



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Jyseleca (filgotynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita
grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.48.2022

Data ukończenia: 1 grudnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Galapagos NV).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Galapagos NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Galapagos NV.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACG	American College of Gastroenterology
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AGA	American Gastroenterological Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSG	British Society of Gastroenterology
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECCO	European Crohn's Colitis Organisation
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FIL	filgotynib
FNC	French National Consensus
GKS	glikokortykosteroidy
GRKK	Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HC	Health Canada
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. (ang. incremental cost utility ratio)
IFX	infliksymbab
IG-IBD	Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HTA	National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OB	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. quality adjusted life year)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SBU	The Swedish Council on Health Technology Assessment
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
TB	gruźlica (ang. tuberculosis)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOF	tofacytynib
UC/CU	wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. ulcerative colitis)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDAEs	wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. withdrawl due to adverse events)
WED	wedolizumab
WGO	World Gastroenterology Organisation
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	33
3.5. Refundowane technologie medyczne	41
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	42
4. Ocena analizy klinicznej	43
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	43
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	43
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	44
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	45
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	45
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	47
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	49
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	49
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	57

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	64
4.3.	Komentarz Agencji	70
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	72
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	72
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	72
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	77
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	77
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	77
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	78
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	82
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	83
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	84
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	84
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	85
5.4.	Komentarz Agencji.....	85
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	87
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	90
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	91
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	94
6.4.	Komentarz Agencji	94
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	96
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	97
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	98
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	101
11.	Kluczowe informacje i wnioski	102
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	107
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	111
14.	Źródła.....	112
15.	Załączniki.....	114

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.09.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1410.2022.14.PTO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779; we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

Wnioskodawca

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.1410.2022.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 19.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779;

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.10.2022 r., znak OT.4231.48.2022.MR.9. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.11.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. ██████████. Kraków, kwiecień 2022.
- Analiza kliniczna. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. ██████████. Kraków, styczeń-luty 2022.
- Analiza ekonomiczna. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego. ██████████. Kraków, listopad 2022.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego. ██████████. Kraków, listopad 2022.
- Analiza racjonalizacyjna. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego. ██████████. Kraków, listopad 2022.
- Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.48.2022.MR.9

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779*			
Kod ATC	L04AA45			
Substancja czynna	filgotynib			
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”			
Dawkowanie	<p>Terapia filgotynibem powinna być rozpoczęta przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><u>Dawkowanie</u> <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> Zalecana dawka filgotyn bu w ramach leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego to 200 mg raz na dobę.</p> <p>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 filgotynib 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> <p><i>Monitorowanie wyników badań laboratoryjnych oraz rozpoczęcie lub przerwanie podawania produktu</i> Wytyczne dotyczące monitorowania wyników badań laboratoryjnych oraz rozpoczęcia lub przerwania podawania produktu opisano w poniższej tabeli. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.</p>			
		Parametr laboratoryjny	Postępowanie	Wytyczne dotyczące monitorowania
		Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. Absolute Neutrophil Count, ANC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ANC wynosi $< 1 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ANC ponownie przekroczy tę wartość.	Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z rutynowymi zasadami postępowania.
		Bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count, ALC)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli ALC wynosi $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l. Leczenie można wznowić, gdy ALC ponownie przekroczy tę wartość.	
		Stężenie hemoglobiny (Hb)	Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je przerwać, jeśli wartość Hb wynosi < 8 g/dl. Leczenie można wznowić, gdy wartość Hb ponownie przekroczy tę wartość.	
	Wartości lipidów	Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.	12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.	

	<p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku do 75 lat. Nie zaleca się stosowania filgotynibu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych z uwagi na brak danych dla tej populacji.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] \geq 60 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 15 do $<$ 60 ml/min) zaleca się podawanie filgotynibu w dawce 100 mg raz na dobę. Stosowanie filgotynibu nie było badane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl $<$ 15 ml/min) i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Stosowanie filgotynibu nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgotynibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
Droga podania	<p>Podanie doustne.</p> <p>Produkt Jyseleca można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia.</p> <p>Nie badano czy tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połkać w całości.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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 czynnik wzrostu – receptor na błonie komórkowej. 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 limfopoety. 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 $>$ 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. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach in vitro, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1. W badaniach in vivo na szczurzym modelu ogólne działanie farmakologiczne zależało głównie od metabolitu.</p>

*Zgodnie z rejestrem URPL <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 24.11.2022 r.] kod GTIN ocenianego produktu leczniczego to: 05391507146359.

