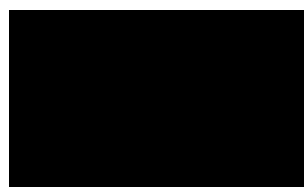




**JYSELECA® (FILGOTYNIB) W LECZENIU DOROSŁYCH  
PACJENÓW Z UMIARKOWANĄ DO CIĘŻKIEJ AKTYWNA  
POSTACIĄ WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, kwiecień 2022

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</b>		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 96 00-807 Warszawa</b>		
<b>Konflikt interesów</b>	<b>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</b>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. PROBLEM ZDROWOTNY – DEFINICJA I KLASYFIKACJA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO.....	13
2.1.1. OBRAZ KLINICZNY WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO.....	14
2.1.2. OCENA AKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO .....	15
2.1.3. POWIKŁANIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO.....	22
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO.....	24
2.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO .....	26
2.4. ROKOWANIE WE WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO.....	29
2.5. EPIDEMIOLOGIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO .....	30
2.5.1. EPIDEMIOLOGIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO W POLSCE .....	31
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO.....	32
2.7. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA.....	34
2.8. METODY LECZENIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO .....	36
2.8.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH.....	43
2.8.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO.....	44
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ) .....	46
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO .....	60
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	61
3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA FILGOTYNIBU.....	61
3.2. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ORAZ BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA FILGOTYNIBU .....	63
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	65
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.. ..	65
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	68
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO.....	70
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚĆ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	70
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	72
7. BIBLIOGRAFIA .....	75
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW .....	78
9. ANEKS .....	79
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	79
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	92

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>5-ASA</b>	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> ; kwas 5-aminosalicylowy
<b>6-MP</b>	6-merkaptopuryna
<b>ACG</b>	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
<b>AGA</b>	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologów
<b>AI</b>	ang. <i>Activity Index</i> ; skala aktywności
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ALP</b>	Fosfataza alkaliczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>BSG</b>	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> ; Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CAI</b>	ang. <i>Clinical Activity Index</i> ; skala aktywności klinicznej
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChLC</b>	Choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>CRP</b>	ang. <i>C-Reactive Protein</i> ; białko C-reaktywne
<b>DAI</b>	ang. <i>Disease Activity index</i> ; skala aktywności choroby
<b>DMARDs</b>	ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> ; Leki modyfikujące przebieg choroby
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ECCO</b>	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> ; Europejska Organizacja ds. Choroby Crohna oraz Zapalenia Okrężnicy
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>G-Ba</b>	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>GGT</b>	Gamma-glutamylotransferaza
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HR-QoL</b>	ang. <i>Health-related Quality of Life</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>IBD</b>	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i> ; Nieswoista choroba zapalna jelit
<b>IBDQ</b>	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> ; kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>Ig</b>	Immunoglobuliny
<b>IL</b>	Interleukina
<b>JAK</b>	ang. <i>Janus activated kinases</i> ; Kinazy janusowe
<b>MMX</b>	ang. <i>Multi-matrix system</i> ; technologia przedłużonego uwalniania leku
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; irländzka agencja oceny technologii medycznych
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NIHR</b>	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
<b>NK</b>	ang. <i>natural killers</i> ; grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoksyczności
<b>OB</b>	Odczyn Biernackiego
<b>pANCA</b>	ang. <i>Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i> ; przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PICO</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PUCAI</b>	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> ; pediatryczna skala oceny aktywności choroby
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>SCCAI</b>	ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i> ; prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Technologia (interwencja) wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TNF alfa</b>	ang. <i>Tumor necrosis factor alpha</i> ; czynniki martwicy nowotworu alfa

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>UCDAI</b>	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> ; skala aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita, inaczej skala Sutherlanda
<b>UCEIS</b>	ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i> ; endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>WGO</b>	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> ; Światowa organizacja gastroenterologiczna
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WZJG</b>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do stosowania filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [1].

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej lub umiarkowanej postaci WZJG. W związku z powyższym, wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie aktualnie funkcjonującego programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego B.55 [4].

### SCHEMAT PICO

Schemat **PICO** określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

**(P) populację docelową**, którą stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny,

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL),

**(C) komparator**, który stanowi: tofacytynib, wedolizumab, ustekinumab lub infliksymab, a także dodatkowo – placebo.

**(O) wyniki zdrowotne** z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*; UC) jest rozlanym i przewlekłym stanem zapalnym obejmującym błonę śluzową oraz powierzchowne warstwy błony podśluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, najczęściej lokalizującym się w odbytnicy i lewej okrężnicy (łącznie 80%) i prowadzącym w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń. WZJG należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. Udowodniono jednak istotny wpływ czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych na jego patogenezę [6], [9], [10].

Objawy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie są charakterystyczne i zależą od rozległości zmian zapalnych, aktywności procesu oraz obecności ogólnoustrojowych następstw i powikłań. U około 40–50% chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone jest do odbytnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego (*proctitis ulcerosa*), u dalszych 30–40% do odbytnicy i lewej części okrężnicy (*left-sided colitis*), a u około 20% chorych stan zapalny obejmuje całą okrężnicę (*pancolitis*) [10].

W przebiegu WZJG może dochodzić do szeregu powikłań jelitowych oraz pozajelitowych związanych z samym procesem zapalnym, jak i z działaniami niepożądanymi leków. Do odległych powikłań należy zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór jelita grubego [10], [11].

W diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie istnieje złoty standard. Jest to choroba, której rozpoznanie można ustalić po analizie wielu elementów, na które składają się obraz kliniczny oraz badania endoskopowe z pobraniem wycinków. Pomimo wykorzystania wielu nowoczesnych metod diagnostycznych ustalenie ostatecznego rozpoznania może stanowić problem nawet u 10% chorych [10], [11].

Początek choroby może być powolny lub nagły, a przebieg WZJG charakteryzują naprzemienne zaostżenia i remisje [33]. W większości przypadków choroba ma przebieg przewlekły z okresami remisji i ostrymi nawrotami. Dane z populacyjnych badań kohortowych wskazują, że większość chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego doświadcza łagodnie lub umiarkowanie nasilonego przebiegu choroby. W przybliżeniu u 15% chorych następuje agresywny przebieg WZJG, a 20% z nich wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego nasilenia objawów. W momencie diagnozy, u większości pacjentów (około 40%) stwierdza się lewostronne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W naturalnym przebiegu choroby dochodzi do stopniowej progresji i wzrostu rozległości zmian zapalnych, czego doświadcza 10-30% chorych. Nawet do 90% pacjentów doświadczy co najmniej jednego nawrotu po pierwszym rzucie choroby; skumulowane 10-letnie ryzyko nawrotu wynosi 70-80%, natomiast wczesny nawrót lub aktywna postać WZJG w czasie pierwszych 2 lat związane są z gorszym przebiegiem choroby w czasie kolejnych 5 lat [11], [15], [17].

Skumulowane 5- oraz 10-letnie ryzyko kolektomii (chirurgicznego usunięcia jelita grubego) wynosi odpowiednio 10 i 15% oraz ograniczone jest przede wszystkim do pacjentów z umiarkowaną lub ciężką, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. U pacjentów hospitalizowanych z ostrym rzutem i ciężkim przebiegiem choroby wskaźnik kolektomii wynosi 25-30% [15], [17].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego dotyczy głównie ludzi młodych, a szczyt zachorowania przypada między 20. a 40. rokiem życia, częściej mężczyzn niż kobiet [13], [33]. Choroba występuje niezależnie od rasy, niemniej częściej obserwowane jest u osób rasy białej zamieszkujących wysokorozwinięte kraje Europy, Ameryki Północnej oraz Australii. Najrzadziej WZJG występuje w Ameryce Południowej i Azji [13]. W Europie wskaźnik zapadalności na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi średnio 24,3 zachorowań na 100 000 mieszkańców, podczas gdy w krajach azjatyckich - 6,3/ 100 000 mieszkańców [33].

W Polsce brak jest precyzyjnych danych dotyczących epidemiologii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W publikacji z 2017 roku liczba chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego szacowana była na 35-50 000 [33]. W 2018 r. łączna liczba dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w Polsce wynosiła 66 135 osób [44] i nadal obserwuje się wzrost częstości zachorowań na WZJG.

Według danych NFZ w 2020 roku liczba chorych na WZJG wynosiła już 73 235, a surowy wskaźnik chorobowości – 191,4 na 100 000 mieszkańców. Chorobowość na WZJG była znacznie wyższa u mężczyzn niż u kobiet (201,4/100 000 vs 182,0/100 000), przy czym najwyższy wskaźnik obserwowano w grupie wiekowej 60-69 lat (275,0/ 100 000). W 2020 roku zarejestrowano 2 309 nowych przypadków WZJG, a surowy współczynnik zapadalności wynosił 6,0/ 100 000. Roczna zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest najwyższa u osób w wieku 20-29 lat i wynosi 16,4 przypadki na 100 000 mieszkańców Polski [61].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przyczyną nie tylko cierpienia fizycznego, ale także psychicznego, powodując bardzo znaczne pogorszenie jakości życia. Choroba ta, z uwagi na swój przewlekły charakter, upośledza codzienne funkcjonowanie, znacząco i wieloczynnikowo wpływa na wszystkie domeny życia ludzkiego, wymuszając na osobie chorej zmianę dotychczasowego stylu życia, dezorganizuje codzienny rytm dnia oraz utrudnia pełnienie ról społecznych. Z obserwacji wynika, że im bardziej zaawansowane WZJG oraz dłuższy czas trwania choroby, tym gorsze jest funkcjonowanie pacjentów. Choroba ta stanowi wyzwanie nie tylko dla osoby, którą dotyka, ale także dla jej rodziny [30], [33]. Na jakość życia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wpływa także rodzaj zastosowanego leczenia, który zwłaszcza w czasie leczenia chirurgicznego powoduje u pacjentów dodatkowy ból, osłabienie sfery fizycznej i zmęczenie [30].

Ponieważ wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przeważającej większości dotyczy ludzi młodych, biorąc pod uwagę jej przewlekłość, jest to poważny i szybko narastający problem zarówno medyczny, jak i ekonomiczny w skali całego kraju. Składają



się na to chorobowe koszty bezpośrednie (diagnostyka, leczenie), jak i pośrednie (absencja w pracy, zasiłki chorobowe, renty itp.) [33].

Ciężki i powikłany przebieg WZJG wiąże się z ryzykiem niepełnosprawności, co pociąga za sobą szereg konsekwencji, przede wszystkim w wymiarze indywidualnym, ale także odczuwalne skutki ogólnospołeczne. Poza bezpośrednią opieką na chorymi, istotne pozostają koszty związane z nieobecnością w pracy, jej utratą, problemami z zatrudnieniem oraz pobieranymi rentami pobieranymi przez chorych [33].

Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmuje farmakoterapię oraz leczenie chirurgiczne. Celem leczenia WZJG jest uzyskanie i podtrzymanie remisji tj. brak objawów chorobowych, ustąpienie zmian zapalnych i wygojenie błony śluzowej, bez stosowania GKS. Z praktycznego punktu widzenia istotna jest indywidualizacja terapii tj. dostosowanie formy i stopnia agresywności leczenia do pacjenta na podstawie oceny aktywności choroby z uwzględnieniem zarówno danych klinicznych (badanie podmiotowe i przedmiotowe), jak i obrazu endoskopowego [12].

Grupy leków stosowane w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmują: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), glikokortykosteroidy (GKS), leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

Mimo stosowania zaawansowanego leczenia, około 30% chorych doświadcza pierwotnego braku odpowiedzi na terapię, a 20-60% nie utrzymuje uzyskanej remisji objawów. Jednocześnie długotrwałe leczenie m.in. za pomocą GKS, poza ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, wiąże się z rozwojem steroidozależności lub steroidooporności.

W przypadku stosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF $\alpha$ , wedolizumabu czy ustekinumabu, relatywnie częsta jest utrata odpowiedzi na leczenie, m.in. z powodu wytworzenia przeciwciał. Co istotne, leki te podawane są w postaci infuzji dożylnych lub strzyknięć podskórnych, co wiąże się z dodatkowymi obciążeniami dla chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej. Konieczność częstych wizyt w szpitalu, dostępność odpowiedniego sprzętu i personelu, ból w trakcie podawania leku może prowadzić do dalszego pogorszenia jakości życia pacjentów, ale także do zaniechania leczenia. Progresa zmian zapalnych prowadzi niejednokrotnie do konieczności leczenia chirurgicznego tj. usunięcia jelita, co stanowi silne obciążenie psychiczne dla chorych, jak i może wiązać się z powikłaniami.

W Polsce, w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego ze środków publicznych finansowane są:

- w ramach listy A1. tj. leków dostępnych w aptece na receptę

- mesalazyna, sulfasalazyna i merkaptopuryna – we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- budesonid – we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,
- hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizon, prednizolon, azatiopryna, cyklosporyna – wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

- w ramach programu lekowego B.55 – Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

- infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab [4].

W ostatnich latach wachlarz terapii biologicznych, których finansowanie odbywa się w ramach programu lekowego B.55 stale się poszerza, a liczba pacjentów kwalifikowanych do takiego leczenia nieznacznie rośnie. Jednak niejednokrotnie bardzo restrykcyjne kryteria kwalifikacji lub dodatkowe ograniczenia możliwości leczenia w programie powodują, że pomimo refundacji kolejnych leków biologicznych, ich dostępność dla chorych jest nadal ograniczona [44].

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®; tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [2].

Filgotynib należy do selektywnych leków immunomodulujących będących inhibitorami kinaz janusowych (ang. *Janus activated kinases*; JAK). Kinazy janusowe to grupa wewnątrzkomórkowych enzymów biorących udział w przekazywaniu informacji z

receptorów dla cytokin i czynników wzrostu umiejscowionych w błonie komórkowej do wnętrza komórki, co ostatecznie prowadzi do aktywacji procesu zapalnego [29].

Filgotynib będący inhibitorem JAK drugiej generacji charakteryzuje się szybkim działaniem, co manifestuje się uzyskaniem już po 4 tygodniach stosowania klinicznie istotnie poprawy w zakresie nasilenia objawów, co z kolei implikuje poprawę jakości życia chorych. W przeciwieństwie do leków biologicznych (o charakterze przeciwciał monoklonalnych) filgotynib nie wykazuje immunogenności, nie indukuje wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciw lekowi, a jego skuteczność jest niezależna od stężenia leku w ustroju. Ponieważ WZJG dotyka głównie ludzi młodych, istotną przewagą filgotynibu jest możliwość doustnego stosowania, co nie tylko znamienne wpływa na polepszenie jakości życia, ale może także redukować bezpośrednie koszty leczenia, i co ważne – znacznie ograniczyć wizyty ambulatoryjne, jak i hospitalizacje chorego [60].

Filgotynib może być stosowany zarówno u chorych, którzy nie stosowali wcześniej terapii biologicznej, jak i u pacjentów otrzymujących uprzednio leki biologiczne, a także w przypadku steroidooporności i steroidozależności i braku odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. Filgotynib może także stanowić istotną alternatywę dla tofacytynibu, szczególnie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz ryzykiem infekcji [60].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania filgotynibu oceniano w ramach randomizowanego kontrolowanego placebo, podwójnie zamaskowanego badania łączonego fazy IIb/III o akronimie SELECTION, z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapaleniem jelita grubego [27].

Uwzględniając praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednimi komparatorami dla filgotynibu będą preparaty rekomendowane i finansowane ze środków publicznych, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj. infliksymab, tofacytynib, wedolizumab oraz ustekinumab, które z największym prawdopodobieństwem będą zastępowane przez filgotynib. Ze względu na mechanizm działania, ale także drogę podania, podstawowym komparatorem dla filgotynibu wydaje się być tofacytynib. Dodatkowo, dodatkowym komparatorem dla filgotynibu może być także placebo, w celu poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, a także umożliwienia wykonania porównania pośredniego względem aktywnych komparatorów.

Aktualnie (styczeń 2022 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie wydała żadnych opinii ani rekomendacji odnośnie do stosowania i finansowania filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Do tej pory (kwiecień 2022 r.) żadna z ww. agencji oceny technologii medycznych, z wyjątkiem irlandzkiej NCPE oraz NICE nie wydała opinii dotyczących finansowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

Stan ten najprawdopodobniej wynika z niedawnej rejestracji produktu leczniczego Jyseleco® w analizowanym wskazaniu.

NICE zalecił stosowanie Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu osób dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC), gdy inne metody leczenia nie były skuteczne; lek będzie więc dostępny dla kwalifikujących się pacjentów w Anglii, Walii i Irlandii Północnej w ramach NHS [37]. Dowody z badań klinicznych pokazują, że filgotynib jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących filgotynib z terapiami oferowanymi po leczeniu konwencjonalnym, pośrednie porównanie sugerują jednak, że filgotynib jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak większość leków stosowanych alternatywnie w tym wskazaniu: inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF) alfa (adalimumab, golimumab lub infliksymab), tofacytynib, ustekinumab lub wedolizumab [62].

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do stosowania filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu.

W Analizie Problemu Decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Jyseleca®, filgotynib w formie tabletek powlekanych) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej (filgotynib) i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących filgotynibu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), dla ocenianej technologii lekowej (filgotynib; produkt leczniczy Jyseleca®) stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [1].

Populacja analizowana w niniejszym wniosku jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym filgotynibu opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jyseleca® [2].

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [1].

**Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanego Programu lekowego oraz kryteria zakończenia udziału w programie [1].**

<b>Kryteria włączenia</b>
Do leczenia filgotynibem lub infliksymbem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem mogą zostać włączeni pacjenci spełniający łącznie kryteria wskazane w punktach 1 i 2. <ol style="list-style-type: none"><li>1) Wiek od 6 roku życia w przypadku infliksymbu albo wiek od 18 roku życia w przypadku filgotynibu lub wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu.</li><li>2) Pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt; 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:<ol style="list-style-type: none"><li>a) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li><li>b) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li><li>c) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li><li>d) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li></ol></li><li>3) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia filgotynibem lub infliksymbem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem, a ich dotychczasowe leczenie filgotynibem lub infliksymbem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:<ol style="list-style-type: none"><li>a) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</li><li>b) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,</li><li>c) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie.</li></ol></li><li>4) Dopuszcza się zamianę leków filgotynib lub infliksymb albo wedolizumab albo tofacytynib albo ustekinumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. - nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</li></ol>
<b>Dawkowanie i kreślenie czasu leczenia w programie</b>
Filgotynib <ol style="list-style-type: none"><li>a) terapia indukcyjna: 10 tygodni. W przypadku pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego.</li><li>b) leczenie podtrzymujące filgotynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 22 tygodnia od rozpoczęcia terapii w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI. W przypadku kontynuacji leczenia po 22 tygodniu, ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzana co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI.</li></ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>
Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-2. <ol style="list-style-type: none"><li>1) Stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;</li><li>2) Wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia.</li></ol>
<b>Schemat dawkowania leków w programie</b>
Dawkowanie filgotynibu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji. Zalecana dawka dzienna powinna wynosić 200mg na dobę.

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej lub umiarkowanej postaci WZJG. W związku z powyższym, wnioskowany program lekowy stanowi

rozszerzenie aktualnie funkcjonującego programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego B.55.

## 2.1. PROBLEM ZDROWOTNY – DEFINICJA I KLASYFIKACJA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*; UC) jest rozlanym, przewlekłym i nieswoistym stanem zapalnym (ang. *inflammatory bowel disease*; IBD) obejmującym błonę śluzową oraz powierzchowne warstwy błony podśluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, najczęściej lokalizującym się w odbytnicy i lewej okrężnicy (łącznie 80%) i prowadzącym w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego przebiega najczęściej w postaci ostrych rzutów i remisji i należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii [6], [10].

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego określone jest kodem K51, który znajduje się w podgrupie niezakaźnych zapaleń jelit i zapaleń jelita grubego (K50-K52) [3].

**Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [3].**

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

Zmiany jelitowe mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy nawet dalszy odcinek jelita krętego.

W zależności od rozległości zmian zapalnych wyróżnia się 3 postacie kliniczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:

- zapalenie odbytnicy (nieprzechodzące na okrężnicę esowatą; E1 według klasyfikacji montrealskiej),
- postać dystalną lewostronną (zmiany ograniczone są do dalszego odcinka jelita grubego, sięgają od odbytnicy do okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy; możliwe leczenie miejscowe; E2 według klasyfikacji montrealskiej),
- postać rozległą z zajęciem całego jelita grubego (zajęcie odbytnicy oraz okrężnicy proksymalnie do zagięcia śledzionowego; konieczne leczenie systemowe; E3 według klasyfikacji montrealskiej) [6], [11].

**Tabela 3. Zasięg zmian zapalnych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego według klasyfikacji montrealskiej [8], [10].**

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

U około 40–50% chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego ograniczone jest do odbytnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego (*proctitis ulcerosa*), u dalszych 30–40% do odbytnicy i lewej części okrężnicy (*left-sided colitis*), a u około 20% chorych stan zapalny obejmuje całą okrężnicę (*pancolitis*) [10].

### **2.1.1. OBRAZ KLINICZNY WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

Objawy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie są charakterystyczne i zależą od rozległości zmian zapalnych, aktywności procesu oraz obecności ogólnoustrojowych następstw i powikłań. Początek choroby może być powolny lub nagły, a przebieg WZJG charakteryzują naprzemienne zaostrzenia i remisje [33].

Najbardziej charakterystycznym objawem aktywnej postaci WZJG jest biegunka z domieszką, lub dużą ilością krwi i śluzu w stolcu. W ciężkim rzucie liczba wypróżnień może wahać się od kilku do kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu w ciągu doby. Występują bóle okolicy podbrzusza, połączone z nagłym parciem i niepowstrzymaną koniecznością oddania stolca. W ciężkich zaostrzeniach (rzutach) obserwuje się gorączkę i stany podgorączkowe, tachykardię, pogorszenie wydolności fizycznej, obrzęki, utratę masy ciała. Nasiloną krwista biegunka, z licznymi wypróżnieniami w ciągu doby prowadzić może do odwodnienia, niedokrwistości, zaburzeń elektrolitowych. W zaostrzeniach lekkich objawy są zwykle umiarkowane, liczba stolców nie przekracza 3-4, a domieszka krwi niewielka, lub nawet makroskopowo niewidoczna.

U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy (*proctitis ulcerosa*) rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie; jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie, ale często obserwuje się także ból i dyskomfort okolicy odbytu oraz osłabienie. W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy objawy są zwykle uogólnione [6], [10], [33].

Stosunkowo rzadko obserwuje się ciągłe utrzymywanie się objawów, bez wyraźnie zaznaczonych okresów remisji [33].



## 2.1.2. OCENA AKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

W celu oceny aktywności klinicznej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów.

Do najczęściej stosowanych zalicza się:

- skalę Mayo (nazywaną także skalą Schroedera lub skalą aktywności choroby DAI [ang. *Disease Activity Index*]),
- skalę Truelove'a i Wittsa,
- skalę Seo'a (ang. *Activity Index; AI*),
- skalę Rachmilewicza (skalę aktywności klinicznej CAI [ang. *Clinical Activity Index*]),
- skalę Sutherlanda (skalę aktywności choroby UDAI [ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*]),
- skalę aktywności choroby SCCAI (ang. *Simple Clinical Colitis Activity Index*),
- skalę aktywności choroby według Powella-Tucka,
- pediatryczną skalę aktywności choroby PUCAI (ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity*),
- endoskopową skalę nasilenia choroby UCEIS (ang. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*),
- indeks Geboes'a [7], [8], [57].

Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinna się opierać zarówno na kryteriach klinicznych, jak i endoskopowych. Spośród wielu proponowanych klasyfikacji i skal **zmodyfikowana skala Mayo** uwzględnia oba wymienione powyżej elementy i jest powszechnie używana do oceny aktywności choroby [11].

