustekinumabum) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 130 mg,

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Przejrzystości, 2020a			w postaci 30 ml fiolki oraz Stelara® (ustekinumabum) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 90 mg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie: Główne argumenty decyzji stanowiły dowody naukowe wskazujące na skuteczność ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku odpowiedzi klinicznej na leczenie indukcyjne u chorych (na podstawie metaanalizy sieciowej *Welty 2020*) bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie ustekinumabem wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie wedolizumabem i tofacytynibem wynosiły odpowiednio 63% i 84%, nie odnotowano wyższej skuteczności w porównaniu z infliksymabem. Wyniki dla rocznego okresu obserwacji, czyli w trakcie leczenia podtrzymującego, wskazują na przewagę ustekinumabu nad wszystkimi komparatorami w zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, z prawdopodobieństwem wyższym niż 90% dla wszystkich porównań. w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, skuteczność leczenia ustekinumabem zarówno w trakcie leczenia indukcyjnego jak i w rocznym okresie obserwacji jest wyższa niż wedolizumabem i tofacytynibem, prawdopodobieństwo, że terapia ustekinumabem jest skuteczniejsza niż terapia wedolizumabem i tofacytynibem wyniosło w indukcji 56% w porównaniu z tofacytynibem i 78% w porównaniu z wedolizumabem oraz ponad 80% w dłuższym okresie obserwacji.
	Rekomendacja Prezesa, 2020a	Negatywna		Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Stelara® (ustekinumabum), koncentrat do

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1, fiol. 30 ml, Stelara® (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, amp.-strzyk. 1 ml w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)", na dotychczas zaproponowanych warunkach. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Pod uwagę wzięto fakt, że wyniki analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie na przewagę ustekinumabu (w leczeniu WZJG w każdym z ocenianych stadiów zaawansowania choroby, po wcześniejszych terapiach czy względem ocenianych punktów końcowych) względem dostępnych alternatywnych terapii finansowanych ze środków publicznych. W zakresie remisji klinicznej odnotowano wyższe prawdopodobieństwo przewagi ustekinumabu nad komparatorami przy rocznym okresie obserwacji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, ale w zakresie samej indukcji nie wykazano takiej przewagi. w populacji chorych leczonych biologicznie nie wykazano wyższości UST nad tofactynibem, natomiast w przypadku porównania z wedolizumabem wykazano przewagę leczenia UST. Dla rocznego okresu obserwacji wyniki dla tej populacji chorych były odwrotne – wykazano przewagę nad tofactynibem, ale nie nad wedolizumabem. w przypadku wygojenia błony śluzowej u chorych wcześniej nieleczonych biologicznie nie wykazano przewagi UST nad komparatorami dla samej indukcji, natomiast dla rocznego okresu obserwacji taką przewagę wykazano. W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego wykazano wyższe prawdopodobieństwo

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				skuteczności UST względem wedolizumabu, ale nie wykazano takiej przewagi w porównaniu z tofactynibem.
Tofacytynib (Xeljanz®)	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2019	Negatywna	Leczenie chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynnej postaci WZJG w celu wywołania remisji oraz u chorych z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Xeljanz® (tofacitinibum), tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., oraz Xeljanz® (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Uzasadnienie: W ramach porównania pośredniego wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu z lekami biologicznymi oraz porównywalne bezpieczeństwo. Głównym argumentem decyzji był to, iż lek ma co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak wedolizumab i infliksymab, które to stanowią opcje terapeutyczne refundowane w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego w leczeniu chorych na WZJG.
	Rekomendacja Prezesa, 2019	Pozytywna warunkowo		Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz® (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem obniżenia kosztu terapii. Uzasadnienie: W ramach analizy skuteczności klinicznej tofacytynibu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego jedynie względem placebo, w ramach którego wykazano wyższą skuteczność tofacytynibu. Dla aktywnych komparatorów przeprowadzono porównanie pośrednie, które wskazuje na możliwą wyższą skuteczność tofacytynibu względem infliksimabu w punktach końcowych związanych m.in. z remisją choroby czy wygojeniem śluzówki jelita (dot. to leczenia podtrzymującego). Dla porównania z wedolizumabem nie odnotowano różnic