W obrębie skali Mayo oceniane są cztery domeny opisujące liczbę wypróżnień, obecność krwawienia z jelita grubego, endoskopowy obraz jelita oraz wynik badania lekarskiego i oceny stanu chorego przez lekarza. Każdy parametr można ocenić w skali 0-3, gdzie wyższym wartościom przypisana jest bardziej aktywna postać choroby. Dodatkowo podczas oceny przez lekarza prowadzącego uwzględnia się ocenę samopoczucia chorego, jednak nie wpływa ona na zdefiniowaną 12 stopniową skalę punktacji [8], [10].

**Tabela 4. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według zmodyfikowanej skali Mayo (ang. *Disease Activity Index; DAI*) [10], [11], [14], [15], [57].**

Kryterium	Punktacja			
	0	1	2	3
<b>Liczba wypróżnień</b>	prawidłowa	1–2/dobę powyżej normy dla danego chorego	2–4/dobę powyżej normy dla danego chorego	≥5/dobę powyżej normy dla danego chorego
<b>Krwawienie z jelita grubego</b>	brak	śląd krwi w mniej niż połowie wypróżnień	krwawienie w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie z krwią
<b>Endoskopowy obraz jelita</b>	prawidłowy	niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	zniesienie siatki naczyniowej, nadżerki, krwotoczność	krwotoczność spontaniczna, owrzodzenia

Kryterium	Punktacja			
	0	1	2	3
			kontaktowa	
<b>Badanie lekarskie i ocena stanu chorego*</b>	stan prawidłowy	przebieg łagodny	przebieg średnio ciężki	przebieg ciężki
<b>Interpretacja</b>	<b>0 pkt – remisja,                      1-4 pkt – postać łagodna,                      5–8 pkt – postać średnio ciężka,                      9-12 pkt – ciężki rzut</b>			

0 - Prawidłowa (bez objawów zapalenia, pacjent czuje się dobrze, a ocena z giętkiej prokto-sigmoidoskopii wynosi 0) (częstotliwość wypróżnień = 0, krwawienie z odbytu = 0, ocena funkcjonalności pacjenta = 0),

1 - Łagodna choroba (łagodne objawy; - proktoskopowa ocena była z niewielkimi odchyleniami) (podpunkt powinien być w większości punktowany 1: częstotliwość wypróżnień = 0 lub 1; krwawienie z odbytu = 0 lub 1; ocena aktywności pacjenta = 0 lub 1; ocena sigmoidoskopowa = 0 lub 1),

2 - Umiarkowana choroba (bardziej poważne odchylenia i prokto-sigmoidoskopowa ocena i punktacja objawów od 1 do 2) (podpunkt powinien być w większości punktowany 2: częstotliwość wypróżnień = 1 lub 2; krwawienie z odbytu = 1 lub 2; ocena aktywności pacjenta = 1 lub 2; ocena sigmoidoskopowa = 1 lub 2),

3 - Silna aktywność choroby (prokto-sigmoidoskopowa ocena i punktacja objawów od 2 do 3 i pacjent prawdopodobnie potrzebuje steroidoterapii i prawdopodobnie hospitalizacji) (podpunkt powinien być w większości punktowany 3: częstotliwość wypróżnień = 2 lub 3; krwawienie z odbytu = 2 lub 3; ocena aktywności pacjenta = 2 lub 3; ocena sigmoidoskopowa = 2 lub 3),

\*Ogólna ocena lekarza bierze pod uwagę trzy inne kryteria: dzienne zapisy bólu brzucha pacjenta, ogólny stan samopoczucia oraz inne obserwacje, jak również zmiany fizyczne i stan wyników pacjenta.

Samooceńca funkcjonowania (aktywności życiowej) pacjenta (ta zmienna nie jest częścią podliczanej 12 punktowej skali, ale jest brana pod uwagę jako ogólna ocena samopoczucia podczas ogólnej oceny lekarza: 0 - ogólnie dobra; 1 - nieco poniżej normy; 2 - słaba; 3 - fatalna).

W Polsce skala Mayo jest najczęściej stosowana do określenia aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita, także podczas kwalifikacji chorych do programu lekowego B.55. (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*).

Z klinicznego punktu widzenia bardzo istotna jest ocena ciężkości rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ponieważ implikuje dalsze postępowanie.

W **skali Truelove'a i Wittsa** wyróżnia się rzuty wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu:

- **lekkim:** <4 wypróżnienia z domieszką krwi na dobę, temperatura ciała <37,5°C, tętno <90/min, stężenie hemoglobiny >11,5 g/dl, OB <20 mm po 1 h, CRP w granicach normy (S1 według klasyfikacji montrealskiej),
- **umiarkowanym:** ≥4 wypróżnienia z krwią na dobę, temperatura ciała ≤37,8°C, tętno ≤90/min, stężenie hemoglobiny ≥10,5 g/dl, OB ≤30 mm/h, stężenie CRP ≤30 mg/l (S2 według klasyfikacji montrealskiej),
- **ciężkim:** ≥6 wypróżnień z domieszką krwi na dobę oraz ≥1 z następujących: gorączka >37,8°C, częstotliwość rytmu serca >90/min, stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl, OB >30 mm po pierwszej godzinie, CRP >30 mg/l (występuje u chorych z zajęciem większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy lub całej okrężnicy; S3 według klasyfikacji montrealskiej) [6], [7], [8].

Powyższa definicja ciężkiego rzutu WZJG jest tożsama z kryteriami ciężkiego rzutu choroby określonymi przez *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* [11].



Remisja kliniczna w skali Truelove'a i Wittsa definiowana jest jako: 1 lub 2 stolce na dzień bez domieszki krwi, brak gorączki, brak tachykardii, poziom hemoglobiny w normie lub „powracający w kierunku normy”, wartość OB w normie lub „powracająca w kierunku normy”, a także wzrost masy ciała. Remisję choroby stwierdza się po spełnieniu wszystkich wymienionych kryteriów [8], [57].

**Tabela 5. Ocena ciężkości rzutu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego według Truelove'a i Wittsa [7], [10].**

Ocena ciężkości rzutu		
Ciężkość rzutu	Nazwa	Opis objawów
<b>S0</b>	Remisja kliniczna	Brak objawów
<b>S1</b>	Łagodny rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Stolce: ≤ 4/dobę (z krwią lub bez krwi), bez objawów ogólnych, prawidłowe OB
<b>S2</b>	Umiarkowany rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Stolce: ≥ 4/dobę, miernie nasilone objawy ogólne
<b>S3</b>	Ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Stolce: ≥ 6/dobę (krwiste), tętno >90/min, temperatura ≥37,5°C, Hb <10,5 g%, OB ≥30 mm/godz.

CRP – białko C-reaktywne; Hb – hemoglobina; OB – odczyn Biernackiego.

Skala Truelove'a i Wittsa nie jest ilościowa, czyli nie generuje punktacji aktywności choroby [8], [57].

**Skala aktywności Seo'a** (ang. *activity index; AI*) została opracowana na podstawie wieloczynnikowej analizy w celu określenia wzoru, który najlepiej potrafiłby przewidzieć klasyfikację nasilenia choroby według Truelove'a i Wittsa jako łagodną, umiarkowaną lub ciężką dla każdego pacjenta. W ww. skali definiuje się: obecność krwi w stolcu, ilość wypróżnień na dzień, wartość OB, stężenie hemoglobiny i stężenie albuminy w surowicy krwi.

Skala aktywności (AI) jest obliczana w następujący sposób:

$$\mathbf{AI = 60 \times \text{krew w stolcu} + 13 \times \text{ilość wypróżnień} + 0,5 \times \text{OB} - 4 \times \text{hemoglobina} - 15 \times \text{albumina} + 200}$$

Punktacja obejmuje zakres od 50 do 250 punktów. Punktacja skali aktywności <150 punktów, 150-200 punktów, oraz >200 punktów koresponduje odpowiednio z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką aktywnością choroby zgodnie z oceną Truelove'a i Wittsa.

W późniejszych badaniach u chorych na WZJG, skala aktywności <180 punktów po 2 tygodniach podawania dożylnych glikokortykosteroidów przewidywała remisję, a punktacja w skali aktywności >200 przewidywała kolektomię [57].

**Tabela 6. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali Seo'a [57].**

Zmienna	Punktacja	
<b>Krew w stolcu</b>		x 60
Śladowa ilość lub brak	0	
Obecna	1	
<b>Ilość wypróżnień / dzień</b>		x 13

≤4	1	
4-7	2	
≥8	3	
<b>OB (mm/h)</b>		x 0,5
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>		x-4
<b>Albumina (g/dl)</b>		x-15
<b>Stała</b>		200

Końcowa punktacja jest sumą wyników z prawej kolumny.

**Skala oceny aktywności choroby CAI** (ang. *Clinical Activity Index*) opracowana przez **Rachmilewicz** i wsp. obejmuje ocenę siedmiu zmiennych: liczby wypróżnień, obecności krwi w stolcu, całkowitą ocenę stanu i objawów chorego przez badającego, występowanie bólów brzucha, podwyższonej temperatury, objawów pozajelitowych i ocenę wyników badań laboratoryjnych. Wynik całkowity dla tej skali mieści się w zakresie od 0 do 29 punktów, przy czym wyższe wartości wskazują na cięższy przebieg choroby, za poziom remisji przyjmuje się wynik ≤4 punktów [7], [8].

**Tabela 7. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali Rachmilewicz (ang. *Clinical Activity Index; CAI*) [7], [8].**

Kryterium	Punktacja				
	0	1	2	3	4
<b>Liczba wypróżnień w tygodniu</b>	<18	18-35	36-60	>60	-
<b>Krew w stolcu</b>	brak	-	mała ilość (<30% krwistych stolców)	-	mała ilość (<30% krwistych stolców)
<b>Całkowita ocena stanu i objawów chorego przez lekarza</b>	dobry	średni	zły	bardzo zły	-
<b>Ból brzucha</b>	brak	łagodny	umiarkowany	ostry	-
<b>Podwyższona temperatura z powodu zapalenia okrężnicy</b>	37-38°C	-	-	>38°C	-
<b>Objawy pozajelitowe</b>	-	-	-	zapalenie tęczówki, rumień guzowaty, zapalenie stawów	-
<b>Badania laboratoryjne</b>	-	OB >50 w pierwszej godzinie	OB >100 w pierwszej godzinie	-	Hb <100 g/l

Hb – hemoglobina; OB - odczyn Biernackiego

**Skala oceny aktywności choroby UCDAI** [ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*] zwaną skalą **Sutherlanda**, podobnie jak skala Mayo obejmuje analizę czterech parametrów klinicznych: częstotliwość wypróżnień, obecność krwi w stolcu, obraz błony śluzowej jelita grubego oraz ocenę kliniczną stanu chorego przez lekarza. Każdy z parametrów należy ocenić w zakresie od 0 do 3 punktów, przy czym wyższej punktacji odpowiada większy stopień nasilenia zmian, a wynik całkowity mieści się w granicach 0-12. Poprawa kliniczna została zdefiniowana przez autorów skali jako zmniejszenie wyniku

całkowitego o  $\geq 3$  punkty; przyjmuje się, że zmniejszenie wyniku o 2,5 punktu jest skorelowane z remisją choroby według oceny chorego [8].

**Tabela 8. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali Sutherlanda (ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index; UCDAI*) [8].**

Kryterium	Punktacja			
	0	1	2	3
<b>Liczba wypróżnień</b>	normalna	1-2 wypróżnienia/dzień > normy dla danego chorego	2-3 wypróżnienia/dzień > normy dla danego chorego	>4 wypróżnienia/dzień > normy dla danego chorego
<b>Krwawienie z jelita grubego</b>	nie występują	ślady krwi	wyraźna krew	w większości krew
<b>Śluzówka</b>	prawidłowa	łagodnie krucha	umiarkowanie krucha	wysięk zapalny, samoistne krwawienie
<b>Ocena aktywności choroby przez lekarza</b>	prawidłowa	łagodna	umiarkowana	silna

Do oceny aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego służy także **skala SCCAI** (ang. *Simple Clinical Colitis Activity Index*), której zakres wynosi od 0 do 19 punktów [8].

**Tabela 9. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali SCCAI (ang. *Simple Clinical Colitis Activity Index*) [8], [14].**

Kryterium	Punktacja				
	0	1	2	3	4
<b>Częstość wypróżnień w trakcie dnia</b>	1-3	4-6	7-9	>9	-
<b>Częstość wypróżnień w nocy</b>	-	1-3	4-6	-	-
<b>Pilność wypróżnienia</b>	-	potrzeba szybkiego wypróżnienia	potrzeba natychmiastowego wypróżnienia	nietrzymanie stolca	-
<b>Krew w stolcu</b>	-	śladowa ilość	obserwowana sporadycznie	przeważnie widoczna	-
<b>Ogólne samopoczucie</b>	bardzo dobre	niedobrze	złe	bardzo złe	okropne
<b>Zapalenie stawów, piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty, zapalenie błony naczyniowej oka</b>	-	1 punkt za każdą z manifestacji choroby	-	-	-

Innym narzędziem stosowanym do oceny aktywności choroby jest skala opracowana przez **Powella-Tucka**, zwana także **skalą św. Marka**. W skali tej ocenie podlega 10 czynników, w tym objawy kliniczne, markery biochemiczne oraz wygląd błony śluzowej jelita w kolonoskopii [7].

Punktacja wynosi od 0 do 20 punktów. Dodane do tej skali zostały zmiany endoskopowe, a dokładniej prosta ocena zmian obserwowanych w sigmoidoskopii (0-2 punktów), podwyższając całkowitą punktację skali do 22 punktów. Wygląd śluzówki w sigmoidoskopii jest zmienną dowolną tej skali, może ale nie

musi być uwzględniany. Remisja została zdefiniowana podczas badania jako 0, a poprawa jako obniżenie punktacji  $\geq 2$  punkty [57].

**Tabela 10. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według Powella-Tucka [7].**

Kryterium	Punktacja			
	0	1	2	3
<b>Częstotliwość wypróżnień w ciągu doby</b>	<3	3-6	>6	-
<b>Konsystencja stolca</b>	uformowany	średnio uformowany	płynny	-
<b>Ból brzucha</b>	brak	pojawiający się w związku z wypróżnieniami	przewlekły	-
<b>Anoreksja</b>	brak	obecna	-	-
<b>Nudności i wymioty</b>	brak	obecne	-	-
<b>Samopoczucie</b>	prawidłowe	osłabione, ale zdolny do aktywnego życia	ograniczona aktywność	niezdolny do pracy
<b>Krwawienie</b>	brak oznak	śladowa ilość	większa ilość	-
<b>Wrażliwość brzuszna</b>	brak	łagodna	wyraźna	reakcja otrzewnowa
<b>Objawy pozajelitowe</b>	brak	łagodne w 1 miejscu	zaznaczone, silne lub łagodne w $\geq 2$ miejscach	obejmujące wiele układów
<b>Temperatura</b>	< 37,1°C	37,1-38°C	> 38°C	-
<b>Wygląd w kolonoskopii</b>	zmiany niekrwotoczne	krwawienie kontaktowe, ale bez samoistnego krwawienia	krwawienie samoistne	-

Do oceny nasilenia choroby u dzieci służy **pediatryczny współczynnik aktywności** wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci (ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; PUCAI*). Jest to nieinwazyjna skala opierająca się na objawach, takich jak: ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, liczba i konsystencja stolców, stolce oddawane w nocy (jakikolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia) oraz poziom aktywności pacjenta. Suma punktów >65 świadczy o ciężkim rzucie WZJG, aktywność choroby w zakresie 35-64 punktów - o umiarkowanym rzucie, a 10-34 punktów wskazuje na łagodny rzut WZJG. Mniej niż 10 punktów oznacza nieaktywną postać choroby [58].

W **endoskopowej skali UCEIS** (ang. *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) ocenie podlegają trzy najistotniejsze i najbardziej charakterystyczne elementy w WZJG: siatka nacyniowa, krwawienie, nadżerki i owrzodzenia.

Każdy deskryptor ma precyzyjną definicję, która wyjaśnia 90% rozbieżności w ogólnej ocenie endoskopowego nasilenia zmian.

**Tabela 11. Endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali UCEIS [7].**

Punktacja		
<b>Siatka nacyniowa</b>	1 – prawidłowa	Prawidłowy rysunek nacyniowy z dobrze widocznym rozgałęzieniem się naczyń włosowatych lub pstrym zatarciem marginesów naczyń włosowatych
	2 – miejscowo zatarta	Pstre zatarcie siatki nacyniowej
	3 – całkiem zatarta	Całkowite zatarcie siatki nacyniowej
<b>Krwawienie</b>	1 – brak	Krew nie obserwowana
	2 – błony śluzowej	Drobne punktowe lub drobne pasma skrzepniętej krwi na powierzchni błony śluzowej, które mogą być splukane
	3 – łagodne w świetle	Niewielka ilość świeżej krwi w świetle
	4 – umiarkowane lub ciężkie w świetle	Oczywista obecność krwi w świetle lub widoczne broczenie z błony śluzowej po splukaniu krwi w świetle lub widoczne broczenie z krwawiącej błony śluzowej
<b>Nadżerki i owrzodzenia</b>	1 – brak	Prawidłowa błona śluzowa
	2 – nadżerki	Drobne, <5 mm ubytki błony śluzowej, białego lub żółtego koloru, z płaskim brzegiem
	3 – powierzchniowe owrzodzenia	Duże, >5 mm ubytki błony śluzowej – powierzchniowe owrzodzenia pokryte włóknikiem
	4 – głębokie owrzodzenia	Głębokie ubytki błony śluzowej z podniesionym brzegiem

Do klasyfikacji histologicznej WZJG według stopnia nasilenia stosowana jest m.in. **skala Geboes'a**, która składa się z 6 parametrów klasyfikacji: 0 - zmian strukturalnych (architektonicznych), 1 - przewlekłego nacieku zapalnego, 2 - eozynofili (2A) i neutrofilii (2B) w blaszce właściwej, 3 - neutrofilii w nabłonku, 4 - zniszczenie krypt, 5 - nadżerek lub owrzodzeń [57].

**Tabela 12. Indeks histologicznej oceny nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według Geboes'a [57].**

Stopień 0	Strukturalne (architektoniczne) zmiany
<b>0.0</b>	Bez odchyień
<b>0.1</b>	Łagodne odchylenia
<b>0.2</b>	Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
<b>0.3</b>	Poważne rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
Stopień 1	Przewlekły naciek zapalny
<b>1.0</b>	0 Brak nacieku
<b>1.1</b>	Łagodny ale niedwuznaczny naciek
<b>1.2</b>	Umiarkowany naciek
<b>1.3</b>	Wyraźny naciek
Stopień 2	Neutrofile i eozynofile w blaszce właściwej
<b>2A Eozynofile</b>	
<b>2A.0</b>	Brak zwiększonej ilości
<b>2A.1</b>	Łagodny ale niedwuznaczny zwiększenie
<b>2A.2</b>	Umiarkowane zwiększenie
<b>2A.3</b>	Wyraźne zwiększenie
<b>2B Neutrofile</b>	
<b>2B.0</b>	Brak zwiększonej ilości
<b>2B.1</b>	Łagodny ale niedwuznaczny zwiększenie
<b>2B.2</b>	Umiarkowane zwiększenie
<b>2B.3</b>	Wyraźne zwiększenie
Stopień 3	Neutrofile w nabłonku
<b>3.0</b>	<b>3.0</b> Brak

<b>3.1</b>	<5% krypt jelitowych zajętych
<b>3.2</b>	<50% krypt jelitowych zajętych
<b>3.3</b>	>50% krypt jelitowych zajętych
<b>Stopień 4</b>	<b>Zniszczenie krypt</b>
<b>4.0</b>	Brak
<b>4.1</b>	Prawdopodobne – miejscowe zwiększenie neutrofilii w częściach krypt
<b>4.2</b>	Prawdopodobne – wyraźne osłabienie
<b>4.3</b>	Niedwuznaczne zniszczenie krypt jelitowych
<b>Stopień 5</b>	<b>Nadżerki lub owrzodzenia</b>
<b>5.0</b>	Bez nadżerki, owrzodzenia, lub ziarniny
<b>5.1</b>	Gojący się nabłonek + przylegający stan zapalny
<b>5.2</b>	Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta
<b>5.3</b>	Niedwuznaczna nadżerka
<b>5.4</b>	Owrzodzenie lub ziarnina

### 2.1.3. POWIKŁANIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

W przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego może dochodzić do szeregu powikłań jelitowych oraz pozajelitowych związanych z samym procesem zapalnym, jak i z działaniami niepożądanymi leków. Do odległych powikłań należy zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór jelita grubego [11].

Powikłania jelitowe występujące w przebiegu WZJG zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Powikłania jelitowe w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [6], [33].**

Powikłanie	Opis
<b>Polipowatość zapalna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęstsze miejscowe powikłanie WZJG, będące wyrazem ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej,</li> <li>• może powstać już w czasie pierwszego rzutu choroby,</li> <li>• występuje u około 13% chorych</li> </ul>
<b>Ostre rozdęcie okrężnicy (<i>megacolon toxicum</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potencjalnie śmiertelne powikłanie choroby w trakcie ciężkiego (często pierwszego) rzutu WZJG z zajęciem całej lub prawie całej okrężnicy,</li> <li>• objawy kliniczne: ciężki stan ogólny, ból i wzdęcie brzucha, wysoka gorączka, tachykardia, wzmożone napięcie i bolesność uciskowa powłok brzusznych, ściszenie lub zanik szmerów perystaltycznych,</li> <li>• jeden z tzw. naglących stanów w gastroenterologii; wymaga ścisłego nadzoru przez <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół lekarzy gastroenterologów i chirurgów,</li> <li>• występuje u około 3% chorych</li> </ul> </li> </ul>
<b>Rak jelita grubego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznawany po 10 latach u 2% chorych, a po 20 latach – u 8%,</li> <li>• przy całkowitym zajęciu jelita ryzyko powstania raka po 10-20 latach jest od kilku do ponad 20 razy większe niż w ogólnej populacji,</li> <li>• przy lewostronnej lokalizacji zmian (do zagięcia śledzionowego) ryzyko to jest nieco mniejsze, ale wciąż wynosi 6-8 razy więcej niż w populacji ogólnej,</li> <li>• rak okrężnicy w przebiegu WZJG jest powodem jednej trzeciej zgonów w tej chorobie,</li> <li>• czynniki predysponujące: czas trwania WZJG &gt;8 lat (głównie), zachorowanie w młodym wieku, rozległe zajęcie jelita, obecność polipów rzekomych oraz aktywne zapalenie w obrazie endoskopowym i mikroskopowym, rak jelita grubego w wywiadzie rodzinnym, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych</li> </ul>
<b>Perforacja okrężnicy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wymaga leczenia operacyjnego (kolektomia) w trybie nagłym,</li> <li>• rokowanie jest bardzo poważne, a śmiertelność operacyjna wysoka,</li> <li>• perforacja okrężnicy jest przyczyną około 30% zgonów z powodu WZJG,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>występuje u około 2% chorych</li> </ul>
<b>Masywny krwotok z jelita grubego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>występuje u około 1% chorych najczęściej w ciężkich rzutach,</li> <li>jest on znacznie gorzej znoszony u chorych, wycieńczonych chorobą, z już istniejącymi dużymi niedoborami,</li> <li>w większości przypadków wystarcza leczenie zachowawcze, w tym transfuzje krwi, niekiedy pomocne są metody radiologii zabiegowej, niewielki odsetek wymaga nagłej kolektomii</li> </ul>
<b>Inne powikłania jelitowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zwięźnienie jelita (u około 9%),             <ul style="list-style-type: none"> <li>przetoki (u około 4%),</li> <li>ropnie (u około 3%),</li> </ul> </li> <li>szczeliny odbytu (u około 2% chorych)</li> </ul>

Manifestacje pozajelitowe nieswoistych zapaleń jelit, w tym WZJG obejmują:

- rumień guzowaty; jeden z najczęstszych objawów pozajelitowych, który może dotyczyć nawet 40% chorych,
- artropatie; wyróżnia się dwie grupy artropatii występujących w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit:
  - obwodowe:
    - artropatia obwodowa typu 1 (u 4–23% chorych), która dotyczy najczęściej jednego, rzadziej kilku dużych stawów obwodowych, zmiany chorobowe są asymetryczne, mają ostry początek i korelują z aktywnością choroby,
    - artropatia obwodowa typu 2, która występuje rzadziej i dotyczy głównie wielu małych stawów (> 5) dłoni i stop, nie zależy od aktywności WZJG,
  - osiowe (tzw. spondyloartropatie), które cechują się zapaleniem stawów szkieletu osiowego, tj. stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa, co najczęściej objawia się bólem odcinka krzyżowego kręgosłupa oraz sztywnością poranną,
- zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- zgorzelinowe zapalenie skóry czyli piodermia zgorzelinowa; rzadkie, lecz poważne powikłanie, występujące u około 1–2% chorych,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; przewlekła, postępująca, cholestatyczna choroba wątroby o niejasnej etiologii, cechująca się zapaleniem i włóknieniem wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych i ostatecznie prowadząca do schyłkowej niewydolności wątroby. Występuje u około 2,5–7,5% chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit,
- choroby oczu: zapalenie nadtwardówki, zapalenie twardówki oraz zapalenie błony naczyniowej (zwłaszcza jej części przedniej tj. tęczęwki, rzadziej – siatkówki). Przebieg zapalenia nadtwardówki zwykle koreluje z aktywnością WZJG [10].

Niektóre manifestacje pozajelitowe występują głównie podczas rzutów WZJG, ustępują wraz z cofaniem się stanu zapalnego jelita grubego i nie wymagają osobnego leczenia (np. postać obwodowa zapalenia stawów, zapalenie tęczęwki, rumień guzowaty); inne powikłania (np. postać osiowa zapalenia stawów,



większość powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych) rozwijają się niezależnie od zapalenia jelita grubego [6].

Ogólnoustrojowe powikłania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmują:

- niedożywienie; w skrajnych przypadkach chorzy wymagają leczenia żywieniowego w warunkach szpitalnych,
- hipowitaminozy,
- osteoporozę i osteopenię; zmniejszoną gęstość kości obserwuje się u 3–30% chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit.
- powikłania infekcyjne; u chorych dochodzi do zaburzeń odpowiedzi immunologicznej pierwotnej – zarówno wrodzonej, jak i nabytej – oraz wtórnej, w tym ostatnim przypadku w wyniku np. niedożywienia i stosowanych leków, przede wszystkim terapii immunomodulacyjnej, inhibitorami TNF- $\alpha$  lub glikokortykosteroidami w dawce  $\geq 20$  mg/dobę. Część chorych jest narażona na infekcje oportunistyczne, takie jak zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), wirusem Epsteina-Barr, wirusami hepatotropowymi B i C, oraz na reaktywację tych infekcji u osób, które przebyły pierwotne zakażenie w przeszłości. Należy również podkreślić, że zapadalność na rzekomobłoniaste zapalenie jelita wywołane toksynotwórczymi szczepami *C.difficile* gwałtownie rośnie w populacji chorych na WZJG, często bez związku z przebytą w przeszłości antybiotykoterapią [10].

## **2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zaliczane do grupy nieswoistych zapaleń jelita o niewyjaśnionej etiologii. Udowodniono jednak istotny wpływ czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych na patogenezę WZJG [6], [9].

O podłożu genetycznym choroby mogą świadczyć badania wskazujące na zwiększoną częstość zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit w niektórych rodzinach. U 6-7% chorych wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje rodzinnie; względne ryzyko choroby u krewnego pierwszego stopnia jest oceniane na około 2-5%. Występowanie choroby u rodzeństwa jest związane z 4,6-krotnie większym ryzykiem rozwoju WZJG, natomiast w przypadku bliźniąt jednojajowych ryzyko wzrasta aż 95-krotnie. Wskaźniki te mogą jednak znacznie się różnić w poszczególnych krajach i grupach etnicznych. W Polsce w badaniach wykonanych w latach 80. Zaobserwowano rodzinne występowanie WZJG jedynie w 1% przypadków [7], [33].

Zidentyfikowane zostały niektóre geny mogące zwiększać podatność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, takie jak m.in.: RNF186, OTUD3, PLA2G2E [7], [33]. Geny podatności na nieswoiste choroby zapalne jelit położone są na chromosomach 1, 5, 6, 12, 14, 16 i 19. W badaniach zaobserwowano



szczególnie silną asocjację regionu 5q31 oraz locus oznaczonego symbolem IBD2 położonego na chromosomie 12 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [9].

W patofizjologii wrzodziejącego zapalenia jelita niezwykle ważną rolę odgrywa układ immunologiczny. Choroba ma charakter autoimmunologiczny - w jej przebiegu produkowane są przeciwciała, które atakują własne komórki.

Według koncepcji immunologicznego podłoża choroby kaskadę procesu zapalnego rozpoczyna ekspozycja antygeny w świetle jelita. Ten nieznaną antygen może być związek (alergenem) zawartym w pożywieniu lub czynnikiem infekcyjnym – bakteryjnym lub wirusowym. Udowodniono, że w tkankach zmienionych w przebiegu zarówno wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zachodzi wzmożona aktywacja limfocytów T-pomocniczych o fenotypie CD4+, które z kolei wytwarzają zwiększone ilości cytokin. We WZJG największą rolę odgrywają limfocyty Th2 produkujące przeciwzapalne interleukiny IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10, które z kolei odpowiedzialne są za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał oraz IL-7, która odpowiada za proliferację oraz różnicowanie limfocytów T. Jednym z rodzajów takich przeciwciał są autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA), obecne w 30-80% przypadków chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W przebiegu WZJG dochodzi też do zahamowania apoptozy limfocytów T, co oznacza utratę kontroli tych komórek nad odpowiedzią immunologiczną i stałe podtrzymywanie zapalenia w ścianie jelit. Stwierdzono także zwiększone stężenie IL-23 i IL-17 w błonie śluzowej jelita [7], [9].

Ponieważ uwarunkowania genetyczne nie wystarczają do rozwoju wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, muszą one współistnieć z czynnikami środowiskowymi, umożliwiającymi rozwój kliniczny choroby. Wydaje się, że zmiany w stylu życia społeczeństw, w których dotychczas rzadko obserwowano zachorowania na choroby zapalne jelit, odpowiedzialne są za obserwowany ostatnio wzrost zapadalności [33].

Z czynników środowiskowych mających wpływ na zachorowanie oraz przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wyróżnia się:

- nikotynizm; palenie tytoniu odgrywa protekcyjną rolę, zmniejsza ryzyko zachorowania na postać rozległą oraz ogranicza powikłania pozajelitowe,
- zakażenie *Salmonella* lub *Campylobacter* jest związane z 8-10-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju WZJG,
- stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które w znaczny sposób zwiększają ryzyko zaostrzenia choroby,
- przebycie appendektomii jest rozważane jako czynnik protekcyjny, a w przypadku zachorowania – warunkujące łżejszy przebieg WZJG.

Na ryzyko rozwoju WZJG wpływają także czynniki dietetyczne; dieta bogata w cukry, tłuszcz, mięso sprzyja jej rozwojowi, podczas gdy dieta bogata w warzywa redukuje ryzyko zachorowania w ciągu życia na chorobę zapalną jelit [7], [9].

Ponadto, potwierdzono, że flora bakteryjna jelita chorych na nieswoiste choroby jelit różni się ilościowo i jakościowo od bakterii występujących u ludzi zdrowych, ale dotychczas nie udowodniono, czy jest to przyczyna czy raczej skutek choroby. Szczególną rolę mogą odrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus* [9].

### **2.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE WRZODZIAJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

W diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie istnieje złoty standard. Jest to choroba, której rozpoznanie można ustalić po analizie wielu elementów, na które składają się obraz kliniczny oraz badania endoskopowe z pobraniem wycinków. Pomimo wykorzystania wielu nowoczesnych metod diagnostycznych ustalenie ostatecznego rozpoznania może stanowić problem nawet u 10% chorych [10], [11].

W okresie zaostrzeń stwierdza się biegunki, najczęściej z obecnością krwi, bóle brzucha, spadek masy ciała. Mogą także występować objawy pozajelitowe: stawowe skórne, oczne, wątrobowe i naczyniowe. W ciężkim rzucie choroby pojawia się zazwyczaj gorączka lub stan podgorączkowy, tachykardia, wzdęcia i bolesność jamy brzusznej w badaniu palpacyjnym.

Podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ma badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego (najczęściej fiberosigmoidoskopia) wraz z oceną histologiczną wycinków błony śluzowej.

Najbardziej typową cechą endoskopową WZJG jest ciągłość zmian zapalnych jelita, które rozpoczynają się od odbytnicy i postępują w kierunku proksymalnym, z wyraźnie zaznaczoną granicą pomiędzy zmienioną zapalnie i zdrową błoną śluzową. W fazie zaostrzenia choroby w obrazie endoskopowym stwierdza się zaczerwienienie błony śluzowej i granulowanie z zatartym rysunkiem naczyniowym, możliwe jest krwawienie kontaktowe, samoistne, a także nadżerki. U osób z ciężkim rzutem choroby występują ponadto owrzodzenia, krew, śluz i ropna wydzielina w świetle jelita. W fazie gojenia mogą być obecne polipy zapalne, wygładzenie haustracji i zanik siatki naczyniowej. W długotrwałej chorobie stwierdza się zanik haustracji jelita, zwężenie jego światła oraz polipy zapalne (rzekome). W okresie remisji błona śluzowa jelita może wyglądać prawidłowo [6], [11].

Kolonoskopia nie jest badaniem pierwszego rzutu w diagnostyce WZJG i jest przeciwwskazana u wielu chorych z czynnym zapaleniem lub ostrymi powikłaniami jelitowymi. Badanie kolonoskopowe umożliwia

natomiast ocenę rozległości zmian, różnicowanie z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz nadzór onkologiczny [11].

Podczas badań endoskopowych zaleca się pobranie wycinków do badania histopatologicznego. Ocena histopatologiczna jest konieczna do postawienia wstępnej diagnozy, oceny aktywności choroby oraz oceny wewnątrz na błonkowego nowotworzenia (dysplazji) w nadzorze onkologicznym. W celu ustalenia rozpoznania WZJG należy pobrać wycinki z pięciu części jelita grubego, w tym z odbytnicy.

Obraz histologiczny zależy od fazy choroby. W fazie aktywnej obserwuje się nierówną powierzchnię i owrzodzenia błony śluzowej, zwiększoną liczbę limfocytów i plazmocytoz w blaszce właściwej błony śluzowej, nacieki granulocytowe i ropnie krypt, przekrwienie i zmniejszenie liczby komórek kubkowych. W fazie remisji występują zaburzenia architektони cew gruczołowych, ścieńczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej oraz metaplazja komórek Panetha.

U 38–100% pacjentów z WZJG stwierdza się nacieki plazmocytarny w okolicy dna krypt jelita i może on być pomocny w różnicowaniu WZJG z zapaleniami jelita o podłożu infekcyjnym. Nacieki te są największe w odbytnicy i zmniejszają się w kierunku proksymalnym. Obecność ropni kryptowych jest cechą typową dla WZJG, jednak nacieki neutrofilowe w kryptach stwierdza się także w infekcyjnych chorobach jelita oraz innych typach zapaleń jelita grubego. Ropnie kryptowych nie obserwuje się w okresie remisji choroby.

Zaburzenia architektони krypt występują u 83–93% pacjentów z WZJG, niemniej jednak są one rzadko obecne u pacjentów z wczesnym stadium choroby. W fazie remisji zaburzenia architektони mogą się cofnąć lub pozostać na trwałe [6], [11].

Badania obrazowe wykonywane w procesie diagnostycznym WZJG obejmują:

- ultrasonografię (USG); w zaostrzeniu choroby można stwierdzić pogrubienie błony śluzowej lub całej ściany jelita; niekiedy umożliwia ocenę zasięgu zmian zapalnych bez wykonywania kolonoskopii,
- rentgenografię (RTG) przeglądową jamy brzusznej; w cięższych rzutach może ujawnić rozdęcie okrężnicy (średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej  $\geq 5,5$  cm),
- kontrastowy wlew doodbytniczy; obecnie, dzięki dostępności badań endoskopowych, niewykonywany w celu rozpoznania WZJG. We wczesnej fazie choroby ujawnia ziarnistość i płytkie owrzodzenia błony śluzowej, później polipy rzekome; w postaci przewlekłej zanik haustracji i skrócenie jelita. U 15–20% chorych z zajęciem całej okrężnicy nieprawidłowy obraz końcowego odcinka jelita krętego – zastawka krętniczno-kątnicza otwarta, światło jelita poszerzone, błona śluzowa wygładzona. Nie należy wykonywać badania w ciężkim rzucie choroby, gdyż może wywołać ostre rozdęcie okrężnicy,
- tomografię komputerową (TK), rezonans magnetyczny (MT), które służą głównie do oceny powikłań i zmian pozajelitowych w jamie brzusznej, jak również uwidaczniają przewężenia i pogrubienia

zmienionej zapalnie ściany jelita, zanik haustracji, W TK widoczne są głębsze owrzodzenia i polipy rzekome, często zwężenie światła odbytnicy ze współistniejącym poszerzeniem przestrzeni przedkrzyżowej (>2 cm). Badanie TK pozwala także rozpoznać ostre rozdęcie okrężnicy [6].

W zakresie badań laboratoryjnych nie ma nieprawidłowości swoistych dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W aktywnej fazie choroby można stwierdzić:

- cechy stanu zapalnego – zwiększone stężenie CRP i wzrost OB, nadpłytkowość, leukocytozę,
- niedokrwistość, hypoalbuminemię i zaburzenia elektrolitowe w cięższych rzutach,
- autoprzeciwiła przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (ang. *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, pANCA) obecne u około 60% chorych - mogą mieć znaczenie w różnicowaniu z chorobą Leśniowskiego-Crohna,
- zwiększone stężenie kalprotektyny w kale [6].

Kalprotektyna stanowi doskonały nieinwazyjny parametr w ocenie aktywności zapalenia w obrębie jelita grubego, ale także może służyć do oceny odpowiedzi na leczenie oraz ograniczyć stosowanie inwazyjnych metod endoskopowych [11].

Parametry stanu zapalnego oceniane we krwi mogą pozostawać prawidłowe w przypadku łagodnego lub umiarkowanego rzutu choroby o lokalizacji w dystalnym odcinku jelita [11].

W przypadku podejrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej i wykluczenie innych chorób o podobnym przebiegu klinicznym, głównie wybranych chorób infekcyjnych przewodu pokarmowego i chorób rozrostowych.

W każdym zaostrzeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i/lub opornym na leczenie przebiegiem choroby należy wykonać badanie stolca w kierunku zakażenia toksynotwórczym szczepem *Clostridium difficile* wywołującym rzekomobłoniaste zapalenie jelit oraz wirusem cytomegalii (CMV).

W ramach diagnostyki różnicowej należy także wykonać posiewy stolca w kierunku *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* 0157:H7, *Salmonella/Shigella*. Wskazane jest przeprowadzenie oceny mikroskopowej świeżej próbki stolca w kierunku amebiazy (*Entamoeba histolytica*).

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę również popromienne i niedokrwienne zapalenie jelita grubego, zmiany polekowe, a także raka jelita grubego (esicy lub odbytnicy) oraz inną nieswoistą chorobę zapalną jelit – chorobę Leśniowskiego-Crohna.

W tych przypadkach istotne znaczenie ma wywiad lekarski oraz badanie endoskopowe z pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej [6], [11].

W poniższej tabeli zestawiono różnice między dwiema nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit tj. wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Tabela 14. Różnice między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a chorobą Leśniowskiego-Crohna jelita grubego [6].**

Objawy	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>krwawienie</b>	bardzo często	rzadko
<b>ból brzucha</b>	niezbyt nasilony	silny, często
<b>wyczuwalny guz brzucha</b>	bardzo rzadko	dość często
<b>przetoki</b>	bardzo rzadko	znacznie częściej
<b>zajęcie odbytnicy</b>	95%	50%
<b>zmiany okołoodbytowe</b>	5–18%	50–80%
<b>polipy rzekome</b>	13–15%	rzadziej
<b><i>megacolon toxicum</i></b>	3–4%	rzadziej
<b>wolna perforacja</b>	2–3%	rzadziej
<b>zwężenie jelita</b>	rzadko	często
<b>pANCA</b>	~60%	~10%
<b>ASCA</b>	~10%	~60%*

\* Duża swoistość w rozpoznawaniu choroby Leśniowskiego-Crohna, jeśli są obecne zarówno w klasie IgA, jak i IgG.

## 2.4. ROKOWANIE WE WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO

W większości przypadków wrzodziejące zapalenie jelita grubego ma przebieg przewlekły z okresami remisji i ostrymi nawrotami. Przewlekłe aktywny przebieg WZJG obserwuje się w około 5% przypadków, podobnie jak pojedynczy, ostry rzut choroby z następującą długotrwałą remisją [11].

Dane z populacyjnych badań kohortowych wskazują, że większość chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego doświadcza łagodnie lub umiarkowanie nasilonego przebiegu choroby. W przybliżeniu u 15% chorych następuje agresywny przebieg WZJG, a 20% z nich wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego nasilenia objawów. W momencie diagnozy, u większości pacjentów (około 40%) stwierdza się lewostronne wrzodziejące zapalenie jelita grubego tj. zmiany położone dystalnie do zagięcia śledzionowego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W naturalnym przebiegu choroby dochodzi do stopniowej progresji i wzrostu rozległości zmian zapalnych, czego doświadcza 10-30% chorych. Nawet do 90% pacjentów doświadczy co najmniej jednego nawrotu po pierwszym rzucie choroby; skumulowane 10-letnie ryzyko nawrotu wynosi 70-80%, natomiast wczesny nawrót (nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od momentu osiągnięcia remisji) lub aktywna postać WZJG w czasie pierwszych 2 lat związane są z gorszym przebiegiem choroby w czasie kolejnych 5 lat [11], [15], [17].

U 50% chorych, u których pierwszy rzut WZJG miał przebieg ciężki, konieczne jest leczenie chirurgiczne w ciągu pierwszych dwóch lat jej trwania. Skumulowane 5- oraz 10-letnie ryzyko kolektomii (chirurgicznego usunięcia jelita grubego) wynosi odpowiednio 10 i 15% oraz ograniczone jest przede wszystkim do pacjentów z umiarkowaną lub ciężką, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita

grubego. U pacjentów hospitalizowanych z ostrym rzutem i ciężkim przebiegiem choroby wskaźnik kolektomii wynosi 25-30% [15], [17].

Do czynników predykcyjnych agresywnego i powikłanego przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz kolektomii należą:

- młody wiek chorego w momencie rozpoznania (<40 lat),
- duża rozległość zmian zapalnych, hospitalizacja z powodu zapalenia okrężnicy,
- wysoka aktywność endoskopowa choroby (3 punkty w skali Mayo),
- obecność dużych lub głębokich owrzodzeń,
- manifestacja pozajelitowa choroby,
- konieczność wczesnego zastosowania glikokortykosteroidów,
- wysokie stężenie markerów stanu zapalnego m.in. białka CRP,
- niskie stężenie albumin w surowicy [14], [15].

U pacjentów, u których występują ww. niekorzystne czynniki rokownicze należy wcześniej zastosować aktywne leczenie lekami immunosupresyjnymi i biologicznymi dla zahamowania progresji choroby, zmniejszenia ryzyka kolejnych rzutów, powikłań i resekcyjnych zabiegów operacyjnych [33].

## **2.5. EPIDEMIOLOGIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego dotyczy głównie ludzi młodych, a szczyt zachorowania przypada między 20. a 40. rokiem życia, częściej mężczyzn niż kobiet [13], [33].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje niezależnie od rasy, niemniej częściej obserwowane jest u osób rasy białej zamieszkujących wysokorozwinięte kraje Europy, Ameryki Północnej oraz Australii. Najrzadziej WZJG występuje w Ameryce Południowej, Azji i Japonii [13].

W Europie wskaźnik zapadalności na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi średnio 24,3 zachorowań na 100 000 mieszkańców, w Ameryce Północnej – 19,2/ 100 000, podczas gdy w krajach azjatyckich zapadalność wynosi 6,3/ 100 000 mieszkańców [33].

Zarówno współczynniki zapadalności, jak i chorobowości na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wykazują zróżnicowanie geograficznie i wyraźny gradient północ-południe, ale również wschód-zachód. Częstość występowania WZJG w Europie Północnej oraz Europie Południowej wynosi odpowiednio 11,4 oraz 8,0 na 100 000 mieszkańców. Dotychczas, największe wskaźniki zapadalności i chorobowości na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w Europie obserwowano w państwach skandynawskich, Wielkiej Brytanii i północnej Francji. W ostatnich dekadach obserwuje się wyraźny wzrost występowania WZJG

w rejonach innych niż kraje Europy Zachodniej lub Ameryki Północnej, dotyczy to szczególnie Azji czy Europy Środkowej [13], [20].

Wskaźnik chorobowości na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w Europie waha się od 2,4 do 294/100 000 mieszkańców. Oszacowano, że u 0,3% populacji europejskiej zdiagnozowana zastała nieswoista choroba zapalna jelit (WZJG lub chorobę Leśniowskiego-Crohna), co odpowiada łącznie 2,5-3 milionom osób. W Ameryce Północnej, chorobowość w zakresie IBD osiągnęła 0,5% populacji, a do 2030 roku obejmie szacunkowo 4 miliony osób [13].

### **2.5.1. EPIDEMIOLOGIA WRZODZIAJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO W POLSCE**

W Polsce brak jest precyzyjnych danych dotyczących epidemiologii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W publikacji z 2017 roku liczba chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego szacowana była na 35-50 000 [33]. W 2018 r. łączna liczba dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w Polsce wynosiła 66 135 osób. Wskaźnik chorobowości określa się jako 248,0 na 100 000 osób [44].

W raporcie opublikowanym w styczniu 2022 roku [61] przedstawiono informacje dotyczące epidemiologii chorób zapalnych jelit w populacji polskiej w oparciu o dane z elektronicznej bazy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W okresie od 2009 do 2020 roku zidentyfikowano 124 249 osób hospitalizowanych lub co najmniej dwukrotnie konsultowanych u lekarza specjalisty z powodu rozpoznania choroby zapalnej jelit, tj. choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Według danych NFZ w 2010 roku wrzodziejące zapalenie jelita grubego dotyczyło 23 727 osób, a surowy współczynnik chorobowości wynosił 61,6 na 100 000 mieszkańców. W roku 2015, wskaźniki te wynosiły odpowiednio: 55 005 przypadków oraz 143,1 na 100 000, podczas gdy w roku 2020 liczba chorych na WZJG wynosiła już 73 235, a surowy wskaźnik chorobowości – 191,4 na 100 000 mieszkańców. Chorobowość na WZJG była znacznie wyższa u mężczyzn niż u kobiet (201,4/100 000 vs 182,0/100 000), przy czym najwyższy wskaźnik obserwowano w grupie wiekowej 60-69 lat (275,0/ 100 000).

W 2010 roku zarejestrowano 7 175 nowych przypadków WZJG, a surowy współczynnik zapadalności wynosił 18,6 na 100 000 mieszkańców. W 2015 roku rozpoznano 5 736 przypadków choroby, a wskaźnik zapadalności wyniósł 14,9 na 100 000 mieszkańców. W roku 2020, parametry te wynosiły odpowiednio: 2 309 przypadków oraz 6,0/ 100 000.