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				istotnych statystycznie. w ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, różnice istotne statystycznie na niekorzyść tofacytynibu względem wedolizumabu w zakresie zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia oraz wystąpienia zapalenia zatok. Należy podkreślić, że przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzuje się ograniczeniami, wynikającymi nie tylko z samej metodologii takiego porównania, ale również z heterogeniczności włączonych do niego badań. Ogranicza to wnioskowanie, co do rzeczywistych efektów klinicznych uzyskiwanych u pacjentów stosujących tofacytynib w porównaniu do obecnie refundowanych komparatorów.
Infliksymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa, 2015a	Negatywna	Terapia podtrzymująca u dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)". <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego – nie odnaleziono badań obejmujących chorych po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywaliby infliksymab + leczenie standardowe albo leczenie standardowe w podtrzymaniu. Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest wysoce kosztowo nieefektywna – inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 10-krotnie przekracza ustawowy

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				próg opłacalności w wariancie bez RSS (instrument podziału ryzyka). Wyniki analizy wpływu na budżet nie niosą wiarygodnej informacji o stopniu obciążenia budżetu płatnika z uwagi na oszacowanie kosztów infliksymabu w oparciu o dane dotyczące zużycia tego leku (zaczerpnięte z analizy ekonomicznej), które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego zużycia leku w leczeniu podtrzymującym zgodnie z programem lekowym. Jednocześnie liczebność populacji docelowej jest niepewna. Jednocześnie zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015a	Pozytywna warunkowa		Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia. Uzasadnienie: Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG. Eksperci są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiały a nawet szkodliwy. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.
Infliksymab (Inflectra®)	Rekomendacja Prezesa, 2015b	Negatywna	Terapia podtrzymująca u chorych z ciężką postacią WZJG	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego – nie odnaleziono badań obejmujących chorych po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywaliby INF + leczenie standardowe w porównaniu z leczeniem standardowym w podtrzymaniu. Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest kosztowo nieefektywna – w wariancie bez RSS inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 6-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii dla obydwu populacji i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015b	Pozytywna warunkowa		Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia. Uzasadnienie: Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG. Eksperci są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiały a nawet szkodliwy. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.
Adalimumab (Humira®)	Rekomendacja Prezesa, 2015c	Negatywna	Leczenie chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych adalimumabu w proponowanej populacji docelowej chorych na WZJG. Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego wskazują, że wnioskowana technologia w porównaniu z INF wiąże się z uzyskaniem istotnie statycznie gorszych efektów w terapii indukcyjnej w zakresie: remisji klinicznej, odpowiedzi na leczenie oraz wygojenia błony śluzowej. Brak jest też danych odnoszących się do bezpieczeństwa terapii wnioskowanym lekiem w podgrupach chorych spełniających proponowane kryteria włączenia do programu lekowego. Należy także wskazać, że INF jest tylko jedną z alternatywnych technologii medycznych finansowanych aktualnie ze środków publicznych. Wnioskodawca nie dokonał porównania z cyklosporyną i zabiegiem kolektomii, które są alternatywnymi technologiami medycznymi stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej. Z uwagi na założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dotyczące porównywalnej skuteczności interwencji i komparatora, oszacowania nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Wnioskodawca nie przedstawił również odrębnie wyników dla indukcji leczenia podtrzymującego, natomiast istnieją wątpliwości co do efektywności kosztowej adalimumabu

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				w leczeniu podtrzymującym z uwagi na koszt wnioskowanej technologii. Wpływ na budżet płatnika publicznego pozostaje niepewny z uwagi na brak możliwości potwierdzenia założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Zapisy proponowanego programu lekowego w znaczący sposób zwiększają liczbę chorych z WZJG, którzy mogliby zostać poddani terapii adalimumabem. Jednocześnie wnioskodawca nie proponuje w ramach RSS skutecznego mechanizmu zabezpieczającego płatnika publicznego przed nadmiernym wzrostem wydatków z tytułu refundacji wnioskowanego leku. Natomiast należy mieć na uwadze, że w wariancie maksymalnym oszacowań wydatki te przekraczają 100 mln zł przy uwzględnieniu RSS. Wobec niepewnych efektów terapii, wzrost nakładów do wspomnianego poziomu nie znajduje uzasadnienia.
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015c	Negatywna		Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją adalimumabu w leczeniu WZJG. Porównanie skuteczności infliksymabu i adalimumabu wykazało, że szanse na uzyskanie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa są niższe w grupie otrzymującej adalimumab. Analiza ekonomiczna wykazała także, że stosowanie adalimumabu wiązałaby się ze wyższymi kosztami w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu, co w kontekście braku przekonujących dowodów na jego wyższość w zakresie skuteczności klinicznej powoduje, że finansowanie wnioskowanej technologii w obecnym kształcie wydaje się niezasadne.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Infliksymab (Remicade®)	Rekomendacja Prezesa, 2012	Pozytywna warunkowa	Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego	Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”. Uzasadnienie: W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie INF w ciężkich rzutach wrzodziejącego zaplenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować chorych kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia. Prezes Agencji, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wnosi o dodanie w kryteriach włączenia do programu przeciwskazania do stosowania cyklosporyny.
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2012	Pozytywna warunkowa		Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. w badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne.