Roczna zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest najwyższa u osób w wieku 20-29 lat i wynosi 16,4 przypadki na 100 000 mieszkańców Polski [61].



Mimo, że jedna z prac sprzed ponad 30 lat wskazuje na wyraźnie niższe występowanie tych chorób w naszym kraju, w porównaniu do krajów Europy Zachodniej, o wzroście częstości zachorowań na WZJG w Polsce świadczą zwiększone wskaźniki hospitalizacji z powodu nieswoistych zapalnych chorób jelit. Wytłumaczeniem wzrostu zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w krajach Europy Środkowej, w tym w Polsce, mogą być zmiany społeczno-ekonomiczne, a w związku z tym zmiana stylu życia, zwyczajów żywieniowych, standardów higienicznych i innych czynników, które składają się na tzw. „zachodni styl życia” sprzyjający rozwojowi tej choroby [33].

## **2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przyczyną nie tylko cierpienia fizycznego, ale także psychicznego, powodując bardzo znaczne pogorszenie jakości życia. Choroba ta, z uwagi na swój przewlekły charakter, upośledza codzienne funkcjonowanie, znacząco i wieloczynnikowo wpływa na wszystkie domeny życia ludzkiego, wymuszając na osobie chorej zmianę dotychczasowego stylu życia, dezorganizuje codzienny rytm dnia oraz utrudnia pełnienie ról społecznych. Z obserwacji wynika, że im bardziej zaawansowane WZJG oraz dłuższy czas trwania choroby, tym gorsze jest funkcjonowanie pacjentów. Choroba ta stanowi wyzwanie nie tylko dla osoby, którą dotyka, ale także dla jej rodziny [30], [33].

Świadomość nieuleczalności WZJG, jak również występowanie klinicznych objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz innych narządów o ciężkim, nawracającym, a nierzadko i trudnym do przewidzenia przebiegu, może powodować u chorych spadek samopoczucia, w tym pojawienie się stanów depresyjnych, które prowadzą do dalszego pogorszenia stanu klinicznego.

Z badań epidemiologicznych wynika, że najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi w nieswoistych chorobach zapalnych jelit jest depresja i lęk. Z rozpoznaniem depresji u chorych na WZJG niezależnie związane są: płeć żeńska, aktywna choroba oraz agresywny charakter choroby (zdefiniowany jako konieczność leczenia biologicznego, obecność przetok w historii choroby, zmiany okołodbytnicze lub interwencje chirurgiczne wymuszone przebiegiem choroby). Agresywny charakter choroby poprzedza wystąpienie depresji u 11% osób z WZJG w okresie pięciu lat, co jest znamienne w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych u 1/3 tych pacjentów. Negatywny wpływ depresji na przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest istotny, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę fakt, że jej współistnienie z WZJG koreluje z bardziej agresywnym fenotypem choroby jelit, zwiększonym ryzykiem jej nawrotu oraz krótszymi okresami remisji [31].

Badanie przeprowadzone w latach 2016-2017 w grupie 50 osób z rozpoznaniem WZJG zamieszkałych na terenie woj. Łódzkiego potwierdziło, że pacjenci będący w okresie remisji odznaczali się lepszą jakością życia w porównaniu z pacjentami, którzy w czasie badania znajdowali się w fazie zaostrzenia



choroby, a ankietowani nieco gorzej funkcjonowali w wymiarze psychicznym niż w wymiarze fizycznym [30]. W innym polskim badaniu, analiza poszczególnych elementów jakości życia wskazała, że sfera fizyczna, czyli wstępowanie bólu, biegunki, zmęczenia i innych objawów jelitowych oraz pozajelitowych miały największy wpływ na zadowolenie i satysfakcję z życia [28].

W badaniach zagranicznych wykazano m.in., że pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit charakteryzuje brak satysfakcji w poszczególnych dziedzinach życia, takich jak: relaks, poziom energii, odpoczynek, kondycja fizyczna, który nasilał się wraz z zaostrzeniem aktywności choroby [30].

Rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stanowi bardzo duże wyzwanie, szczególnie że dotyka najczęściej osoby młode, które często jeszcze się uczą, dopiero rozpoczynają karierę zawodową lub/i zakładają własne rodziny. Przewlekła niezdolność do pracy spowodowana nawracającymi zaostrzeniami choroby, zmusza wielu pacjentów do rezygnacji z aktywności zawodowej. Jednocześnie analiza wyników przeprowadzonych badań wskazuje, że osoby chore, ale aktywne zawodowo cechował wyższy poziom jakości życia niż osoby niepracujące [30].

Inne aspekty funkcjonowania społecznego, takie jak: posiadanie partnera, bycie w związku małżeńskim, czy aktywność seksualna, stanowią częsty problem u kobiet, których jakość życia ulega subiektywnemu pogorszeniu z wyniku stygmatyzacji ciała, występowania infekcji narządów rodnych i pogorszonej jakości życia płciowego [28].

Podsumowując, badania epidemiologiczne wskazują, że niska jakość życia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego częściej występuje u:

- kobiet,
- osób z zaostrzeniem procesu chorobowego,
- mieszkańców wsi,
- osób z zawodowym i podstawowym wykształceniem,
- chorych nieaktywnych zawodowo,
- osób z czasem trwania choroby do 2 lat i powyżej 10 lat [28].

Na jakość życia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wpływa także rodzaj zastosowanego leczenia, który zwłaszcza w czasie leczenia chirurgicznego powoduje u pacjentów dodatkowy ból, osłabienie sfery fizycznej i zmęczenie [30]. Stany depresyjne u chorych na WZJG mogą z kolei rzutować na efekty leczenia biologicznego - odnotowano wzrost ryzyka niepowodzenia terapii infliksymabem (nieosiągnięcie remisji oraz konieczność powtórnego leczenia) w przypadku współwystępowania depresji z nieswoistą chorobą zapalną jelit [31].

## 2.7. OBciążENIE SPOłECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Ponieważ wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przeważającej większości dotyczy ludzi młodych, biorąc pod uwagę jej przewlekłość, jest to poważny i szybko narastający problem zarówno medyczny, jak i ekonomiczny w skali całego kraju. Składają się na to: chorobowe koszty bezpośrednie (diagnostyka, leczenie), jak i pośrednie (absencja w pracy, zasiłki chorobowe, renty itp.) [33].

Z kolei, koszty bezpośrednie ponoszone przez chorych obejmują: koszty medyczne (leki, odpłatne konsultacje lekarskie, badania diagnostyczne, konsultacje z psychologiem) i koszty niemedyceczne (koszty dojazdów, zachowania odpowiedniej diety, zakup wyrobów higienicznych związanych z chorobą, koszty opieki nad dzieckiem czy potrzebę dodatkowej opieki) [33].

Ciężki i powikłany przebieg WZJG wiąże się z ryzykiem niepełnosprawności, co pociąga za sobą szereg konsekwencji, przede wszystkim w wymiarze indywidualnym, ale także odczuwalne skutki ogólnospołeczne. Poza bezpośrednią opieką na chorymi, istotne pozostają koszty związane z nieobecnością w pracy, jej utratą, problemami z zatrudnieniem oraz pobieranymi rentami pobieranymi przez chorych [33].

W Polsce aż 35% mężczyzn oraz 42% kobiet z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego kończy życie zawodowe przed wyznaczonym wiekiem emerytalnym [30]. W jednym z badań donoszono, że w okresie 6 lat 59% pacjentów z WZJG musiało zmienić pracę lub godziny odbywania etatu z powodu choroby [28].

Przy współpracy z Polskim Towarzystwem Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelit „J-elita” przeprowadzono dwa równoległe badania ankietowe, których celem była ocena utraty produktywności z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych. Do oceny aktywności chorób wykorzystano kwestionariusze specyficzne dla danej jednostki chorobowej i przystosowane do uzupełnienia przez samych pacjentów, w tym P-SCCAI (ang. *Patient Simple Clinical Colitis Activity Index*) w przypadku chorych na WZJG [33].

Koszty pośrednie ocenione zostały na podstawie autorskiego kwestionariusza opracowanego w oparciu o kwestionariusz WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*), który jest standardowym kwestionariuszem oceny utraty produktywności (zdolności wykonywania pracy). Kwestionariusz WPAI zmodyfikowano w celu dostosowania go do warunków polskich, rozszerzając definicję płatnej pracy o chorych otrzymujących wynagrodzenie za pracę w nienormowanym wymiarze i uzyskując odpowiedzi od chorych będących w trakcie okresowych (z definicji) nieobecności w pracy (świadczenie rehabilitacyjne, renta z powodu niezdolności). Oceniono zarówno koszty pośrednie związane z płatną pracą oraz nieodpłatną pracą (codzienne czynności, np. wolontariat, prace domowe, opiekę nad

dzieckiem) wśród chorych i ich opiekunów nieformalnych (członkowie rodziny lub przyjaciele pomagający chorym).

W badaniach oceniono koszty pośrednie choroby związane z płatną pracą chorych, które obejmowały: absentyzm, czyli utratę produktywności chorych związaną z nieobecnością w pracy z powodu złego stanu zdrowia i prezenteizm określający utratę produktywności chorych wynikającą ze zmniejszonej wydajności w pracy z powodu problemów zdrowotnych.

Koszty pośrednie zostały określone z perspektywy społecznej, co oznacza że badano wpływ ChLC i WZJG na zdolność do pracy chorych uznając, że ich aktywność zawodowa bezpośrednio wpływa na rozwój gospodarczy kraju. Koszt jednej utraconej godziny w pracy oszacowano z uwzględnieniem produktu krajowego brutto na jednego pracownika skorygowanego o współczynnik krańcowej produktywności. Analizując odpowiedzi 450 chorych, w tym 225 z WZJG, ustalono że 73,8% pacjentów z WZJG pracuje za wynagrodzeniem. Średni współczynnik absentyzmu (odsetek opuszczonych godzin w pracy w odniesieniu do całego wymiaru czasu pracy) wśród pracujących uczestników badań wyniósł 11,0% w przypadku rozpoznania WZJG.

Zaobserwowano również znamienne wpływy choroby na wydajność w trakcie pracy; objawy WZJG obniżyły wydajność chorych w trakcie pracy średnio o 19,6%. Redukcja ta również zależała od nasilenia objawów choroby. Całkowita utrata produktywności w pracy (absentyzm i prezenteizm, łącznie) wyniosła 26,2% w grupie chorych na WZJG.

Uzyskane wyniki wskazują, iż nieswoiste zapalenia jelit stanowią ogromne obciążenie nie tylko dla chorego, ale również dla całego społeczeństwa, w którym chory funkcjonuje. Dodatkowo należy uwzględnić także utratę produktywności w pracy opiekunów chorych czy utratę produktywności związaną z nieodpłatną pracą chorych lub ich opiekunów. Jednocześnie ustalono, że skuteczna indukcja i utrzymanie remisji u wszystkich chorych mogłaby obniżyć średnie koszty pośrednie dla społeczeństwa wynikające z utraty produktywności chorych co najmniej o 60% wśród pracujących chorych na WZJG [33].

Wyniki badań w Polsce odzwierciedlają również doniesienia z innych krajów. W przypadku chorych z aktywną postacią WZJG włączonych do międzynarodowych badań, średnie współczynniki utraty produktywności w pracy wynosiły:

- od 2,5% do 43,4% w przypadku absentyzmu,
- od 18,0% do 48,2% w przypadku prezenteizmu,
- od 17,8% do 51% ogólnie.

W badaniu w Polsce współczynniki te wyniosły odpowiednio: 14%, 23% oraz 31% [33].

Koszty społeczne i ekonomiczne można obniżyć jedynie poprzez skuteczną terapię choroby.

## 2.8. METODY LECZENIA WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmuje farmakoterapię oraz leczenie chirurgiczne. Z praktycznego punktu widzenia istotna jest indywidualizacja terapii tj. dostosowanie formy i stopnia agresywności leczenia do pacjenta na podstawie oceny aktywności choroby z uwzględnieniem zarówno danych klinicznych (badanie podmiotowe i przedmiotowe), jak i obrazu endoskopowego [12].

Celem leczenia WZJG jest uzyskanie i podtrzymanie remisji tj. brak objawów chorobowych, ustąpienie zmian zapalnych i wygojenie błony śluzowej, bez stosowania glikokortykosteroidów.

Brak jest jednoznacznych kryteriów mogących służyć ocenie tak rozumianej remisji, niemniej według opinii Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii najbardziej przydatna w omawianym zakresie może być zmodyfikowana skala Mayo [12].

Chorzy z postacią łagodną, zwłaszcza ograniczoną do odbytnicy i/lub lewej okrężnicy, mogą być leczeni ambulatoryjnie, podczas gdy pacjenci z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wymagają leczenia szpitalnego [10].

Grupy leków stosowane w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmują: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), glikokortykosteroidy (GKS), leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne (por. tabela poniżej).

**Tabela 15. Leki stosowane w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [6].**

Grupa	Opis
<b>Aminosalicylany (pochodne kwasu 5-aminosalicylowego)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• sulfasalazyna do stosowania doustnego</li><li>• mesalazyna (czysty 5-ASA) do stosowania doustnego, czopki, zawiesina doodbytnicza</li><li>• olsalazyna</li><li>• balsalazyd</li></ul>
<b>Glikokortykosteroidy</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewek</li><li>• budezonid, prednizon lub prednizolon, metyloprednizolon do stosowania doustnego</li><li>• hydrokortyzon, metyloprednizolon do podania dożylnego</li></ul>
<b>Leki immunosupresyjne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• azatiopryna</li><li>• merkaptopuryna</li><li>• cyklosporyna</li><li>• takrolimus</li><li>• tofacytynib</li></ul>
<b>Leki biologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• infliksymab</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• adalimumab</li><li>• golimumab</li><li>• wedolizumab</li><li>• ustekinumab</li></ul>
--	--

Czynniki brane pod uwagę przy wyborze leczenia immunosupresyjnego, immunomodulującego lub biologicznego:

- droga podania (doustna, podskórna, domięśniowa, dożylna),
- szybkość odpowiedzi na terapię indukcyjną,
- potencjalna immunogenność,
- konieczność terapii skojarzonej,
- działania niepożądane, w tym ryzyko rozwoju nowotworu,
- trwałość efektu klinicznego – możliwość kontynuacji leczenia bez utraty odpowiedzi po początkowej poprawie,
- dostępność urządzeń infuzyjnych oraz środków do monitorowania efektów terapeutycznych,
- całkowity koszt terapii [16].

#### 1. Preparaty kwasu aminosalicylowego (5-ASA)

Do tej grupy leków przeciwzapalnych należą monomer kwasu 5-aminosalicylowego – mesalazyna, dimer 5-ASA – olsalazyna (nieдоступna w Polsce) oraz sulfasalazyna. Pochodne kwasu aminosalicylowego w monoterapii stosuje się w łagodnych i średnio ciężkich rzutów wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz w podtrzymaniu remisji. Dostępne są w postaci tabletek doustnych oraz preparatów do podania doodbytniczego tj. wlewek i czopków. Preparaty doustne podaje się we wzrastających dawkach do 4 g na dobę, a po uzyskaniu remisji dawkę należy zredukować do 2 g/dobę w długotrwałej terapii podtrzymującej, która zmniejsza częstość występowania nawrotów z 75 do 20% w ciągu roku. Wlewki doodbytnicze zawierające 4 g 5-ASA są skuteczne w leczeniu dystalnej postaci WZJG; indukują one remisję aż u 93% chorych. Z kolei, czopki doodbytnicze (500 mg) są stosowane we wrzodziejącym zapaleniu odbytnicy. U chorych na WZJG, u których występują równocześnie dolegliwości stawowe, preferowanym preparatem jest sulfasalazyna, jakkolwiek jest ona gorzej tolerowana przez pacjentów niż mesalazyna. Ze względu na negatywny wpływ na płodność sulfasalazyna nie powinna być stosowana u młodych mężczyzn.

#### 2. Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GKS) są najczęściej stosowane w umiarkowanym i ciężkim rzucie choroby w celu indukcji remisji. Preparaty te blokują wczesną i późną fazę procesu. Doustnie przyjmowany prednizon jest skutecznym lekiem w umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i pozwala na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon jest zalecany u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu choroby. Wlewki doodbytnicze z GKS są skuteczne w terapii

wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przy zmianach zlokalizowanych w lewej części jelita grubego do połowy długości zstępnicy.

Leczenie podtrzymujące glikokortykosteroidami jest nieskuteczne w zapobieganiu nawrotom wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

### 3. Leki immunosupresyjne/immunomodulacyjne

Leki te stosuje się w podtrzymaniu remisji, a także w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji glikokortykosteroidów. Leczenie immunosupresyjne tiopurynami tj. azatiopryną lub 6-merkaptopuryną w ostrych rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest mało skuteczne, ponieważ działanie kliniczne tych leków rozpoczyna się dopiero po 3-4 miesiącach od początku terapii. Metotreksat jest stosowany jako skuteczna alternatywa w przypadku złej tolerancji tiopuryn.

Jedynym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w indukcji remisji WZJG u chorych z ciężkim rzutem jest cyklosporyna (inhibitor kalcyneuryny). U pacjentów z ciężkim rzutem choroby opornym na steroidoterapię uzyskuje się remisję po podaniu doustnym cyklosporyny wraz z 6-merkaptopuryną.

### 4. Leczenie biologiczne

Leczenie biologiczne (terapia celowana) stanowi najnowocześniejszą metodę farmakoterapii nieswoistych chorób zapalnych jelit stosowanych na świecie. Leki biologiczne to przeciwciała monoklonalne lub receptory, które wiążą się z czynnikami humoralnymi, a także z komórkami uczestniczącymi w odpowiedzi immunologicznej, autoimmunizacji i zapaleniu. Działanie tych leków ma na celu zahamowanie wymienionych procesów, a tym samym modyfikację przebiegu choroby o podłożu immunologicznym.

Leczenie biologiczne poprawia jakość życia, skraca okres hospitalizacji, modyfikuje przebieg choroby, a odpowiedni dobór pacjentów i dawek leków oraz monitorowanie w trakcie terapii zmniejszają ryzyko rozwoju powikłań [45].

W Polsce, w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej, aktywnej postaci WZJG zarejestrowane zostały:

- infliksymab – chimerowe ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne będące inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*, TNF alfa),
- adalimumab – rekombinowane przeciwciało monoklonalne anty-TNF alfa,
- golimumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-TNF alfa,
- wedolizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw integrynie  $\alpha 4\beta 7$ , która ulega ekspresji na limfocytach pomocniczych (Th),
- ustekinumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 $\kappa$ , inhibitor interleukin IL-12 i IL-23 [10], [45].

Odrębną klasę leków stanowią **inhibitory kinaz janusowych (JAK)** modyfikujące przebieg choroby i jednocześnie działające w sposób ukierunkowany molekularnie, do których należy tofacytynib oraz interwencja wnioskowana tj. filgotynib [2], [46].

Schemat postępowania terapeutycznego u chorych na WZJG w zależności od postaci choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16. Postępowanie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od nasilenia rzutu choroby [10].**

Rzut	<i>Proctitis ulcerosa</i>	<i>Left-sided colitis</i>	<i>Pancolitis</i>
<b>Łagodny Umiarkowany</b>	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, GKS doodbytnicze (pianka, czopki)	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, budesonid MMX, GKS o działaniu układowym	5-ASA (doustnie), budesonid MMX, GKS o działaniu układowym
<b>Ciężki</b>	Leczenie w warunkach szpitalnych (w tym: GKS, leki immunosupresyjne, leki ukierunkowane molekularnie)		
<b>Remisja</b>	5-ASA (czopki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (wlewki) i/lub 5-ASA doustnie, tiopuryny	5-ASA (doustnie), tiopuryny

5-ASA – pochodne kwasu 5-aminosalicylowego; GKS – glikokortykosteroidy; MMX - technologia przedłużonego uwalniania

## Leczenie ostrego rzutu – indukcja remisji

### 1. Rzut lekki i umiarkowany

- rzut lekki i zmiany ograniczone do dalszego odcinka jelita:
  - leczenie ambulatoryjne, bez ograniczeń w trybie życia i diecie,
- rzut umiarkowany (zajęcie większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy okrężnicy):
  - przeważnie konieczne leczenie szpitalne,
- wybór leku:
  - zapalenie odbytnicy – mesalazyna (pochodna 5-ASA) w czopkach 1 g/dobę; alternatywnie wlewki w postaci zawiesiny; można rozważyć dodanie mesalazyny doustnie lub glikokortykosteroidów (GKS) doodbytniczo; w przypadkach opornych należy rozważyć leki immunosupresyjne,
  - postać lewostronna – wstępne leczenie miejscowe wlewkami z mesalazyny w dawce 1 g/dobę w połączeniu z mesalazyną doustnie >3 g/dobę; mniej skuteczna jest monoterapia mesalazyną miejscowo albo doustnie. W razie nieuzyskania szybkiej poprawy należy dołączyć glikokortykosteroidy – budesonid MMX doustnie (uwalniany w jelicie grubym) lub GKS działające ogólnoustrojowo,
  - postać rozległa – mesalazyna doustnie  $\geq 2$  g/dobę i 1 g/dobę we wlewce doodbytniczej; należy dołączyć budesonid MMX lub GKS ogólnoustrojowe w razie nieuzyskania szybkiej poprawy oraz u chorych, u których do rozwoju rzutu choroby doszło w czasie stosowania właściwego leczenia podtrzymującego,



- *pouchitis* (zapalenie zbiornika wytworzonego operacyjnie w trakcie proktokolektomii) – należy zastosować antybiotyki (metronidazol, cyprofloksacynę) [6].

## 2. Rzut ciężki

- bezwzględnie konieczna jest hospitalizacja (należy wykonać badania w kierunku toksyn *C. difficile* i sigmoidoskopię bez przygotowania, RTG przeglądowy jamy brzusznej w celu wykrycia ewentualnych powikłań tj. ostrego rozdęcia okrężnicy lub perforacji okrężnicy będących wskazaniem do niezwłocznego leczenia chirurgicznego),
- intensywne leczenie zachowawcze (uzupełnianie niedoborów wody, elektrolitów, albuminy, w przypadku stężenia hemoglobiny  $\leq 8-10$  g/dl może być wskazane przetoczenie krwi, w razie nudności lub wymiotów wskazane żywienie pozajelitowe),
- glikokortykosteroidy dożylnie:
  - hydrokortyzon 400 mg/dobę w 4 dawkach podzielonych lub metyloprednizolon 60 mg/dobę w jednej dawce,
  - w razie nietolerancji GKS należy zastosować cyklosporynę dożylnie w dawce początkowej 2 mg/kg/dobę, modyfikowanej zależnie od stężenia leku w surowicy,
  - ocena odpowiedzi na GKS po upływie 3 dni (częstotliwość wypróżnień, stężenie CRP, RTG przeglądowy jamy brzusznej, jeśli wskazany klinicznie),
- brak poprawy po glikokortykosteroidach:
  - cyklosporyna dożylnie 2 mg/kg/dobę lub infliksymab dożylnie 5 mg/kg jednorazowo, lub takrolimus,
  - ewentualnie adalimumab (160 mg podskórnie), golimumab (200 mg podskórnie), wedolizumab (300 mg dożylnie) lub ustekinumab (mc.  $\leq 55$  kg - 260 mg, 56–85 kg – 390 mg, 85 kg – 520 mg dożylnie) tofacytynib (10 mg 2xdobę doustnie przez 8 tygodni),
  - w razie skuteczności jednej dawki leku biologicznego należy kontynuować jego podawanie: infliksymab 5 mg/kg dożylnie po 2 i 6 tygodniach od 1. dawki; adalimumab 80 mg podskórnie po 14 dniach od 1. dawki; golimumab (u chorych  $< 80$  kg mc. 100 mg podskórnie po 2 i 6 tygodniach; u chorych  $\geq 80$  kg mc. 100 mg po 2 i 4 tygodniach); wedolizumab 300 mg dożylnie po 2 i 6 tygodniach od 1. dawki; ustekinumab 90 mg podskórnie po 8 tygodniach od 1. dawki;
  - w razie braku poprawy w ciągu kolejnych 4–7 dni (wcześniej w przypadku pogorszenia) należy rozważyć leczenie operacyjne,
  - nie należy stosować antybiotyków bez potwierdzenia zakażenia bakteryjnego [6].

## Leczenie podtrzymujące

- celem leczenia podtrzymującego jest zapobieganie nawrotom choroby,
- wybór leczenia farmakologicznego zależy od zasięgu, częstości i ciężkości zaostrzeń choroby, nieskuteczności uprzedniego leczenia podtrzymującego oraz leku zastosowanego w czasie ostatniego rzutu,



- u chorych odpowiadających na leczenie pochodnymi kwasu aminosalicylowego (5-ASA) lub glikokortykosteroidami podawanymi doustnie lub doodbytniczo:
  - leczeniem z wyboru są pochodne 5-ASA (preferowana jest mesalazyna wykazująca mniej skutków ubocznych); u chorych z zapaleniem odbytnicy w dawce 3 g/tydzień doodbytniczo, u chorych z postacią lewostronną  $\geq 1,2$  g/dobę doustnie lub doodbytniczo, u pozostałych - doustnie,
  - leczenie drugiego rzutu obejmuje skojarzone leczenie pochodnymi 5-ASA drogą doustną i doodbytniczą,
  - pochodne 5-ASA w leczeniu podtrzymującym stosuje się przewlekłe, a dodatkowym celem jest prewencja raka jelita grubego,
- u chorych z wczesnymi i częstymi nawrotami pomimo stosowania pochodnych 5-ASA lub nietolerujący tych leków oraz u pacjentów, u których remisję indukowano cyklosporyną, należy zastosować azatioprynę (2-2,5 mg/kg/dobę) lub merkaptopurynę (1-1,5 mg/kg/dobę),
- w przypadku uzyskania remisji w wyniku zastosowania leku biologicznego należy stosować go nadal: infliksymab (5 mg/kg dożylnie co 8 tygodni wraz z analogiem puryn lub bez); adalimumab 40 mg podskórnice co 2 tygodnie; golimumab (u chorych <80 kg mc. 50 mg podskórnice co 4 tygodni, u chorych  $\geq 80$  kg mc. 100 mg co 4 tygodnie); wedolizumab 300 mg dożylnie co 8 tygodnie; ustekinumab 90 mg podskórnice co 12 tygodni,
- chorzy, u których remisję uzyskano po zastosowaniu tofacytynibu powinni kontynuować stosowanie tego leku w leczeniu podtrzymującym [6].

Według kryteriów *European Crohn's and Colitis Organisation*:

- steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon,
- steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów,
- oporność na leczenie immunosupresyjne oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę) [11].

### **Leczenie chirurgiczne**

Leczenie chirurgiczne jest ostateczną metodą terapeutyczną u pacjentów z WZJG niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami choroby.

Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie całkowicie jelita grubego. W leczeniu WZJG nie zaleca się stosowania częściowych resekcji jelita, w tym hemikolektomii.

Wyróżnia się 3 rodzaje zabiegów chirurgicznych:

- całkowite wycięcie odbytnicy i okrężnicy (proktokolektomia) z wytworzeniem końcowej przetoki na jelicie krętym (ileostomia) – trwały efekt kliniczny,
- wycięcie samej okrężnicy i zespolenie jelita krętego z odbytnicą – gdy zmiany zapalne w odbytnicy są niewielkie,
- proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika (*pouch*) z końcowego odcinka jelita krętego i zespoleniem go z kanałem odbytu – najczęściej wykonywana, jeżeli operacja jest planowa ze wskazań wybiórczych oraz możliwe jest zachowanie aparatu zwieraczowego [6], [10], [12].

**Tabela 17. Wskazania do leczenia chirurgicznego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [6], [10].**

Operacje	wskazania
<b>planowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba wyniszczająca, niereagująca na optymalne leczenie zachowawcze,</li> <li>• współistniejące powikłania ze strony innych narządów,</li> <li>• podejrzenie przemiany nowotworowej lub dysplazji,</li> <li>• niektóre powikłania miejscowe: zwężenie światła jelita, przetoka odbytniczo--pochwowa lub przetoka jelitowo-pęcherzowa,</li> <li>• wyjątkowo powikłania pozajelitowe, takie jak zgorzelinowe zapalenie skóry,</li> <li>• zahamowanie wzrostu z opóźnieniem dojrzewania płciowego u dzieci,</li> <li>• powikłania długotrwałej korynkosteroidoterapii</li> </ul>
<b>pilne (w ciągu 48 godzin)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ostry rzut choroby i brak poprawy po intensywnym leczeniu zachowawczym; ciężkie rzuty, które w ciągu 3 dni nie poddają się intensywnemu leczeniu GKS i dalszemu 4–7-dniowemu leczeniu drugiego wyboru</li> </ul>
<b>nagle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gwałtowne pogorszenie się stanu chorego,</li> <li>• toksyczne rozdęcie okrężnicy,</li> <li>• wstrząs septyczny,</li> <li>• perforacja jelita,</li> <li>• zapalenie otrzewnej,</li> <li>• masywny krwotok</li> </ul>

GKS – glikokortykosteroidy

Rozwój technik operacyjnych pozwala na zwiększenie komfortu i jakości życia osób wymagających takiego postępowania. Mimo to powszechny jest brak akceptacji leczenia operacyjnego przez chorych, głównie w obawie przez koniecznością wytworzenia stomii, nawet wobec ewidentnych wskazań medycznych.

Jednocześnie, udokumentowano, że komfort życia chorych po leczeniu operacyjnym, nawet jeśli skutkuje ono wytworzeniem stomii, jest zazwyczaj wyższy niż pacjentów ze stale utrzymującymi się objawami aktywnej choroby [12].

## **Postępowanie nefarmakologiczne**

Unikanie stresu, zakażeń przewodu pokarmowego, przyjmowania antybiotyków doustnych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U niektórych chorych skuteczne jest wyeliminowanie mleka z diety [6].

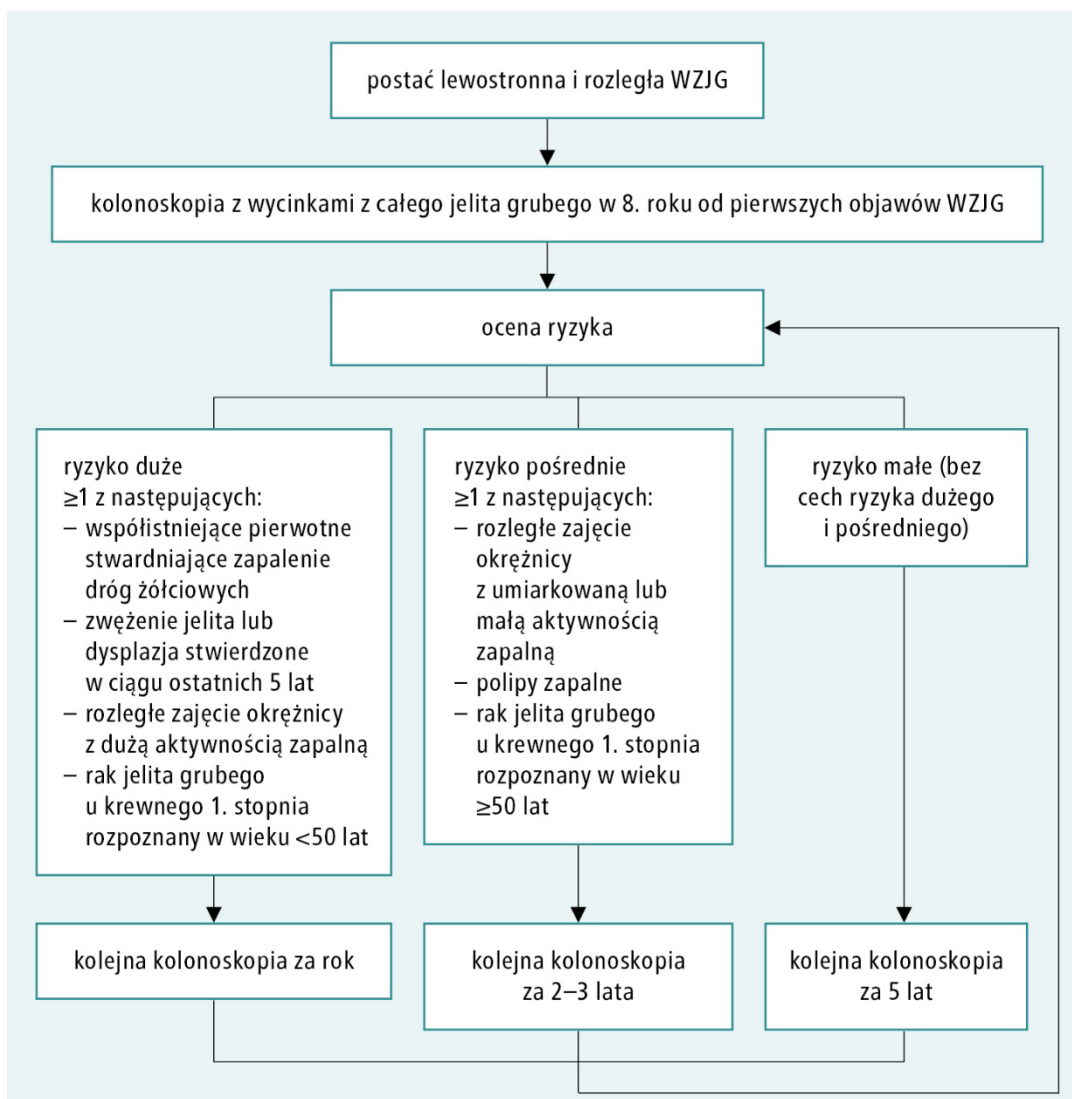
### **2.8.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH**

Do rutynowych badań wykonywanych w ramach monitorowania efektów leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego należą: morfologia krwi obwodowej, oznaczenie OB, CRP oraz stężenia elektrolitów i frakcji białkowych.

Badaniem przydatnym w monitorowaniu skuteczności terapii WZJG jest ocena stężenia kalprotektyny w stolcu, które dobrze odzwierciedla nasilenie zmian zapalnych w jelicie grubym. Ocena stężenia kalprotektyny w stolcu jest pomocna zwłaszcza u chorych z rozpoznaniem WZJG, u których badanie to wykonywano wcześniej w fazie zaostrzenia i następnie po osiągnięciu remisji [12].

W czasie leczenia ważne jest również wykrywanie powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych, przebiegających z cholestazą, stąd też należy okresowo oznaczać aktywność ALP i GGT oraz stężenie bilirubiny w surowicy.

U chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, szczególnie u pacjentów, których choroba trwa ponad 10 lat, niezwykle istotny jest nadzór onkologiczny w kierunku raka jelita grubego. Pierwsze badanie tj. kolonoskopię należy wykonać po 8 latach trwania choroby, a dalszy schemat monitorowania jest zależny od indywidualnego profilu ryzyka (por. rysunek poniżej). Kolonoskopię, najlepiej chromoendoskopię wykonuje się w fazie remisji. W trakcie zwykłej kolonoskopii na całej długości jelita grubego należy pobrać po 4 wycinki co 10 cm i dodatkowo z miejsc podejrzanych (zwężenia, zmiany wypukłe inne niż polipy zapalne), natomiast w chromoendoskopii można ograniczyć pobieranie wycinków do miejsc podejrzanych [6].



Rysunek 1. Nadzór onkologiczny u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [6], [11].

## 2.8.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2022 roku [4] w Polsce w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (K51) w Polsce refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu K51.**

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna	Poziom odpłatności
<p><b>Lista A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem</b></p>	<p><b>mesalazyna, sulfasalazyna i merkaptopuryna hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizon, prednizolon, azatiopryna, cyklosporyna budezonid</b></p>	<p>Ryczałt</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”</b></p>	<p>leczenie ukierunkowane molekularnie: <b>infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab</b></p> <p><u>Kryteria włączenia do programu lekowego</u></p> <p>Do leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem mogą zostać włączeni pacjenci spełniający łącznie kryteria wskazane w punktach 1 i 2.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek od 6 roku życia w przypadku infliksymabu albo wiek od 18 roku życia w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu.</li> <li>2) Pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt; 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>b) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>c) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>d) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ol> </li> <li>3) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem, a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</li> <li>b) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,</li> <li>c) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie.</li> </ol> </li> <li>4) Dopuszcza się zamianę leków infliksymab albo wedolizumab albo tofacytynib albo ustekinumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. - nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</li> </ol> <p><u>Zakończenie leczenia</u> powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-2.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) Stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;</li> <li>3) Wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia.</li> </ol>	<p>Bezpłatnie</p>

W Polsce, w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego ze środków publicznych finansowane są:

- w ramach listy A1. tj. leków dostępnych w aptece na receptę
  - mesalazyna, sulfasalazyna i merkaptopuryna – we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
  - budezonid – we wskazaniu: indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające,
  - hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizon, prednizolon, azatiopryna, cyklosporyna – wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- w ramach programu lekowego B.55 – Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
  - infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab [4].

W ostatnich latach wachlarz terapii biologicznych, których finansowanie odbywa się w ramach programu lekowego B.55 stale się poszerza, a liczba pacjentów kwalifikowanych do takiego leczenia nieznacznie rośnie. Jednak niejednokrotnie bardzo restrykcyjne kryteria kwalifikacji lub dodatkowe ograniczenia możliwości leczenia w programie powodują, że pomimo refundacji kolejnych leków biologicznych, ich dostępność dla chorych jest nadal ograniczona [44].

## **2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*,
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)*,
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*,
- zasoby internetowe;

a także strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG),

- Europejskiej Organizacji ds. Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation; ECCO*),
- Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ang. *British Society of Gastroenterology; BSG*);
- agencji oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence; NICE*),
- Niemieckiego Towarzystwa ds. Chorób Metabolicznych i Układu Pokarmowego (ang. *German Society for Digestive and Metabolic Diseases*),
- Szwajcarskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ang. *Swiss Society of Gastroenterology*);
- Amerykańskiego Stowarzyszenia Gastroenterologicznego (ang. *American Gastroenterological Association; AGA*),
- Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (ang. *American College of Gastroenterology; ACG*),
- Kolumbijskiego Stowarzyszenia Gastroenterologicznego (ang. *Colombian Association of Gastroenterology*),
- Światowej Organizacji Gastroenerologicznej (ang. *World Gastroenterology Organisation; WGO*).

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia umiarkowanej do ciężkiej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.



Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**Tabela 19. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia umiarkowanej lub ciężkiej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stan na: styczeń 2022).**