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja montrealska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości zmian w jelicie grubym 16

Tabela 2. Klasyfikacja montrealska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od ciężkości rzutu choroby....17

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa WZJG....23

Tabela 4. Skala Schroedera (skala Mayo)....28

Tabela 5. Zmodyfikowana skala Mayo....29

Tabela 6. Skala Truelove'a i Wittsa (klasyfikacja ciężkości rzutów WZJG)....30

Tabela 7. Skala Sutherlanda (UCDAI)....31

Tabela 8. Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewitza (CAI)....31

Tabela 9. Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG....33

Tabela 10. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na WZJG oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce....46

Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Zeposia®....69

Tabela 12. Charakterystyka komparatorów....85

Tabela 13. Schemat PICOS....94

Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*....97

Tabela 15. System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych....98

Tabela 16. Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE 100

Tabela 17. Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE.....100

Tabela 18. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT 102

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Fenotypy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według klasyfikacji montrealskiej 17

Rysunek 2. Błona śluzowa jelita u zdrowych osób oraz u chorych z IBD 21

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Armuzzi 2021	Armuzzi A, Liguori G., *Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review*, Dig Liver Dis. 2021, 53(7):803-808
Bartnik 2013	Bartnik W., *Zakażenia I nieswoiste zapalenie jelit,* Gastroenterologia Kliniczna 2013, 5(2-3): 55-61
BIA Zeposia®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2022
Buchner 2002	Buchner A., Iwańczyk F., *Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,* Nowa Pediatria 2002, 3: 174-178http://www.czytelniamedyczna.pl/2297,etiopatogeneza-wrzodziejacego-zapalenia-jelita-grubego.html#kod (data dostępu: 27.01.2022 r.)
Calviño-Suárez 2021	Calviño-Suárez C., Ferreiro-Iglesias R., Bastón-Rey I., Barreiro-de Acosta M., *Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory Bowel Disease Treatment* Int J Environ Res Public Health. 2021, 18(13): 7159
Cha 2019	Cha J.M., Park S.H., Rhee K.H. i in., *Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal changes between 1986 and 2015 in a population-based cohort in the Songpa-Kangdong district of Seoul*, Korea, Gut 2020, 69(8):1432-1440
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 27.01.2022 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsina®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsima-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 27.01.2022 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 27.01.2022 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 27.01.2022 r.)
ChPL Zeposia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 27.01.2022 r.)
Chrobak-Bień 2018	Chrobak-Bień J., Gawor A., Paplaczyk M., i in., *Analiza czynników wpływających na jakość życia osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego,* Czytelnia Medyczna http://www.czytelniamedyczna.pl/6298,analiza-czynnikow-wplywajacych-na-jakosc-zycia-osob-z-wrzodziejacym-zapaleniem-j.html (data dostępu 27.01.2022 r.)
Cichoż-Lach 2021	Cichoż-Lach H., Michalak A., Kopertowska-Majchrzak M. i in., *Characteristics of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with vedolizumab: results from a Polish multicenter, prospective, observational real-life study (the POLONEZ study)*, Therap Adv Gastroenterol 2021, 14:17562848211036456
Conrad 2014	Conrad K., Roggenbuck D., Laass M.W., *Diagnosis and classification of ulcerative colitis*, Autoimmunity Reviews 2014, 13: 463-466