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
Polska	<p style="text-align: center;"><b>Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2013 [11]</b></p>	<p><u>Zalecenia ogólne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków w formie czopków doodbytniczych. Lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna, a w razie jej nieskuteczności steroidy stosowane doodbytniczo (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%).</li> <li>• W przypadku zmian lewostronnych o aktywności małej do średniej postępowaniem z wyboru jest stosowanie doustnie preparatów sulfasalazyny lub mesalazyny oraz preparatów o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi należy zastosować steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny doustnie i/lub w postaci wlewek lub pianek doodbytniczych (A – 100%).</li> <li>• W postaci WZJG z zajęciem całego jelita grubego (<i>pancolitis</i>) o aktywności małej do średniej lekami pierwszego wyboru są doustne preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce co najmniej 3 g/dobę. W przypadku braku odpowiedzi należy dołączyć steroidy o działaniu układowym. W leczeniu podtrzymującym stosuje się doustnie preparaty sulfasalazyny lub mesalazyny w dawce 2 g/dobę (A – 86%, B – 14%).</li> <li>• W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego sulfasalazyną lub mesalazyną lekami drugiego wyboru są pochodne tiopuryn (A – 100%).</li> <li>• W przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.) (A – 100%).</li> <li>• W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anty-TNF (A – 100%).</li> <li>• Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mgw przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w przeliczeniu na hydrokortyzon). Leczenie dodatkowe (wyrównanie ewentualnych niedoborów wodno-elektrolitowych, antybiotyki, leczenie żywieniowe, leczenie niedokrwistości, profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych) powinno być prowadzone równolegle w zależności od stanu chorego i wyników badań laboratoryjnych (A – 86%, B – 14%).</li> <li>• W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego (A – 86%, B – 14%).</li> <li>• W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (A – 100%).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu, jak i wedolizumabu, tofacytynibu i ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p><u>Interpretacja zaleceń</u>  A: akceptacja w całości  B: akceptacja z pewnym zastrzeżeniem  C: akceptacja z poważnym zastrzeżeniem  D: odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem  E: odrzucenie w całości.</p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
USA	<p style="text-align: center;"><b>American Gastroenterological Association (AGA) 2020 [15]</b></p>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym rekomenduje się stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, tofacytynibu lub ustekinumabu (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>• Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy wcześniej nie przyjmowali leków biologicznych w celu indukcji remisji powinni otrzymywać infliksymab lub wedolizumab zamiast adalimumabu (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>• U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy wcześniej nie przyjmowali leków biologicznych tofacytynib powinien być stosowany wyłącznie w trakcie badań klinicznych lub rejestrowych (brak rekomendacji; brak wystarczających dowodów naukowych). Komentarz: w zaktualizowanych zaleceniach (26 lipca 2019 r.) FDA rekomenduje stosowanie tofacytynibu tylko w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji inhibitorów TNF-a.</li> <li>• U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy wcześniej otrzymywali infliksymab, do indukcji remisji zaleca się stosowanie ustekinumabu lub tofacytynibu (zwłaszcza u osób z pierwotnym brakiem odpowiedzi) zamiast wedolizumabu lub adalimumabu (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>• Nie zaleca się monoterapii pochodnymi tiopuryn do indukcji remisji u chorych z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego WZJG (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – bardzo niska).</li> <li>• Stosowanie tiopuryn zamiast braku leczenia zaleca się do utrzymania remisji u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>• Nie zaleca się monoterapii metotreksatem do indukcji oraz utrzymania remisji u chorych z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego WZJG (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>• U pacjentów z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego WZJG w celu wywołania remisji zaleca się stosowanie leków biologicznych (inhibitorów TNF-a, wedolizumabu lub ustekinumabu) lub tofacytynibu zamiast monoterapii pochodnymi tiopuryn (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>• Organizacja AGA nie wydała rekomendacji w zakresie przewagi monoterapii lekami biologicznymi względem monoterapii pochodnymi tiopuryn w celu utrzymania remisji u chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (brak rekomendacji; brak wystarczających dowodów naukowych).</li> <li>• Zalecana jest terapia skojarzona za pomocą inhibitorów TNF-a, wedolizumabu, ustekinumabu z pochodnymi tiopuryn lub metotreksatem względem monoterapii lekami biologicznymi (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska). Komentarz: pacjenci, szczególnie ci z mniej nasiloną chorobą, którzy przywiązują większą wagę do bezpieczeństwa terapii biologicznej i mniejszą wagę do skuteczności terapii skojarzonej mogą wybrać monoterapię lekami biologicznymi.</li> <li>• Zalecana jest terapia skojarzona za pomocą inhibitorów TNF-a, wedolizumabu, ustekinumabu wraz z pochodnymi tiopuryn lub metotreksatem względem monoterapii pochodnymi tiopuryn (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>• U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG zaleca się wczesne zastosowanie leków biologicznych z lub bez leków immunomodulujących zamiast stopniowego zwiększania dawki po niepowodzeniu terapii pochodnymi 5-ASA (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – bardzo niska). Komentarz: pacjenci, szczególnie ci z mniej nasiloną chorobą, którzy przywiązują większą wagę do bezpieczeństwa terapii 5-ASA i mniejszą wagę do skuteczności leków biologicznych lub tofacytynibu mogą wybrać terapię stopniowego zwiększania dawki 5-ASA.</li> </ul>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy uzyskali remisję w wyniku stosowania leków biologicznych i/lub leków immunomodulujących lub tofacytynibu, nie zaleca się stosowania pochodnych 5-ASA do indukcji i utrzymania remisji (rekomen-dacja – warunkowa; jakość dowodów – bardzo niska).</li> <li>• W przypadku pacjentów hospitalizowanych z ostrym, ciężkim rzutem WZJG należy podawać metyloprednizolon dożylnie w zakresie dawek 40-60 mg/dobę zamiast wyższych dawek GKS (rekomen-dacja – warunkowa; jakość dowodów – bardzo niska).</li> <li>• U chorych hospitalizowanych z opornością na dożylnie podawane glikokortykosteroidy zaleca się leczenie infliksymabem lub cyklosporyną (rekomen-dacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p><u>Interpretacja zaleceń</u>  Siła rekomendacji: silna (rekomenduje się...); warunkowa (sugeruje się...); brak rekomendacji.  Poziom dowodów naukowych:  Wysoki: przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań  Umiarkowany: pewność oszacowanego efektu interwencji jest umiarkowana - rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić  Niski: zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone - rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego  Bardzo niski: bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego.</p>
	<p><b>American College of Gastroenterology (ACG) 2019 [14]</b></p>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u>  <u>Indukcja remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się doustne podawanie budezonidu MMX (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>• Bez względu na rozległość zmian zapalnych zaleca się stosowanie doustnych systemowych glikokortykosteroidów (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>• Nie zaleca się monoterapii pochodnymi tiopuryn lub metotreksatem (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – niska).</li> <li>• Rekomendowane jest leczenie inhibitorami TNF-a: adalimumabem, golimumabem lub infliksymabem (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – wysoka).</li> <li>• Po niepowodzeniu terapii pochodnymi 5-ASA i stosowania inhibitorów TNF-a w celu indukcji remisji, nie zleca się dalszego stosowania 5-ASA (rekomen-dacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>• W przypadku stosowania infliksymabu do indukcji remisji, rekomendowana jest terapia skojarzona z pochodnymi tiopuryn (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana dla azatiopryny).</li> <li>• Rekomendowane jest stosowanie wedolizumabu w leczeniu indukcyjnym (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>• Po niepowodzeniu leczenia za pomocą inhibitorów TNF-a rekomendowane jest stosowanie wedolizumabu do indukcji remisji (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>• Rekomenduje się podawanie tofacytynibu w dawce 10 mg/2xdobę doustnie przez 8 tygodni w celu indukcji remisji (rekomen-dacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> </ul>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Po niepowodzeniu leczenia za pomocą inhibitorów TNF-a rekomendowane jest stosowanie tofacytynibu do indukcji remisji (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie inhibitorami TNF-a i tracą tę odpowiedź, sugeruje się ocenę stężenia przeciwciał w surowicy krwi (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – bardzo niska).</li> </ul> <p><i>Leczenie podtrzymujące:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów, którzy uzyskali remisję, ale doświadczyli niepowodzenia terapii za pomocą 5-ASA i aktualnie stosują inhibitory TNF-a, nie rekomenduje się jednoczesnego podawania 5-ASA w leczeniu podtrzymującym (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>Nie rekomenduje się podawania systemowych glikokortykosteroidów w leczeniu celu utrzymania remisji (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>W przypadku uzyskania remisji w wyniku terapii GKS, zaleca się stosowanie pochodnych tiopuryn w leczeniu podtrzymujących zamiast braku leczenia lub leczenia GKS (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>Nie rekomenduje się stosowania metotreksatu w celu utrzymania remisji (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>Rekomendowana jest kontynuacja leczenia anty-TNF-a za pomocą adalimumabu, golimumabu lub infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku podawania inhibitorów TNF-a (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>Rekomendowana jest kontynuacja terapii wedolizumabem w leczeniu podtrzymującym w przypadku, gdy remisja została uzyskana w wyniku podawania wedolizumabu (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>Rekomendowana jest kontynuacja terapii tofacytynibem w leczeniu podtrzymującym w przypadku, gdy remisja została uzyskana w wyniku podawania tofacytynibu (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu, jak i ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p><i>Chorzy hospitalizowani:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów hospitalizowanych z ostrym, ciężkim rzutem WZJG, którzy nie odpowiadają na leczenie dożylnie podawanymi glikokortykosteroidami przez 3-5 dni, rekomenduje się ratunkową terapię za pomocą infliksymabu lub cyklosporyny (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>U chorych z ostrym, ciężkim rzutem WZJG, którzy uzyskali remisję w wyniku leczenia infliksymabem, rekomenduje się zastosowanie tego samego leku w leczeniu podtrzymującym (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana).</li> <li>U chorych z ostrym, ciężkim rzutem WZJG, którzy uzyskali remisję w wyniku leczenia cyklosporyną, rekomenduje się zastosowanie pochodnych tiopuryn w leczeniu podtrzymującym (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – niska).</li> <li>U chorych z ostrym, ciężkim rzutem WZJG, którzy uzyskali remisję w wyniku leczenia cyklosporyną, sugeruje się zastosowanie wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym (rekomendacja – warunkowa; jakość dowodów – bardzo niska).</li> </ul> <p><u>Interpretacja zaleceń</u> Siła rekomendacji: Silna: korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi)</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p>Warunkowa: niepewność odnośnie do stosunku korzyści oraz potencjalnego ryzyka; choć dane przemawiają za (przeciw) stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi (słabości) interwencji.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:                      Wysoki: RCT, duży rozmiar efektu                      Średni: RCT niższej jakości, ale z zachowaną spójnością danych, bezpośrednio badania do tematu                      Niski: precyzyjne badania obserwacyjne                      Bardzo niski: badania obserwacyjne obciążone ryzykiem błędów systematycznych.</p>
<p><b>Europa</b></p>	<p><b>European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2017 [18]</b></p>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie systemowych glikokortykosteroidów są wskazane u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywnością lewostronnego WZJG oraz z łagodną postacią, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie mesalazyną (poziom dowodów 1).</li> <li>• U pacjentów z chorobą oporną na doustne glikokortykosteroidy należy zastosować leczenie dożylnymi steroidami (poziom dowodów 4) lub inhibitorami TNF-a (poziom dowodów 1), najlepiej w połączeniu z tiopurynami, przynajmniej w przypadku infliksymabu (poziom dowodów 2), wedolizumabem (poziom dowodów 2) lub takrolimusem (poziom dowodów 2). Opcją może być leczenie drugiego rzutu innym inhibitorem TNF-a (poziom dowodów 4) lub wedolizumabem (poziom dowodów 2).</li> <li>• Inhibitory TNF-a lub wedolizumab mogą być stosowane jako terapia biologiczna pierwszego rzutu. Wedolizumab jest skuteczny u pacjentów z niepowodzeniem terapii anty-TNF (poziom dowodów 2).</li> <li>• U pacjentów reagujących na wedolizumab, należy kontynuować leczenie podtrzymujące wedolizumabem (poziom dowodów 2).</li> <li>• U chorych reagujących na inhibitory TNF-a właściwe jest utrzymanie remisji poprzez kontynuację leczenia anty-TNF w skojarzeniu z pochodnymi tiopuryn lub bez tiopuryn (poziom dowodów 1). Stosowanie pochodnych tiopuryn w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest opcją alternatywną (poziom dowodów 4).</li> <li>• U chorych nieleczonych wcześniej pochodnymi tiopuryn, z ciężką postacią WZJG reagującą na GKS, cyklosporynę lub takrolimus, zastosowanie tiopuryn jest właściwe do utrzymania remisji (poziom dowodów 2).</li> <li>• Pacjenci z umiarkowanym WZJG opornym na pochodne tiopuryn powinni być leczeni inhibitorami TNF-a (poziom dowodów 1) lub wedolizumabem (poziom dowodów 2). W przypadku niepowodzenia leczenia podtrzymującego należy rozważyć inny inhibitor TNF-a (poziom dowodów 4) lub wedolizumab (poziom dowodów 2), a kolektomia jest zalecana, jeśli dalsza terapia nie przynosi wyraźnych korzyści klinicznych (poziom dowodów 5).</li> <li>• Stosowanie mesalazyny w leczeniu podtrzymującym remisję powinno być kontynuowane w perspektywie długoterminowej (poziom dowodów 3), gdyż redukuje ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (poziom dowodów 3).</li> <li>• W świetle ograniczonych dowodów, nie można wydać rekomendacji dla czasu trwania leczenia z zastosowaniem azatiopryny, inhibitorów TNF-a lub wedolizumabu, przy czym wydłużone stosowanie tych leków może być konieczne (poziom dowodów 4).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu oraz tofacytynibu i ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p><u>Interpretacja zaleceń</u>                      Poziom dowodów naukowych:</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności</li> <li>2. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</li> <li>3. Prospektywne badania kohortowe</li> <li>4. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</li> <li>5. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</li> </ol>
<p><b>Wielka Brytania</b></p>	<p><i>British Society of Gastroenterology (BSG) 2019 [16]</i></p>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowane jest stosowanie doustnych glikokortykosteroidów, takich jak prednizolon w dawce 40 mg/dobę przez 6-8 tygodni (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka; zgodność: 100%).</li> <li>• Pacjenci poddani leczeniu podtrzymującemu za pomocą wysokich dawek 5-ASA, którzy wymagali 2 lub więcej cykli steroïdoterapii w ciągu ostatniego roku, lub w przypadku steroïdoozależności lub steroïdooporności, wymagają eskalacyjnego leczenia pochodnymi tiopuryn (rekomendacja – silna; jakość dowodów – umiarkowana) lub inhibitorami TNF-a (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka) lub wedolizumabem (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka) lub tofacytynibem (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka). Wybór leku powinien być zdeterminowany czynnikami klinicznymi, preferencją chorego, kosztami, przewidywanym stosowaniem się do zaleceń oraz dostępnością sprzętu do podawania leku (zgodność: 96,6%).</li> <li>• Doustne pochodne kwasu 5-aminosalicylowego powinny stanowić standardowe leczenie podtrzymujące (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka). Potwierdzono skuteczność dawkowania pochodnych 5-ASA raz na dobę (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka), co poprawia stopień stosowania się do zaleceń lekarskich (zgodność: 100%).</li> <li>• Stosowanie wedolizumabu jest rekomendowane w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-a (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka; zgodność: 97,7%).</li> <li>• Stosowanie tofacytynibu jest rekomendowane w indukcji remisji oraz leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-a (rekomendacja – silna; jakość dowodów – wysoka; zgodność: 91,1%).</li> <li>• W przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji pochodnych 5-ASA stosowanych doustnie lub miejscowo sugeruje się zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (w postaci czopków) (rekomendacja – słaba; jakość dowodów – niska; zgodność: 84,8%).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu oraz ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p><u>Interpretacja zaleceń</u>  Siła rekomendacji:  Silna: korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi)  Warunkowa/ słaba: niepewność odnośnie do stosunku korzyści oraz potencjalnego ryzyka; choć dane przemawiają za (przeciw) stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi (słabości) interwencji.  Poziom dowodów naukowych:  Wysoki: przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań  Umiarkowany: pewność oszacowanego efektu interwencji jest umiarkowana - rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić</p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p>Niski: zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone - rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego                      Bardzo niski: bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego.</p>
	<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 [19]</b></p>	<p><u>Ukierunkowane molekularnie leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) niezależnie od rozległości zmian zapalnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory TNF-a tj. infliksymab, adalimumab i golimumab rekomendowane są w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiadają odpowiednio na standardową terapię, obejmującą stosowanie glikokortykosteroidów oraz merkaptopuryny lub azatiopryny, lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do takiej terapii (2015 r., 2018 r.).</li> <li>• Stosowanie wedolizumabu jest rekomendowane w indukcji remisji i leczeniu podtrzymującym. Lek należy podawać do czasu utraty odpowiedzi na leczenie lub konieczności leczenia chirurgicznego (2015 r., 2018 r.).</li> <li>• Stosowanie tofacytynibu lub ustekinumabu jest rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG w przypadku braku wystąpienia lub utraty odpowiedzi na standardową terapię lub leki biologiczne (inhibitory TNF-a) lub takie leczenie jest źle tolerowane (odpowiednio: 2018 r., 2020 r.).</li> </ul> <p><b>Zalecenia odnośnie stosowania filgotynibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są aktualnie (styczeń 2020 r.) w fazie przygotowań.</b></p>
<p><b>Szwajcaria</b></p>	<p><b>Swiss Society of Gastroenterology 2020 [17]</b></p>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowana jest doustna steroidoterapia (0,75-1 mg/kg ekwiwalentu prednizonu, nie przekraczać dawki 60 mg/dobę).</li> <li>• Po skutecznym zmniejszeniu dawki GKS należy podjąć próbę zmiany leczenia na miejscowe lub doustne pochodne kwasu 5-aminosalicylowego w leczeniu podtrzymującym. W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć terapię skojarzoną za pomocą GKS oraz tiopuryn (azatiopryny / 6-merkaptopuryny) lub leczenie biologiczne.</li> <li>• W przypadku steroidozależności, należy zastosować terapię azatiopryną/ 6-merkaptopuryną lub inhibitorami TNF-a (preferencyjnie w skojarzeniu z AZA/ 6-MP) lub wedolizumabem lub tofacytynibem.</li> <li>• Leczenie podtrzymujące pochodnymi tiopuryn jest odpowiednie u pacjentów z niskim ryzykiem progresji, którzy dobrze odpowiadali na pierwszy cykl steroidoterapii.</li> <li>• W przypadku oporności na glikokortykosteroidy leczeniem z wyboru są inhibitory TNF-a lub wedolizumab, które umożliwiają uzyskanie remisji wolnej od GKS. Zastosowanie anti-TNF w skojarzeniu z AZA/ 6-MP jest opcją terapeutyczną.</li> <li>• W przebiegu WZJG opornym na glikokortykosteroidy, jak i w steroidozależności można zastosować tofacytynib, szczególnie u pacjentów po niepowodzeniu leczenia immunomodulującego.</li> <li>• W przypadku WZJG opornego na leczenie immunomodulujące należy rozważyć zastosowanie terapii biologicznej tj. inhibitorów TNF-a lub wedolizumabu. Zamiana inhibitora TNF-a na inny jest wskazane w przypadku potwierdzenia obecności przeciwciał w surowicy krwi, podczas gdy zmiana na wedolizumab jest preferowana w przypadku niepowodzenia leczenia anty TNF-a. Po niepowodzeniu terapii wedolizumabem odpowiednią alternatywą jest zastosowanie tofacytynibu.</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p>



Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.
Niemcy	<i>German Society for Digestive and Metabolic Diseases 2019 [21]</i>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG, którzy nie odpowiadają lub źle tolerują glikokortykosteroidy lub są one przeciwwskazane, należy zastosować inhibitory TNF-a (rekomendacja – B; jakość dowodów – 2) lub cyklosporyną (rekomendacja – B; jakość dowodów – 1) lub takrolimusem (rekomendacja – B; jakość dowodów – 2).</li> <li>• Infliksymab powinien być stosowany w skojarzeniu z pochodnymi tiopuryn (rekomendacja – B; jakość dowodów – 2).</li> <li>• U pacjentów odpowiadających na leczenie inhibitorami kalcyneuryny (takrolimus), można rozpocząć terapię pochodnymi tiopuryn (azatiopryną, 6-merkaptopuryną) (rekomendacja – 0; jakość dowodów – 3) lub wedolizumabem (rekomendacja – 0; jakość dowodów – 4).</li> <li>• Pacjenci, którzy odpowiadają na indukcyjną terapię inhibitorami TNF-a powinni kontynuować stosowanie tych leków (w skojarzeniu z tiopurynami lub bez) w leczeniu podtrzymującym (rekomendacja – A; jakość dowodów – 1).</li> <li>• Pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi na inhibitory TNF-a powinni otrzymać wedolizumab (rekomendacja – B; jakość dowodów – 2) lub inhibitor kalcyneuryny (rekomendacja – B; jakość dowodów – 3).</li> <li>• Pacjenci z umiarkowanym WZJG i wtórnym brakiem odpowiedzi na inhibitory TNF-a powinni otrzymać inny preparat anty-TNF-a (rekomendacja – B; jakość dowodów – 4) lub wedolizumab (rekomendacja – B; jakość dowodów – 2) lub inhibitor kalcyneuryny (rekomendacja – B; jakość dowodów – 3).</li> <li>• W przypadku odpowiedzi na leczenie indukcyjne wedolizumabem rekomendowana jest terapia podtrzymująca za pomocą wedolizumabu (rekomendacja – A; jakość dowodów – 1).</li> <li>• Zalecane jest długoterminowe stosowanie mesalazyny w celu prewencji nowotworu jelita grubego (rekomendacja – B; jakość dowodów – 2).</li> <li>• W leczeniu podtrzymującym nie należy stosować GKS, metotreksatu, cyklosporyny ani takrolimusu (jedynie w wyjątkowych przypadkach) (rekomendacja – B; jakość dowodów – 4).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p><u>Interpretacja zaleceń</u> Siła rekomendacji: A: silna B: umiarkowana 0: neutralna. Poziom dowodów naukowych: 1. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności 2. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością 3. Prospektywne badania kohortowe 4. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne 5. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
Francja	<p><i>French national consensus (Peyrin-Biroulet) 2016 [22]</i></p>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, którzy przestrzegają zalecanego leczenia, otrzymują leczenie podtrzymujące za pomocą pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego, po wystąpieniu nowego rzutu zaleca się stosowanie doustnych glikokortykosteroidów lub optymalizację leczenia 5-ASA poprzez podwojenie dawki leków doustnych do <math>\geq 4</math> g/dzień oraz ich skojarzenie z preparatami 5-ASA podawanymi doodbytniczo. Jeśli u chorego występuje odpowiedź na takie leczenie należy kontynuować podawanie zwiększonych dawek 5-ASA, a jeśli brak odpowiedzi na zwiększone dawki 5-ASA w okresie 8 tygodni należy rozpocząć podawanie doustnych GKS (u chorych odpowiadających na terapię doustnymi GKS należy podawać jednocześnie doustne 5-ASA).</li> <li>• W przypadku nietolerancji leczenia za pomocą GKS w monoterapii należy rozpocząć terapię inhibitorem TNF-a lub wedolizumabem (w przypadku gdy występują przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia anty-TNF-a). Leczenie anty-TNF-a należy kontynuować u chorych odpowiadających na taką terapię, a jeśli wystąpi niepowodzenie leczenia należy podać wedolizumab.</li> <li>• W przypadku pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG oraz steroidozależnością należy rozpocząć leczenie azatiopryną. Po wystąpieniu odpowiedzi na leczenie należy zaniechać podawania GKS i kontynuować podawanie azatiopryny w monoterapii. W przypadku braku odpowiedzi nie osiągnięto konsensusu ekspertów a możliwe opcje leczenia obejmują optymalizację dawki azatiopryny lub leczenie inhibitorem TNF-a.</li> <li>• W przypadku pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG oraz steroidoopornością należy zastosować inhibitory TNF-a. Stosowanie wedolizumabu jest wskazane w przypadku niepowodzenia terapii anty-TNF-a w pierwszej linii, natomiast jeśli doszło do kolejnego niepowodzenia leczenia należy dokonać zmiany leczenia na wedolizumab lub inny preparat anty-TNF-a.</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu oraz tofacytynibu i ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>
Kolumbia	<p><i>Colombian Association of Gastroenterology 2020 [20]</i></p>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu pierwszej linii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG niezależnie od rozległości zmian, zalecane jest stosowanie glikokortykosteroidów w celu indukcji remisji (rekomendacja – silna; jakość dowodów – bardzo niska).</li> <li>• Zastosowanie budezonidu MMX lub doustnego prednizonu jest rekomendowane do indukcji remisji u chorych nieodpowiadających na pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, zarówno doustne jak i podawane miejscowo (rekomendacja – silna; jakość dowodów – bardzo niska).</li> <li>• Pochodne tiopuryn są rekomendowane do stosowania w leczeniu podtrzymującym remisję u chorych ze steroidoopornością (rekomendacja – silna; jakość dowodów – bardzo niska).</li> <li>• Stosowanie leczenia podtrzymującego za pomocą 6-merkaptopuryny jest rekomendowane u chorych nietolerujących azatiopryny (rekomendacja – silna; jakość dowodów – bardzo niska).</li> <li>• W indukcji remisji klinicznej oraz leczeniu podtrzymującym rekomendowane jest stosowanie: inhibitorów TNF-a (infliksymabu, adalimumabu oraz golimumabu), inhibitora integryny <math>\alpha 4\beta 7</math> – wedolizumabu, lub inhibitorów IL-12 i IL-23 - ustekinumabu (rekomendacja – silna; jakość dowodów – niska).</li> <li>• Terapia ustekinumabem lub tofacytynibem powinna być zastosowana u chorych, którzy nie odpowiadają na inhibitory TNF-a. Wedolizumab cechuje się najniższym ryzykiem rozwoju infekcji spośród leków biologicznych (dobra praktyka kliniczna).</li> </ul>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie tofacytynibu jest zalecane w indukcji oraz utrzymaniu remisji w przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji inhibitorów TNF-a (rekomen-dacja – warunkowa; jakość dowodów – bardzo niska).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p><u>Interpretacja zaleceń</u> Siła rekomendacji: Silna: korzystne efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi Warunkowa: niepewność odnośnie stosunku korzyści oraz potencjalnego ryzyka. Poziom dowodów naukowych: Wysoki: RCT, duży rozmiar efektu Średni: RCT niższej jakości Niski: precyzyjne badania obserwacyjne Bardzo niski: badania obserwacyjne obarczone ryzykiem błędów systematycznych.</p>
Kanada	<i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group 2015 [24]</i>	<p><u>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG rekomenduje się stosowanie w pierwszej linii doustnych glikokortykosteroidów do indukcji remisji (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: umiarkowana).</li> <li>Ocena wyników leczenia za pomocą GKS powinna nastąpić w ciągu 2 tygodni (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska).</li> <li>U wybranych pacjentów, którzy osiągnęli remisję w czasie terapii doustnymi GKS zaleca się monoterapię pochodnymi tiopuryn w ramach leczenia podtrzymującego (rekomen-dacja: słaba; jakość dowodów: bardzo niska).</li> <li>W celu uzyskania całkowitej remisji wolnej od GKS, u pacjentów którzy nie odpowiadają na terapię tiopurynami lub glikokortykosteroidy rekomenduje się zastosowanie inhibitora TNF-a (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: wysoka).</li> <li>W momencie rozpoczęcia terapii inhibitorem TNF-a zalecane jest skojarzenie leczenia z pochodną tiopuryn lub metotreksatem bardziej niż monoterapia anty-TNF (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: umiarkowana dla azatiopryny i bardzo niska dla metotreksatu). W przypadku pacjentów z WZJG oraz steroidozależnością zalecane jest zastosowanie inhibitora TNF-a w celu indukcji i utrzymania całkowitej remisji wolnej od GKS (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska).</li> <li>U pacjentów, którzy odpowiadają na terapię indukującą za pomocą inhibitora TNF-a zaleca się kontynuowanie terapii anty-TNF-a w celu utrzymania remisji (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska dla infliksymabu i adalimumabu i wysoka dla golimumabu).</li> <li>U pacjentów z suboptymalną odpowiedzią na terapię indukującą inhibitorem TNF-a rekomenduje się zwiększenie dawki w celu osiągnięcia całkowitej remisji (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska).</li> <li>W sytuacji utraty odpowiedzi na terapię podtrzymującą inhibitorem TNF-a zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji (rekomen-dacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska).</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu oraz wedolizumabu, tofacytynibu i ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Referencja	Organizacja/ rok wydania	Zalecane leki/ substancje
		<p><u>Interpretacja zaleceń</u>            Siła rekomendacji: silna (rekomenduje się...); warunkowa/ słaba (sugeruje się...).            Jakość dowodów naukowych:            Wysoki: badania RCT            Średni: badania RCT niższej jakości            Niski: precyzyjne badanie obserwacyjne, kohortowe lub kliniczno-kontrolne            Bardzo niski: badanie obserwacyjne obciążone ryzykiem błędów systematycznych</p>
<p><b>World Gastroenterology Organization (WGO) 2015 [23]</b></p>		<p><u>Zalecenia ogólne</u>            Globalne wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologii dotyczące chorób zapalnych jelit zostały opracowane w podziale na zasobność obszaru zamieszkiwanego przez chorych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w rejonach o średnich zasobach zaleca się stosowanie sulfalazyny u chorych z łagodną do umiarkowaną postacią WZJG. Jeśli remisja nie została uzyskana po terapii pochodną 5-ASA, należy rozważyć podawanie azatiopryny lub 6-merkaptopuryny/azatiopryny. W przypadku niepowodzenia terapii azatiopryną należy rozważyć zastosowanie inhibitora TNF-<math>\alpha</math> lub wedolizumabu. Jeśli dostępne są leki biologiczne, to w zależności od stopnia nasilenia choroby ich stosowanie może być wskazane zamiast prób leczenia immunomodulatorami w monoterapii.</li> <li>• w regionach o szerokim dostępie do zasobów u pacjentów z ciężkim WZJG można rozważyć leczenie cyklosporyną. Zastosowanie infliksymabu lub adalimumabu można rozważyć w przypadku ciężkiego WZJG i umiarkowanie ciężkiego steroidozależnego lub steroidoopornego WZJG. Infliksymab lub wedolizumab podawane dożylnie, lub adalimumab lub golimumab podawane podskórnie stanowią opcje dla pacjentów przyjmowanych ambulatoryjnie z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć terapię inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> lub wedolizumabem.</li> </ul> <p><u>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność filgotynibu, a także tofacytynibu i ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>

Standardem postępowania w terapii indukcyjnej pierwszej linii we wszystkich postaciach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG) z 2013 roku [12] oraz ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) z 2017 roku [18] są pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (np. mesalazyna lub sulfasalazyna) w postaci doodbytniczej i/lub doustnej (nasilenie łagodne i umiarkowane choroby), a także glikokortykosteroidy (np. prednizon lub prednizolon) o działaniu miejscowym lub układowym w przypadku nasilenia umiarkowanego do ciężkiego.

W przypadku nieskuteczności leczenia za pomocą 5-ASA, steroidooporności, steroidozależności lub ciężkiego przebiegu choroby należy zastosować leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) lub inhibitory TNF-a w monoterapii lub skojarzeniu.

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na WZJG rekomendowane jest w nowszych wytycznych praktyki klinicznej, m.in. opublikowanych w latach w 2020 roku rekomendacjach amerykańskich [15], brytyjskich [16], [19], szwajcarskich [17] czy kolumbijskich [20].

Podsumowując, zgodnie z ww. wytycznymi:

- w celu wywołania remisji u pacjentów z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego WZJG zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-a (infliksymabu, adalimumabu lub golimumabu), wedolizumabu lub ustekinumabu lub tofacytynibu,
- leczenie inhibitorami TNF-a tj. infliksymabem, adalimumabem lub golimumabem rekomendowane jest u chorych, którzy nie odpowiadają na standardową terapię, obejmującą stosowanie GKS oraz pochodnych tiopuryn, lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do takiej terapii,
- leczenie wedolizumabem jest rekomendowane do stosowania u chorych nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-a,
- leczenie ustekinumabem lub tofacytynibem jest rekomendowane do stosowania u chorych nieodpowiadających lub źle tolerujących inhibitory TNF-a,
- leczenie tofacytynibem jest zalecane po niepowodzeniu terapii wedolizumabem.

W ramach leczenia podtrzymującego WZJG zaleca się zastosowanie tych samych leków, które pozwoliły na uzyskanie remisji w leczeniu indukującym.