Referencja	Opis bibliograficzny
Dhanda 2012	Dhanda A.D., Tom J. Creed T.J., Greenwood R., i in., *Can Endoscopy Be Avoided in the Assessment of Ulcerative Colitis in Clinical Trials?,* Inflamm Bowel Dis 2012
D'Haens 2007	D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., *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
Du 2020	Du L., Ha C., *Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis*, Gastroenterol Clin North Am 2020, 49(4): 643-654
ECCO 2017	European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., *Wytyczne ECCO-EFCCA dla pacjentów chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego*, 2017
ECCO 2018	European Crohn's and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., *European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease*, Journal of Crohn's and Colitis, 2018: 17-31
Eder 2018	Eder P., *Przydatność biomarkerów w ocenie aktywności nieswoistych chorób zapalnych jelit — wskazówki praktyczne,* Varia Medica 2018, 2(5): 371-380
EMA 2021	European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf, 2021
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, *Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis*, 2018
Gajendar 2019	Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G. i in., *A comprehensive review and update on ulcerative colitis*, Dis Mon 2019, 65(12):100851
Geboes 2000	Geboes K., Riddell R., Ost A. i in. *A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis,* Gut 2000, 47(3): 404-9
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal*, Nowa Med. 2018, 25(3): 123-137
Goncarz 2017	Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczyk A., i in., *Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego,* Lekarz POZ 2017, 1-11
Guo 2020	Guo X.Y., Liu X.J., Hao J.Y., *Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment*, J Dig Dis 2020, 21(3): 147-159
Hagelund 2020	Hagelund L.M., Elkjær Stallknecht S., Jensen H.H., *Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis - results from a survey study*, Curr Med Res Opin 2020, 36(5): 771-779
IG-IBD	Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease, https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-partial.html (data dostępu 08.02.2022 r.)
IZWOZ 2017	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, *Gastrologia: Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego*, Warszawa 2017, 7-26
Keshteli 2019	Keshteli A.H., Madsen K.L., Dieleman L.A., *Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions*, Nutrients 2019, 11(7):1498
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 27.01.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Kucharski 2012	Kucharski M.A, *Ocena przydatności skal endoskopowych do określania aktywności choroby u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit,* Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, 2012
Kuenzig 2020	Kuenzig M.E., Manuel D.G., Donelle J., Benchimol E.L., *Life expectancy and health-adjusted life expectancy in people with inflammatory bowel disease*, CMAJ 2020, 192(45): E1394-E1402
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Lisa Nessel L., i in., *Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis*, Inflamm Bowel Dis., 14(12): 1660-1666, 2008
Lynch 2021	Lynch W.D., Hsu R., *Ulcerative Colitis*, StatPearls 2021
Mokrowiecka 2014	Mokrowiecka A., *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa),* Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa (data dostępu 18.01.2022 r.)
MZ 2018	Ministerstwo Zdrowia, Mapa Potrzeb Zdrowotnych dla Polski, 2018, 1-74
MZ 2019	Miisterstwo Zdrowia, Mapa Potrzeb Zdrowotnych dla Polski – epidemiologia, https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363 (data dostępu 08.02.2022 r.)
Nakase 2021	Nakase H., Sato N., Mizuno N., Ikawa Y., *The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis*, Autoimmun Rev 2021, 21(3):103017
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
Peppercorn 2021	Peppercorn M., Kane S., Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults, 2021 https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults (data dostępu 07.02.2022 r.)
Porter 2020	Porter R.J., Kalla R., Ho G.T., *Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis*, F1000Research 2020, 9(F1000 Faculty Rev):294
PTWOzNZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita, *Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego* https://j-elita.org.pl/dla-chorego/ , (data dostępu 27.01.2022 r.)
Ramos 2019	Ramos G.P., Papadakis K.A., *Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases*, Mayo Clin Proc. 2019, 94(1): 155-165
Reves 2021	Revés J., Ungaro R.C., Torres J., *Unmet needs in inflammatory bowel disease*, Curr Res Pharmacol Drug Discov 2021, 2:100070
Rowe 2020	Rowe W.A., Lichtenstein G.R., *Inflammatory Bowel Disease Workup*, https://emedicine.medscape.com/article/179037-workup#c16 (data dostępu 27.01.2022 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rydzewska 2019	Rydzewska G., *Przestrzeganie zaleceń w chorobach przewlekłych na przykładzie leczenia mesalazyną w nieswoistych zapalnych chorobach jelit,* Zakażenia XXI wieku 2019, 2(1): 1-5
Rydzewska 2021	Rydzewska G., Szczepanek M., Bartnik W., *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17. (data dostępu: 27.01.2022 r)