W żadnych spośród zidentyfikowanych wytycznych nie przedstawiono informacji o filgotynibie, co wynika z rejestracji produktu leczniczego Jyseleca® w analizowanym wskazaniu już po opublikowaniu ww. rekomendacji.

## **2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY CHORYCH NA WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłą, nieuleczalną chorobą diagnozowaną w młodym wieku i przebiegającą z bolesnymi i wyniszczającymi objawami. Jak już wspomniano, poza objawami jelitowymi, u chorych na WZJG mogą występować objawy pozajelitowe i ogólnoustrojowe, takie jak anemia, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia oczne oraz dermatologiczne. W perspektywie długoterminowej pozostaje ryzyko rozwoju raka jelita grubego.

Przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz charakter objawów wpływają na istotne obniżenie jakości życia chorych. Obniżenie nastroju, lęk o pogorszenie stanu zdrowia oraz dolegliwości bólowe prowadzą do wycofania z życia społecznego i zawodowego. Istotną kwestią pozostaje fakt, że chorują przede wszystkim osoby młode, w wieku produkcyjnym, planujące ścieżkę kariery lub/i założenie rodziny i których normalne funkcjonowanie zostaje mocno ograniczone. Przewlekły charakter WZJG stanowi znaczne obciążenie społeczne, jak i ekonomiczne.

Mimo stosowania zaawansowanego leczenia, około 30% chorych doświadcza pierwotnego braku odpowiedzi na terapię, a 20-60% nie utrzymuje uzyskanej remisji objawów. Jednocześnie długotrwałe leczenie m.in. za pomocą GKS, poza ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, wiąże się z rozwojem steroidozależności lub steroidooporności.

W przypadku stosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF $\alpha$ , wedolizumabu czy ustekinumabu, relatywnie częsta jest utrata odpowiedzi na leczenie, m.in. z powodu wytworzenia przeciwciał. Co istotne, leki te podawane są w postaci infuzji dożylnych lub strzyknięć podskórnych, co wiąże się z dodatkowymi obciążeniami dla chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej. Konieczność częstych wizyt w szpitalu, dostępność odpowiedniego sprzętu i personelu, ból w trakcie podawania leku może prowadzić do dalszego pogorszenia jakości życia pacjentów, ale także do zaniechania leczenia. Progresa zmian zapalnych prowadzi niejednokrotnie do konieczności leczenia chirurgicznego tj. usunięcia jelita, co stanowi silne obciążenie psychiczne dla chorych, jak i może wiązać się z powikłaniami.

W ostatnich latach wachlarz innowacyjnych terapii ukierunkowanych molekularnie, których finansowanie odbywa się w ramach programów lekowych w Polsce, stale się poszerza. Programy lekowe spełniają istotną rolę w procesie terapeutycznym, zapewniając leczenie z zastosowaniem innowacyjnych, wysoko kosztowych terapii. Z drugiej strony bardzo restrykcyjne kryteria kwalifikacji lub dodatkowe ograniczenia możliwości leczenia w programach powodują, że pomimo refundacji kolejnych leków biologicznych, ich dostępność dla chorych jest nadal ograniczona. Dodatkowo, w Polsce nie wszystkie spośród celowanych leków zarejestrowanych w leczeniu WZJG są dostępne dla pacjentów.

**Biorąc pod uwagę powyższe czynniki, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej, umożliwiającej nie tylko szybką remisję objawów oraz długotrwałe jej utrzymanie, ale także cechującej się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i wygodną drogą podania, co może wpłynąć na poprawę jakości życia pacjentów i zmniejszenie obciążenia społecznego i ekonomicznego chorobą.**

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®; tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [2].

Drugie wskazanie do stosowania filgotynibu obejmuje:

- leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem [2].

#### **3.1. MECHANIZM DZIAŁANIA FILGOTYNIBU**

Filgotynib należy do selektywnych leków immunomodulujących będących inhibitorami kinaz janusowych (ang. *Janus activated kinases*; JAK).

Kinazy janusowe to grupa wewnątrzkomórkowych enzymów biorących udział w przekazywaniu informacji z receptorów dla cytokin i czynników wzrostu umiejscowionych w błonie komórkowej do wnętrza komórki, co ostatecznie prowadzi do aktywacji procesu zapalnego. Ich działanie polega na fosforylacji (aktywacji) białek STAT (*signal transducer and activator of transcription*), które odpowiadają za dalszą transmisję sygnału do jądra komórkowego i uruchamiają proces transkrypcji białek. Ścieżka przekaźnictwa sygnału JAK-STAT odgrywa istotną rolę w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego oraz w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej [2], [29].

Kinaza JAK posiada dwie domeny białkowe (odniesienie do dwóch twarzy boga Janusa) – jedna z nich ma aktywność kinazową, a druga hamuje jej działanie.



Do rodziny kinaz janusowych należą cztery enzymy:

- kinaza janusowa 1 (JAK1),
- kinaza janusowa 2 (JAK2),
- kinaza janusowa 3 (JAK3),
- kinaza tyrozynowa 2 (TYK2).

JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopoety i erytropoety, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopoecie.

Filgotynib moduluje ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosoforylacji ani aktywacji białek STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano >5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2 [2], [29].

Do inhibitorów kinaz janusowych (JAK) należy także tofacytynib również wskazany w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [46].

Filgotynib będący inhibitorem JAK drugiej generacji charakteryzuje się szybkim działaniem, co manifestuje się uzyskaniem już po 4 tygodniach stosowania klinicznie istotnie poprawy w zakresie nasilenia objawów, co z kolei implikuje poprawę jakości życia chorych. W przeciwieństwie do leków biologicznych (o charakterze przeciwciał monoklonalnych) filgotynib nie wykazuje immunogenności, nie indukuje wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciw lekowi, a jego skuteczność jest niezależna od stężenia leku w ustroju. Ponieważ WZJG dotyka głównie ludzi młodych, istotną przewagą filgotynibu jest możliwość doustnego stosowania, co nie tylko zniża koszty leczenia, ale może także redukować bezpośrednie koszty leczenia i co ważne – znacznie ograniczyć wizyty ambulatoryjne, jak i hospitalizacje chorego.

Filgotynib może być stosowany zarówno u chorych, którzy nie stosowali wcześniej terapii biologicznej, jak i u pacjentów otrzymujących uprzednio leki biologiczne, a także w przypadku steroidooporności i steroidozależności i braku odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. Filgotynib może także stanowić istotną alternatywę dla tofacytynibu, szczególnie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz ryzykiem infekcji [60].

Szczegółowe dane dotyczące filgotynibu odnoszące się między innymi do grupy farmakoterapeutycznej, dawkowania, przeciwwskazań do stosowania, środków ostrożności, numerów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla filgotynibu (Jyseleca®, tabletki powlekane) [2] przedstawiono w Aneksie.

### **3.2. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ORAZ BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA FILGOTYNIBU**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania filgotynibu oceniano w ramach randomizowanego kontrolowanego placebo, podwójnie zamaskowanego badania łączonego fazy IIb/III o akronimie SELECTION, z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapaleniem jelita grubego [27].

Badanie SELECTION składało się z dwóch badań dotyczących leczenia indukującego (UC-1 oraz UC-2), po których przeprowadzono badanie dotyczące leczenia podtrzymującego (UC-3). Ogółem, leczenie w ramach ww. badań trwało 58 tygodni.

Badanie UC-1 było 11-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia indukującego z udziałem 659 pacjentów z WZJG, którzy wcześniej nie byli poddani terapii lekami biologicznymi i którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wystąpiła nietolerancja na leczenie GKS lub lekami immunomodulującymi. W badaniu pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 lub 100 mg raz na dobę, lub placebo.

Badanie UC-2 było 11-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia indukującego z udziałem 689 pacjentów z WZJG, którzy wcześniej otrzymywali leki biologiczne i którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wystąpiła nietolerancja na inhibitor TNF- $\alpha$  lub wedolizumab. Pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg lub 100 mg raz na dobę lub placebo.

Badanie UC-3 było 47-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia podtrzymującego z udziałem 558 pacjentów z WZJG, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną lub remisję w tygodniu 10. w wyniku przyjmowania filgotynibu w badaniu UC-1 lub UC-2 [2].

W ramach badań UC-1 oraz UC-2, u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg uzyskano w 10. tygodniu:

- remisję kliniczną w grupie chorych wcześniej nieleczonych biologicznie (różnica =10,8%; 95%CI: 2,1; 19,5;  $p=0,0157$ ,
- remisję kliniczną w grupie chorych eksponowanych wcześniej na leki biologiczne (7,2%; 95%CI: 1,6; 12,8;  $p=0,0103$ ),
- remisję według skali Mayo w grupie chorych wcześniej nieleczonych biologicznie (8,6%; 95%CI: 2,9; 14,3;  $p=0,0047$ ),

- remisję według skali Mayo w grupie chorych eksponowanych wcześniej na leki biologiczne (5,3%; 95%CI: -0,1;10,7; p=0,0393),
- remisję w badaniu endoskopowym w grupie chorych wcześniej nieleczonych biologicznie (8,6%; 95%CI: 2,9; 14,3; p=0,0047),
- remisję w badaniu histologicznym w grupie chorych wcześniej nieleczonych biologicznie (19,0%; 95%CI: 9,9; 28,2; p<0,0001),
- remisję w badaniu histologicznym u chorych eksponowanych wcześniej na leki biologiczne (11,4%; 95%CI: 4,2; 18,6; p=0,0019)

w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (UC-3) u znamiennej większości pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 100 mg lub 200 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 58. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio: 10,4%; 95%CI: 0,0; 20,7; p=0,0420 oraz 26,0%; 95%CI: 16,0; 35,9; p<0,0001).

U istotnie większego odsetka pacjentów, którzy otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg, w tygodniu 58. uzyskano:

- remisję według skali Mayo (25,5%; 95%CI: 16,0; 35,0; p<0,0001),
- trwałą remisję kliniczną (13,0%; 95%CI: 5,3; 20,6; p=0,0024),
- remisję kliniczną bez konieczności przyjmowania GKS przez 6 miesięcy (20,8%; 95%CI: 7,7; 33,9; p=0,0055),
- remisję w badaniu endoskopowym (9,5%; 95%CI: 1,8; 17,1; p=0,0157),
- remisję w badaniu histologicznym (24,9%; 95%CI: 14,6; 35,2; p<0,0001)

w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo [2], [27].

Leczenie filgotynibem cechowało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W dwóch badaniach dotyczących leczenia indukującego, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 0,6% oraz 1,1%, odpowiednio w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 200 mg i 100 mg oraz 1,1% w grupie otrzymującej placebo. W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, częstość występowania ciężkich zakażeń w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 200 mg wyniosła 1%, natomiast w grupie otrzymującej placebo 0%. W trakcie leczenia podtrzymującego, w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 100 mg, częstość występowania ciężkich zakażeń wyniosła 1,7% w porównaniu z 2,2% w grupie placebo. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu jego nietolerancji w grupie badanej oraz grupie kontrolnej była zbliżona [2], [27].

Co istotne, u pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg zaobserwowano poprawę jakości życia w wyniku ogólnej oceny oraz w wynikach dotyczących wszystkich czterech domen oceny, przeprowadzonej według kwestionariusza *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (objawów jelitowych, czynności układowej, czynności emocjonalnej oraz społecznej) w tygodniu 10. w badaniu UC-1 i UC-2 oraz w tygodniu 58. w przypadku badania UC-3 [2].

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej tj. filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych/schematów leczenia w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [25] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [5], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

##### **4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Według zapisu w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [5], podobnie, komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku [26] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 roku [4], w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego refundowane są preparaty należące do 4 klas leków:

- mesalazyna, sulfasalazyna,
- hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizon, prednizolon, budezonid,
- merkaptopuryna, azatiopryna, cyklosporyna
- infliksymab, wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, [4]

W Polsce, poza lekami refundowanymi i dostępnymi na receptę w aptece ogólnodostępnej, stosowanymi w leczeniu indukcyjnym, jak i utrzymaniu remisji, chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie: infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu lub ustekinumabu.

Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują m.in. rozpoznanie ciężkiej lub umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, a także z:

- niedostateczną odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie glikokortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- nietolerancją leczenia i przeciwwskazaniami do leczenia glikokortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną [4].

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania interwencji wnioskowanej obejmujące leczenie chorych na WZJG, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [2], a także zapisy obowiązującego programu lekowego B.55. [4], z grona potencjalnych komparatorów dla filgotynibu należy wstępnie wykluczyć:

- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego będące terapią standardową w łagodnej i umiarkowanej postaci choroby,
- glikokortykosteroidy, w tym budezonid, będące terapią standardową oraz stosowaną tylko w fazie indukcji remisji,
- merkaptopurynę, azatioprynę jako terapię standardową,
- cyklosporynę jako terapię niewskazaną/ przeciwwskazaną w przypadku chorych kwalifikowanych do programu lekowego.

Jednocześnie, odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że wśród chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, u których nie uzyskano lub utracono odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub leczenie to było źle tolerowane lub przeciwwskazane, należy zastosować leczenie biologiczne. Spośród wymienianych w wytycznych leków ukierunkowanych molekularnie, z grona potencjalnych komparatorów dla filgotynibu należy wykluczyć adalimumab oraz golimumab, jako zarejestrowane do stosowania, ale nierefundowane w analizowanym wskazaniu [4].

Zapisy programu lekowego B.55. dopuszczają zamianę leków infliksymab/ wedolizumab/ tofacytynib/ ustekinumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako stwierdzony brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie działań niepożądanych leczenia lub wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

Uwzględniając praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednimi komparatorami dla filgotynibu będą preparaty rekomendowane i finansowane ze środków publicznych, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj. tofacytynib, wedolizumab oraz ustekinumab, które z największym prawdopodobieństwem będą zastępowane przez filgotynib. Ze względu na mechanizm działania, ale także drogę podania, podstawowym komparatorem dla filgotynibu wydaje się być tofacytynib.

W odniesieniu do infliksymabu, był on pierwszym innowacyjnym lekiem stosowanym i finansowanym w ramach leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W raporcie opublikowanym w 2021 roku [44] na podstawie dostępnych danych ze statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia [25] oszacowano liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami w latach 2017-2020, co wskazuje na nieznacznie rosnącą liczbę chorych poddanych celowanemu leczeniu.

**Tabela 20. Liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55 w latach 2017-2020 [25], [44], [59].**

	2017	2018	2019	2020	2021*
<b>Infliksymab</b>	381	567	531	490	422
<b>Wedolizumab</b>	-	147	548	742	550
<b>Tofacytynib</b>	-	-	-	31	88

Jeden pacjent może w ciągu roku stosować więcej niż jeden lek; dane na podstawie statystyk NFZ. \*pierwsze półrocze 2021 r.

Na przestrzeni lat 2017-2020 uwagę zwraca fakt, że ramach programu infliksymab stosowany był od początku, natomiast w maju 2018 roku dodano wedolizumab, który w 2019 przejął niemal połowę udziałów wśród leczonych. Od września 2020 roku w ramach programu możliwe jest leczenie tofacytynibem [44]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [4], od stycznia 2022 roku w programie B.55 uwzględniono również terapię ustekinumabem.

**Tabela 21. Liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach Programu Lekowego B.55 w latach 2017-2020 [44].**

Liczba pacjentów, którzy w danym roku	2018	2019	2020
<b>Rozpoczęli leczenie</b>	367	539	477
<b>Zmienili leczenie</b>	80	193	244

Mimo zmniejszającego się udziału infliksymabu w terapii (który po uwzględnieniu możliwości leczenia tofacytynibem i ustekinumabem od 2020 roku będzie prawdopodobnie jeszcze niższy), a także relatywnie częstego zjawiska utraty odpowiedzi na leczenie infliksymabem (z uwagi na wytwarzanie

przeciwciał przeciwko składnikom infliksymabu, co związane jest z jego chimeryczną, ludzko-mysią strukturą), lek ten został ostatecznie uznany za odpowiedni komparator do porównania z filgotynibem w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

**Podsumowując, najbardziej odpowiednimi interwencjami alternatywnymi (komparatorami) do porównania z produktem leczniczym Jyseleca® (filgotynib) stosowanym we wnioskowanym wskazaniu, w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej, będą:**

- **tofacytytib,**
- **wedolizumab,**
- **ustekinumab,**
- **infliksymab.**

Dodatkowo, dodatkowym komparatorem dla filgotynibu może być także placebo, w celu poszerzenia oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, a także umożliwienia wykonania porównania pośredniego względem aktywnych komparatorów.

Charakterystyki Produktów Leczniczych stanowiących aktywne komparatory dla filgotynibu przedstawiono w Aneksie [46], [47], [48], [56].

## **5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez *European Medicines Agency* (EMA) w 2018 r. [32] celem leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest osiągnięcie i podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja powinna być zdefiniowana zgodnie z narzędziami używanymi w badaniu do oceny objawów podmiotowych, przedmiotowych i stanu zapalnego. Ocenę aktywności choroby powinno przeprowadzić się w badaniu endoskopowym, a niezależnie od użytych skali i wartości odcięcia, definicja remisji powinna obejmować ustanie krwawienia z odbytnicy. W badaniach klinicznych oceniających efekty leczenia WZJG remisja powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy.

W związku z powyższym, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - częstość występowania remisji klinicznej,
  - częstość trwałej remisji klinicznej,
  - częstość występowania remisji w badaniu endoskopowym oraz remisji w badaniu histologicznym,



- częstość występowania remisji objawowej i/lub endoskopowej bez jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów,
- czas do osiągnięcia remisji,
- częstość występowania odpowiedzi na leczenie,
- częstość występowania odpowiedzi na leczenie bez jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów,
- konieczność zastosowania glikokortykosteroidów,
- normalizacja poziomu biomarkera (stężenia kalprotektyny w kale, stężenia białka C-reaktywnego w surowicy),
- zmiana w częstości wypróżniania się,
- konieczność wykonania kolektomii,
- zgon z jakichkolwiek przyczyn,
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem,
  - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych, w tym szczególnie zakażeń i infekcji,
  - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - działań/ zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu ( $\geq 3$  stopnia),
  - konieczności hospitalizacji z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
  - ryzyko rozwoju nowotworów,
  - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

W przypadku raportowania w badaniach klinicznych złożonych punktów końcowych podane zostaną wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale także oddzielnie dla każdego komponentu/ podskali.

Efekty zastosowanego leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO**

### **6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

Przeszukano stronę internetową Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [34] w celu identyfikacji stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (filgotynibu) stosowanej w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

**Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: styczeń 2022).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Filgotynib (produkt leczniczy Jyseleca®)</b>	Brak opinii [34]	Brak opinii [34]	Brak rekomendacji [34]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Aktualnie (styczeń 2022 r.) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie wydała żadnych opinii ani rekomendacji odnośnie stosowania i finansowania filgotynibu (produkt leczniczy Jyseleca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

Zidentyfikowano natomiast stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT w zakresie finansowania ze środków publicznych preparatów stosowanych w celowanym leczeniu umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego tj. tofacytynibu, wedolizumabu oraz ustekinumabu.

**Tabela 23. Stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stan na: styczeń 2022).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p><b>Tofacytynib (produkt leczniczy Xeljanz®)</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) ze środków publicznych w ramach odrębnej grupy limitowej, poprzez dopisanie tofacytynibu do istniejącego programu lekowego leczenia pacjentów z WZJG (B.55).</p> <p>Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” o możliwość leczenia pacjentów z ciężką postacią WZJG tofacytynibem [49].</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” <b>pod warunkiem</b> obniżenia kosztu terapii.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem obniżenia kosztu terapii [50].</p>
<p><b>Wedolizumab (produkt leczniczy Entyvio®)</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Entyvio (vedolizumabum) 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 [51].</p> <p><i>W ocenianym wniosku refundacyjnym wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku Entyvio w ramach nowego programu lekowego, bez ograniczenia czasowego terapii („do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie). Zapisy proponowanego programu lekowego w ramach kryterium włączenia uwzględniają umiarkowaną postać choroby oraz zmieniają dotychczasowy warunek kwalifikacji według skali Mayo z &gt;6 pkt na ≥6 pkt.</i></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> 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.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii [52].</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p>(wedolizumab) w postaci do podawania podskórnego w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> 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 [53].</p>
<p><b>Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara®)</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie [54].</p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego: Stelara, (ustekinumabum) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, na dotychczas zaproponowanych warunkach.</p> <p>Ze względu na potencjalną skuteczność długoterminową ustekinumabu oraz dostęp do technologii medycznej o innym mechanizmie działania, <b>Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara w programie lekowym</b> „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego dotychczas instrumentu dzielenia ryzyka i doprecyzowania zapisów programu lekowego zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji [55].</p>

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (filgotynib, tabletki powlekane) stosowanej w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: styczeń 2022).**

Agencja	Decyzja	Data wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	<u>Brak rekomendacji</u> dotyczących filgotynibu [35].	-
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	<u>Brak rekomendacji</u> w zakresie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dostępne zalecenia dotyczą leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (ang. <i>rheumatoid arthritis</i> ; RA) [36].	-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Standardowe leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po leczeniu konwencjonalnym to inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF)-alfa (adalimumab, golimumab lub infliksymab), tofacytynib, ustekinumab lub wedolizumab.  Dowody z badań klinicznych pokazują, że filgotynib jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących filgotynib z terapiami stosowanymi po leczeniu konwencjonalnym. Pośrednie porównanie sugeruje, że filgotynib jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak większość z nich [37].	Kwiecień 2022
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	<u>Brak rekomendacji</u> w zakresie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dostępne zalecenia dotyczą leczenia RA [38].	-
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	<u>Brak rekomendacji</u> w zakresie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dostępne zalecenia dotyczą leczenia RA [39].	-
<i>National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland</i>	<u>Rekomendacja negatywna</u> Agencja NCPE nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych filgotynibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w cenie proponowanej w przedłożonym wniosku [40].	grudzień 2021
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	<u>Brak rekomendacji</u> w zakresie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dostępne zalecenia dotyczą leczenia RA [41].	-
<i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</i>	<u>Brak rekomendacji</u> w zakresie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dostępne zalecenia dotyczą leczenia RA [42].	-
<i>Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)</i>	<u>Brak rekomendacji</u> dotyczących filgotynibu [43].	-

Do tej pory (styczeń 2022) żadna z ww. agencji oceny technologii medycznych, z wyjątkiem irlandzkiej NCPE nie wydała opinii dotyczących finansowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.

Stan ten najprawdopodobniej wynika z niedawnej rejestracji produktu leczniczego Jyseleca® w analizowanym wskazaniu.

Agencja *National Centre for Pharmacoeconomics* w grudniu 2021 roku wskazała na niezasadność finansowania ze środków publicznych filgotynibu we wnioskowanym wskazaniu wynikającą z zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny preparatu [40].

NICE zalecił stosowanie Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu osób dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC), gdy inne metody leczenia nie były skuteczne; lek będzie więc dostępny dla kwalifikujących się pacjentów w Anglii, Walii i Irlandii Północnej w ramach NHS [37]. Dowody z badań klinicznych pokazują, że filgotynib jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących filgotynib z terapiami oferowanymi po leczeniu konwencjonalnym, pośrednie porównanie sugerują jednak, że filgotynib jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak większość leków stosowanych alternatywnie w tym wskazaniu: inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF) alfa (adalimumab, golimumab lub infliksymab), tofacytynib, ustekinumab lub wedolizumab [62].