Referencja	Opis bibliograficzny
Sandborn 2021	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., *Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis*, N Engl J Med 2021, 385(14):1280-1291
Sarlos 2014	Sarlos P., Kovesdi E., Magyari L. i in., *Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature*, World J Gastrointest Pathophysiol 2014, 5(3):304-21
Silverberg 2005	Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. i in., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*, Can J Gastroenterol 2005, 19 Suppl A:5A-36A
Swora 2012	Swora E., *Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit,* Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Katedra Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki, 2012
Szczeklik 2020	Szczeklik A., *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*, w: *Interna Szczeklika 2020*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Tatiya-Aphiradee 2018	Tatiya-Aphiradee N., Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K., *Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis*, J Basic Clin Physiol Pharmacol 2018, 30(1):1-10
Teigen 2019	Teigen L.M., Geng Z., Sadowsky M.J. i in., *Dietary Factors in Sulfur Metabolism and Pathogenesis of Ulcerative Colitis*, Nutrients 2019, 11(4):931
Ungaro 2017	Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B.,i in., *Ulcerative colitis*, Lancet 2017, 389(10080): 1756-1770
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Uździcki 2021	Uździcki A.W., Wawrzynowicz-Syczewska M., *Characteristic features of ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis*, Prz Gastroenterol 2021, 16(3): 184-187
Van Assche 2016	Van Assche G., Peyrin-Biroulet L., Sturm A. i in., *Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study*, Dig Liver Dis 2016, 48(6): 592-600
Yarlas 2018	Yarlas A., Rubin D.T., Panés J. i in., *Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-being: A Systematic Literature Review of the SF-36® Health Survey*, J Crohns Colitis 2018, 12(5):600-609
Zagórowicz 2022	Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P. i in., *Epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland 2009-2020: nationwide data*, Pol Arch Intern Med. 2022
WYTYCZNE KLINICZNE i REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACG 2019	American College of Gastroenterology, *ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults*, Am J Gastroenterol 2019; 114: 384-413
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. i in., *AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis*, Gastroenterology 2020, 158:1450-1461
AOTMiT RP 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”*, 2012

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT RP 2015a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 99/2015 z dnia 18 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”,* 2015
AOTMiT RP 2015b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 100/2015 z dnia 23 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”,* 2015
AOTMiT RP 2015c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 80/2015 z dnia 8 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”,* 2015
AOTMiT RP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 47/2017 z dnia 28 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”*, 2017
AOTMiT RP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 63/2019z dnia 2 sierpnia2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*, 2019
AOTMiT RP 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 78/2020 z dnia 30 października 2020 r. w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”,* 2020
AOTMiT RP 2020a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 93/2020 z dnia 15 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Stelara, ustekinumab, w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”,* 2020
AOTMiT RP 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 143/2021* Z *dnia 23 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*”, 2021
AOTMiT SRP 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymab) w ramach program lekowego “Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)*, 2012
AOTMiT SRP 2015a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia*, 2015
AOTMiT SRP 2015b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymab), kod EAN 5909991078881, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia*, 2015

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT SRP 2015c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, we wskazaniu: leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51),* 2015
AOTMiT SRP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) kod EAN: 5909991138202, w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”*, 2017
AOTMiT SRP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2019z dnia 30lipca2019roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”*
AOTMiT SPR 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”,* 2020
AOTMiT SRP 2020a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”,* 2020
ASCRS 2021	Holubar S.D., Lightner A.L., Poylin V., i in., *Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons,* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis. Dis Colon Rectum. 2021, 64(7): 783-804
AWMSG 2022	All Wales Medicines Strategy Group, *Ozanimod* https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ozanimod-zeposia1/ (data dostępu 27.01.2022)
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults*, Gut 2019, 68: s1-s106
ECCO 2022	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T. i in., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment*, J Crohns Colitis 2022, 16(1): 2-17
GRKK 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*, Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
GRKK 2015	Eder M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M. i in., *New pharmeceuticals in inflammatory bowel disease*, Prz Gastroenterol 2015, 10 (2): 57-60
HAS 2022	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *ozanimod ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule aZEPOSIA 0,92 mg, gélule,* 29 czerwca 2022 r.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, *Ozanimod for treating moderately to severely active ulcerative colitis [TA828]*, 5 października 2022 r.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, *Ulcerative colitis:management*, 2019
PBAC 2022	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *OZANIMOD,Capsule 920 micrograms,Pack containing 4 capsules 230 micrograms and 3 capsules 460 micrograms,Zeposia®,Celgene Pty Limited,* marzec 2022 r.
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium, *ozanimod 0.23mg, 0.46mg and 0.92mg hard capsules (Zeposia®)*, 9 września 2022 r.

Referencja	Opis bibliograficzny
SPTG 2020	Łodyga M., Eder P., Dobrowolska A., i in., *Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19*, 2020