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany przez Zamawiającego Program lekowy dotyczący zastosowania filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [dane nieopublikowane].
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib).
- [3] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58> (grudzień 2021).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (grudzień 2021).
- [5] 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.  
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (grudzień 2021).
- [6] Rydzewska G, Szczepanek M, Bartnik W. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17>.
- [7] Glinkowski S, Marcinkowska D. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal. *Nowa Med* 2018; 25(3): 123-137.
- [8] D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, i wsp. 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.
- [9] Nelke M. Genetyczna i kliniczna charakterystyka chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Poznań 2013. Dostępne online pod adresem: <http://www.wbc.poznan.pl/Content/270952/index.pdf>.
- [10] Gonciarz M, Szkudłapski D, Mularczyk A. Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 1/2017.
- [11] European Crohn's and Colitis Organisation: Fernando Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, i wsp. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 649–670.
- [12] Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, i wsp. 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.
- [13] Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res* 2020; 3:48.
- [14] Rubin, DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, i wsp. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:384–413.
- [15] Feuerstein JD, Isaacs KI, Schneider Y, i wsp. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158:1450–1461.
- [16] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, i wsp. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68: s1–s106.
- [17] Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, i wsp. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update. *Digestion* 2020;101(suppl 1):2–15.



- [18] European Crohn's and Colitis Organisation: Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017: 1–24.
- [19] National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. Published: 03 May 2019.
- [20] Juliao-Baños F, Torres-Amaya M, i wsp. Guidelines for the management of ulcerative colitis in the adult population (update). *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(Supl 2):2-62.
- [21] Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, i wsp. Updated S3-Guideline Ulcerative Colitis. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). AWMF Registry 021/009. *Gastroenterol* 2019; 57: 162–241.
- [22] Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, i wsp. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease*, 2016, 48(7): 726-733.
- [23] Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, i wsp: Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):803-818.
- [24] Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus, *Gastroenterology* 2015, 148: 1035–1058.
- [25] Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (styczeń 2022).
- [26] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku.
- [27] Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, i wsp. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2372-2384.
- [28] Stanisławska J, Zubrzycka R, Talarska D. Jakość życia chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z uwzględnieniem czynników demograficznych i klinicznych. *Problemy Pielęgniarstwa* 2015; 23 (3): 373–379.
- [29] [https://www.przegladreumatologiczny.pl/inhibitory-jak\\_piotr-wiland](https://www.przegladreumatologiczny.pl/inhibitory-jak_piotr-wiland) (styczeń 2022).
- [30] Chrobak-Bień J, Gawor A, Paplaczek M, i wsp. Analiza czynników wpływających na jakość życia osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Borgis - Nowa Medycyna* 2/2018: 57-70.
- [31] Nowakowski J, Chrobak AA, Dudek D. Zaburzenia psychiczne w nieswoistych zapaleniach jelit – współistniejące zaburzenia psychiczne i mechanizmy biologiczne. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(6): 1157–1166
- [32] Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints. Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. August 2016. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM515143.pdf>
- [33] Gastroenterologia - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa 2017.
- [34] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (styczeń 2022).
- [35] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (styczeń 2022).
- [36] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <https://www.cadth.ca/> (styczeń 2022).
- [37] Jyseleca (filgotinib) recommended by NICE for use in patients with Ulcerative Colitis (UC) <https://www.nice.org.uk/guidance/TA792/chapter/1-Recommendations> (maj 2022).
- [38] SMC, Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (styczeń 2022).
- [39] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (styczeń 2022).
- [40] National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland, <http://www.ncpe.ie/> (styczeń 2022).
- [41] HAS, Haute Autorité de Santé; <https://www.has-sante.fr/portail/> (styczeń 2022).
- [42] G-Ba, Gemeinsame Bundesausschuss (Federal Joint Committee); <https://www.g-ba.de/> (styczeń 2022).
- [43] SBU, Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services; <http://www.sbu.se/sv/> (styczeń 2022).
- [44] Grażyna Rydzewska (red.). Analiza wpływu na budżet leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit. Proponowane zmiany w zapisach programów lekowych B.32 i B.55 oraz ich wpływ na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC, Kraków, 2021.
- [45] <http://zapaleniejelitagrubego.pl/wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego/> (styczeń 2022).

- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz® (tofacytynib).
- [47] Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara® (ustekinumab).
- [48] Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio® (wedolizumab).
- [49] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.
- [50] Rekomendacja nr 63/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 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)”.
- [51] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.
- [52] Rekomendacja nr 78/2020 z dnia 30 października 2020 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)”.
- [53] 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)”.
- [54] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2020 w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.
- [55] 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)”.
- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® (infliksymab).
- [57] Kucharski M. Ocena przydatności skal endoskopowych do określania aktywności choroby u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit. Praca Doktorska. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, 2012.
- [58] Turner D, Otley A, Mack DR, i wsp. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* 2007; 133(2):423-32.
- [59] <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html> (syczeń 2022).
- [60] D'Amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L, i wsp. Positioning Filgotinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; XX: 1–10.
- [61] Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, i wsp. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland 2009-2020: nationwide data. *Polish Archived of Internal Medicine*, Jan 19, 2022.
- [62] Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjenów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Centrum HTA; Kraków 2022

## 8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia filgotynibem w ramach proponowanego Programu lekowego oraz kryteria zakończenia udziału w programie [1].	12
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [3].	13
Tabela 3. Zasięg zmian zapalnych we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego według klasyfikacji montrealskiej [8], [10].	14
Tabela 4. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według zmodyfikowanej skali Mayo (ang. <i>Disease Activity Index</i> ; DAI) [10], [12], [14], [15], [57].	15
Tabela 5. Ocena ciężkości rzutu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego według Truelove'a i Wittsa [7], [10].	17
Tabela 6. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali Seo'a [57].	17
Tabela 7. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali Rachmilewicz (ang. <i>Clinical Activity Index</i> ; CAI) [7], [8].	18
Tabela 8. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali Sutherlanda (ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> ; UCDAI) [8].	19
Tabela 9. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali SCCAI (ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i> ) [8], [14].	19
Tabela 10. Ocena aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według Powella-Tucka [7].	20
Tabela 11. Endoskopowa skala nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w skali UCEIS [7].	21
Tabela 12. Indeks histologicznej oceny nasilenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według Geboes'a [57].	21
Tabela 13. Powikłania jelitowe w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [6], [33].	22
Tabela 14. Różnice między wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a chorobą Leśniowskiego-Crohna jelita grubego [6].	29
Tabela 15. Leki stosowane w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [6].	36
Tabela 16. Postępowanie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od nasilenia rzutu choroby [10].	39
Tabela 17. Wskazania do leczenia chirurgicznego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [6], [10].	42
Tabela 18. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu K51.	45
Tabela 19. Zestawienie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia umiarkowanej lub ciężkiej, aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stan na: styczeń 2022).	48
Tabela 20. Liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55 w latach 2017-2020 [25], [44], [59].	67
Tabela 21. Liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach Programu Lekowego B.55 w latach 2017-2020 [44].	67
Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: styczeń 2022).	70
Tabela 23. Stanowiska Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (stan na: styczeń 2022).	71
Tabela 24. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania (stan na: styczeń 2022).	73
Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib).	79
Tabela 26. Charakterystyka interwencji alternatywnych: produktów leczniczych Xeljanz® (tofacytynib) oraz Entyvio® (wedolizumab).	84
Tabela 27. Charakterystyka interwencji alternatywnych: produktów leczniczych Stelara® (ustekinumab) oraz Remicade® (infliksymab).	88

### Spis rysunków

Rysunek 1. Nadzór onkologiczny u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego [6], [11].	44
--	----

## 9. ANEKS

### 9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej (Jyseleca®, filgotynib) [2].

**Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca® (filgotynib).**

Cecha	Interwencja wnioskowana Jyseleca® (filgotynib) 100 mg tabletki powlekane Jyseleca (filgotynib) 200 mg tabletki powlekane [2]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne; kod ATC: L04AA45
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Filgotynib jest konkurencyjnym względem adenosynotrójfosforanu (ATP) oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnika wzrostu–receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopozy i erytropozy, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopozy. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Filgotynib moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosforylacji ani aktywacji STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano &gt; 5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokinowych dla interleukiny (IL)-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach <i>in vitro</i>, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1. W badaniach <i>in vivo</i> na szczurzym modelu ogólne działanie farmakologiczne zależało głównie od metabolitu.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.</b></li> <li>• w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.</li> </ul>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Podanie doustne.</p> <p>Produkt Jyseleca można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Nie badano, czy tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połykać w całości.</p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	<b>Interwencja wnioskowana</b> <b>Jyseleca® (filgotynib) 100 mg tabletki powlekane</b> <b>Jyseleca (filgotynib) 200 mg tabletki powlekane [2]</b>
<b>Dawkowanie</b>	<p style="text-align: center;"><i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i></p> <p>Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego to 200 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego. Leczenie filgotynibem należy przerwać u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>• Aktywna gruźlica (ang. <i>Tuberculosis</i>, TB) lub aktywne ciężkie zakażenie,             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cięża</li> </ul> </li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p style="text-align: center;"><u>Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania filgotynibu w skojarzeniu z innymi silnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna, takrolimus, lekami biologicznymi ani innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia addytywnego działania immunosupresyjnego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zakażenia</u></p> <p>Zgłaszano występowanie zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, u pacjentów otrzymujących filgotynib. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem podczas stosowania filgotynibu było zapalenie płuc. Podczas stosowania filgotynibu zgłaszano takie zakażenia oportunistyczne, jak TB, kandydoza przełyku i kryptokokoza. Przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;             <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy byli narażeni na TB;</li> </ul> </li> <li>• z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;</li> <li>• którzy mieszkali lub podróżowali po terenach endemicznego występowania TB lub grzybic, lub</li> <li>• ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń.</li> </ul> <p>Należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu filgotynibem. Jeśli podczas leczenia filgotynibem wystąpi zakażenie, pacjenta należy dokładnie monitorować i jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe, czasowo przerwać leczenie filgotynibem. Leczenie filgotynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia. W związku z większą częstością występowania ciężkich zakażeń u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność w przypadku leczenia tej populacji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Gruźlica</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem pacjenci powinni zostać zbadani w kierunku gruźlicy. Filgotynibu nie należy podawać pacjentom z aktywną TB. U pacjentów z utajoną gruźlicą, przed rozpoczęciem stosowania filgotynibu należy wdrożyć standardowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Pacjentów, w tym pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia uzyskano ujemny wynik badania w kierunku utajonej postaci gruźlicy, należy monitorować pod kątem występowania objawów gruźlicy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Reaktywacja zakażeń wirusowych</u></p> <p>Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażenia wirusem <i>Herpes</i> (np. półpasiec). Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy czasowo przerwać leczenie filgotynibem do czasu wyleczenia.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem i w jego trakcie, należy wykonywać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować pacjentów pod kątem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Pacjenci, u których wykryto przeciwciała anti-HCV i RNA wirusa</p>

Cecha	<p style="text-align: center;"><b>Interwencja wnioskowana</b>  <b>Jyseleca® (filgotynib) 100 mg tabletki powlekane</b>  <b>Jyseleca (filgotynib) 200 mg tabletki powlekane [2]</b></p>
	<p>zapalenia wątroby typu C, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV lub DNA wirusa zapalenia wątroby typu B, byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Nowotwory złośliwe</u></p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Dane kliniczne są niewystarczające, aby ocenić potencjalną częstość występowania nowotworów złośliwych po ekspozycji na filgotynib. Trwają długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>W badaniach klinicznych filgotynibu obserwowano występowanie nowotworów złośliwych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia filgotynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż leczony z powodzeniem rak skóry niebędący czerniakiem (ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i>, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia filgotynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak skóry niebędący czerniakiem</u></p> <p>U pacjentów leczonych filgotynibem zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie płodności, zaburzenie spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe. Obecnie nie jest znany potencjalny wpływ filgotynibu na produkcję nasienia oraz płodność u mężczyzn. Nie wiadomo czy te potencjalne działania są odwracalne. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić z pacjentami płci męskiej potencjalne ryzyko wystąpienia zmniejszonej płodności lub niepłodności.</p> <p style="text-align: center;"><u>Nieprawidłowe wyniki badań krwi</u></p> <p>Obserwowano ANC &lt;1 × 10<sup>9</sup> komórek/l oraz ALC &lt; 0,5 × 10<sup>9</sup> komórek/l u ≤ 1% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz u &lt;3% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je czasowo przerwać u pacjentów z ANC &lt;1 × 10<sup>9</sup> komórek/l, ALC &lt;0,5 × 10<sup>9</sup> komórek/l lub stężeniem Hb &lt;8 g/dl, obserwowanym w badaniach przeprowadzanych rutynowo podczas leczenia pacjenta.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczepienia</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania żywych szczepionek podczas leczenia filgotynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p style="text-align: center;"><u>Lipidy</u></p> <p>Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) uległo nieznacznemu zwiększeniu. Stężenie cholesterolu LDL powróciło do wartości sprzed leczenia u większości pacjentów, którzy rozpoczęli terapię statynami podczas stosowania filgotynibu. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ryzyko sercowo-naczyniowe</u></p> <p>U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego występuje zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów należy monitorować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia) w ramach standardowej opieki.</p> <p style="text-align: center;"><u>Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa</u></p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	<b>Interwencja wnioskowana</b> <b>Jyseleca® (filgotynib) 100 mg tabletki powlekane</b> <b>Jyseleca (filgotynib) 200 mg tabletki powlekane [2]</b>
	<p>Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. <i>Deep Venous Thrombosis</i>, DVT) i zatorowości płucnej (ang. <i>Pulmonary Embolism</i>, PE) u pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym filgotynib. Inhibitory JAK należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia DVT/PE, np. podeszły wiek, otyłość, DVT/PE w wywiadzie lub pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz długotrwanie unieruchomionych. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie filgotynibem, a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom, a następnie zastosować odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Zawartość laktozy</u></p> <p>Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p><i>Reumatoidalne zapalenie stawów</i></p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności (3,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,3%), zakażenie dróg moczowych (1,7%) oraz zawroty głowy (1,2%).</p> <p><i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i></p> <p>Zasadniczo, ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita leczonych filgotynibem był zasadniczo spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><b>Szczegółowy opis częstości występowania i charakter działań niepożądanych przedstawiono w Analizie Klinicznej.</b></p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlandia</p>
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Jyseleca 100 mg tabletki powlekane EU/1/20/1480/001 EU/1/20/1480/002 Jyseleca 200 mg tabletki powlekane EU/1/20/1480/003 EU/1/20/1480/004</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 września 2020</p>



Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja wnioskowana Jyseleca® (filgotynib) 100 mg tabletki powlekane Jyseleca (filgotynib) 200 mg tabletki powlekane [2]
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
<b>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p><b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports, PSURs</i>)</b></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	<p><b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan, RMP</i>)</b></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> </ul> <p>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</p> <p><b>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</b></p> <p>Przed wprowadzeniem produktu Jyseleca w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym krajowym organem regulacyjnym, treść oraz format programu edukacyjnego, w tym środków komunikacji, sposobów dystrybucji oraz innych aspektów programu.</p> <p>Program ma na celu zwiększenie świadomości fachowego personelu medycznego (ang. <i>Healthcare Professionals, HCP</i>) oraz pacjentów na temat ryzyka związanego z ciężkimi oraz oportunistycznymi zakażeniami, wadami rozwojowymi płodu (ryzyko w przypadku ciąży), potencjalnego działania na płodność mężczyzn, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. <i>Venous Thromboembolism, VTE</i>) oraz wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Event, MACE</i>) oraz leczenia w związku z tymi zagrożeniami.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Jyseleca jest w obrocie, wszyscy HCP oraz pacjenci/opiekunowie, którym zostanie przepisany, wydany lub którzy będą stosowali produkt Jyseleca mają dostęp/otrzymali następujący pakiet materiałów edukacyjnych: Charakterystykę Produktu Leczniczego, Wytyczne dla fachowego personelu medycznego, Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (PAC).</p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**Tabela 26. Charakterystyka interwencji alternatywnych: produktów leczniczych Xeljanz® (tofacytytib) oraz Entyvio® (wedolizumab).**

Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Xeljanz® (tofacytytib) 5 mg tabletki powlekane [46]	Produkt leczniczy Entyvio® (wedolizumab) 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [48]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA29.	Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA33.
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Tofacytytib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytytib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytytib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytytib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2.</p> <p>Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytytib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p>	<p>Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integryną <math>\alpha 4\beta 7</math>, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z <math>\alpha 4\beta 7</math> na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1 (ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>), ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1(ang. <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>). MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego.</p> <p>Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny <math>\alpha 4\beta 1</math> i <math>\alpha E\beta 7</math>. Integryna <math>\alpha 4\beta 7</math> ulega ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego i wywołują stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Obie te choroby są przewlekłymi chorobami zapalnymi przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym. Wedolizumab zmniejsza stan zapalny przewodu pokarmowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.</li> <li>• w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF<math>\alpha</math>).</li> <li>• w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF<math>\alpha</math>).</li> </ul>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Xeljanz® (tofacytyb) 5 mg tabletki powlekane [46]	Produkt leczniczy Entyvio® (wedolizumab) 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [48]
	<p>choroby (ang. DMARD, <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>). Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub jeśli leczenie MTX jest nieodpowiednie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby.</li> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.</li> <li>leczeniu czynnej postaci wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-) i rozszerzonego zapalenia nielicznostawowego] oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD.</li> </ul>	
<b>Sposób podawania</b>	<p>Podanie doustne. Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów mających trudności z połykaniem, tabletki tofacytynibu można rozkruszyć i podawać z wodą.</p>	<p>Produkt Entyvio przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć zgodnie z zaleceniami podanymi ChPL. Produkt Entyvio podaje się we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu wlewu.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p><i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> <i>Leczenie indukujące</i> Zalecana dawka to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym. U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem</p>	<p><i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.</p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Xeljanz® (tofacetyb) 5 mg tabletki powlekane [46]	Produkt leczniczy Entyvio® (wedolizumab) 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [48]
	<p>należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące</i></p> <p>Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacetynibu podawane doustnie dwa razy na dobę. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie tofacetynibem, można - zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania - zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) zaprzestać ich podawania.</p> <p><i>Wznowienie leczenia u pacjentów z WZJG</i></p> <p>U pacjentów, u których leczenie zostało przerwane, można rozważyć jego wznowienie. U pacjentów z utratą odpowiedzi można rozważyć ponowne przeprowadzenie leczenia indukującego tofacetynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych okres przerwy w leczeniu nie przekraczał roku. Skuteczność można odzyskać do 8. tygodnia, stosując tofacetynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie produktem Entyvio można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki.</p> <p><i>Wznowienie leczenia</i></p> <p>W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co cztery tygodnie. Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do jednego roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstości i nasilenia zdarzeń niepożądanych lub reakcji związanych z wlewem.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>• Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne, <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie zaburzenia czynności wątroby,</li> <li>• Ciąża i laktacja</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>• Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica, posocznica, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>, PML)</li> </ul>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących tofacetynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w badaniach dotyczących leczenia indukującego były: bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności i bóle stawów.</p> <p>W grupach pacjentów otrzymujących tofacetynib i placebo, którzy brali udział w badaniach dotyczących leczenia indukującego i podtrzymującego, najczęstszymi kategoriami poważnych zdarzeń niepożądanych były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zakażenia, natomiast najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było nasilenie WZJG.</p>	<p>Wedolizumab oceniany był w trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (GEMINI I), lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (GEMINI II i III). W dwóch kontrolowanych badaniach (GEMINI I II) obejmujących 1434 pacjentów otrzymujących 300 mg wedolizumabu w Tygodniu 0, Tygodniu 2 i następnie co osiem tygodni, lub co cztery tygodnie przez okres do 52 tygodni, oraz 297 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 52 tygodni, zdarzenia niepożądane zgłoszono u 84% pacjentów otrzymujących wedolizumab i u 78% pacjentów otrzymujących placebo. W ciągu 52 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19% pacjentów otrzymujących wedolizumab w porównaniu do 13% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych Fazy 3 obserwowano podobne wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych w grupach</p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Xeljanz® (tofacetyb) 5 mg tabletki powlekane [46]	Produkt leczniczy Entyvio® (wedolizumab) 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [48]
	Profil bezpieczeństwa stwierdzony u pacjentów z WZJG leczonych tofacetynibem w zasadzie pokrywał się z profilem bezpieczeństwa stwierdzonym u leczonych tym produktem pacjentów z RZS	otrzymujących produkt co osiem tygodni oraz co cztery tygodnie. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 9% dla pacjentów otrzymujących wedolizumab i 10% dla pacjentów otrzymujących placebo. Łącznie w badaniach GEMINI I II działania niepożądane, które wystąpiły z częstością >5% obejmowały nudności, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból stawów, gorączkę, zmęczenie, ból głowy i kaszel. U 4% pacjentów otrzymujących wedolizumab zgłoszono reakcje związane z wlewem.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia	Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dania
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/17/1178/015	EU/1/14/923/001
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017.	

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**Tabela 27. Charakterystyka interwencji alternatywnych: produktów leczniczych Stelara® (ustekinumab) oraz Remicade® (infliksymab).**

Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Stelara® (ustekinumab) 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [47]	Produkt leczniczy Remicade® (infliksymab) 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji [56]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC05.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ), kod ATC: L04AB02.
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1<math>\kappa</math>, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R<math>\beta</math>1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R<math>\beta</math>1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. <i>natural killer</i>) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p>	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. <i>tumour necrosis factor</i>, TNF<math>\alpha</math>) ale nie wiążącym się z limfotoksyną <math>\alpha</math> (TNF<math>\beta</math>).</p> <p>Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF<math>\alpha</math> w różnorodnych testach biologicznych <i>in vitro</i>.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i</li> </ul>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Stelara® (ustekinumab) 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [47]	Produkt leczniczy Remicade® (infliksymb) 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji [56]
	<p><b>nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF<math>\alpha</math>, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.</li> </ul>	<p><b>6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na</li> <li>leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> <li>w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u: <input type="checkbox"/> dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>, DMARDs), w tym metotreksatem; u dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).</li> <li>W leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do             <ul style="list-style-type: none"> <li>tego leczenia.</li> </ul> </li> <li>w leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</li> <li>w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia.</li> <li>w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</li> <li>w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami</li> </ul>



Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Stelara® (ustekinumab) 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [47]	Produkt leczniczy Remicade® (infliksymab) 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji [56]
		<p>przeciwrumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA.</li> </ul>
<b>Sposób podawania</b>	Produkt leczniczy Stelara koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie w celu podania dożylną dawki rozpoczynającej leczenie. Należy go podawać przez co najmniej godzinę.	Produkt leczniczy Remicade należy podawać dożylnie, w infuzji dożylną trwającej 2 godziny.
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie produktem leczniczym Stelara rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylną dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Stelara 130 mg.	<p><i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i></p> <p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylną. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.</li> <li>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</li> </ul>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (&gt;5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były: stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego.</p> <p>Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu produktu leczniczego Stelara, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Ogólny profil bezpieczeństwa był</p>	<p>W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Remicade należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (ang. <i>congestive heart failure</i>, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje</p>

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Interwencja alternatywne – komparatory	
	Produkt leczniczy Stelara® (ustekinumab) 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [47]	Produkt leczniczy Remicade® (infliksymb) 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji [56]
	podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.	nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	STELARA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań EU/1/08/494/001 STELARA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce EU/1/08/494/003 STELARA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce EU/1/08/494/004	EU/1/99/116/001 EU/1/99/116/002 EU/1/99/116/003 EU/1/99/116/004 EU/1/99/116/005
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2013.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 sierpnia 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2009 r.

## 10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	xx.01.2022

<b>Pytanie</b>	<b>Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)</b>
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 13.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz.2; rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.2. Etiologia i patogeneza</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4., rozdz. 2.9.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.4.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8. i rozdz. 2.10.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8./ 2.10
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1./ 2.8.2. / 2.8.3.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.5.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.

<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.3.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1. (proponowany program lekowy)
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.5.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3., rozdz. 9.2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 9.2.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 9.2.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.11.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić): <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b> analizę rynku sprzedaży leków, <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b> rejestry?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.

<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.