Źródło: ChPL Jyseleca

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.2020 r., EMA</p> <p>Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu WZJG: 12.11.2021 r. (data decyzji Komisji**).</p> <p>Produkt leczniczy dodatkowo monitorowany (czarny trójkąt) .</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej 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.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt leczniczy Jyseleca jest wskazany do stosowania 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. 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 (MTX).</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa</p>

	<p>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> <ul style="list-style-type: none"> Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). <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> <ul style="list-style-type: none"> Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka <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. Healthcare Professionals, HCP) oraz pacjentów na temat ryzyka związanego z ciężkimi oraz oportunistycznymi zakażeniami, wadami rozwojowymi płodu (ryzyko w przypadku ciąży), żyłnej choroby zakrzepowozatorowej (ang. Venous Thromboembolism, VTE) oraz wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) oraz leczenia w związku z tymi zagrożeniami.</p>
--	---

Źródło: ChPL Jyseleca; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jyseleca/patient-safety-section> [dostęp: 21.11.2022 r.]

**https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jyseleca-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 23.11.2022 r.]

[#]<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/44182/educational-materials-for-medical-practitioner>

[dostęp: 24.11.2022 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jyseleca nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>Do leczenia filgotinibem lub 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"> 1) Wiek od 6 roku życia w przypadku infl ksymabu albo wiek od 18 roku życia w przypadku filgotin bu lub wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu. 2) Pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: <ol style="list-style-type: none"> a) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub b) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub c) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub d) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA). 3) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia filgotin bem lub infl ksymabem lub wedolizumabem lub tofacytyn bem lub ustekinumabem, a ich dotychczasowe leczenie filgotin bem lub 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"> a) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu, b) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie, c) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie. 4) Dopuszcza się zamianę leków filgotinib lub infliksymab albo wedolizumab albo tofacytyn b 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. <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p> <p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub b) hypomagnezemii, lub c) potencjalnych interakcji lekowych, lub d) hiperkaliemii, lub e) hyperur kemii, lub f) u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia. <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) zaburzenia czynności nerek, b) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, c) trudne do opanowania zakażenia, d) nowotwory złośliwe. <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w okresie co najmniej 1 tygodnia po zastosowaniu ostatniej dawki filgotinibu lub - w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu, lub - w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu lub - w okresie co najmniej 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki tofacytyn bu lub - w okresie co najmniej 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu.

<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 2) Ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) Umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) Niestabilna choroba wieńcowa; 5) Przewlekła niewydolność oddechowa; 6) Ciężka, przewlekła niewydolność nerek; 7) Ciężka, przewlekła niewydolność wątroby; 8) Zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) Choroba a alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby; 10) Ciąża lub karmienie piersią- możliwość leczenia w przypadkach uzasadnionych aktualną wiedzą medyczną, zgodnie z rekomendacjami ECCO/PTG-e 11) Rozpoznanie nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu (poza rakiem in situ szyjki macicy, nieczerniakowymi nowotworami skóry); 12) Powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego). 13) Stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl – dotyczy stosowania tofacytynibu.
<p>Określenie czasu leczenia w programie lekowym</p>	<p>Podczas oceny skuteczności terapii indukcyjnej należy zdecydować, czy jest wskazane leczenie podtrzymujące i ewentualnie je rozpocząć.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Filgotinib <ol style="list-style-type: none"> 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. b) leczenie podtrzymujące filgotinibem 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. 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. 2) Infiliksymbab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 6 tygodni; b) leczenie podtrzymujące inflixymbabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI. 3) Wedolizumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 6 tygodni; b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 14 tygodnia od rozpoczęcia terapii, a następnie co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo. 4) Tofacytynib <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 8 tygodni; b) leczenie podtrzymujące tofacytynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo. 5) Ustekinumab <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 8 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej); b) leczenie podtrzymujące ustekinumabem w postaci podskórnej może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo. <p>Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.</p>
<p>Zakończenie leczenia w programie</p>	<p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-2.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo a bo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI; 2) Wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia;

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kod GTIN

W wniosku refundacyjnym wskazano, że kod GTIN ocenianego produktu leczniczego (Jyseleca tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce) to: 05391507146779, natomiast zgodnie z rejestrem URPL¹ kod GTIN ocenianego produktu leczniczego to: 05391507146359.

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Jyseleca definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Jyseleca obejmuje leczenie 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. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Jyseleca.

Do uzgodnionego programu lekowego (UPL) przekazanego Agencji wraz ze Zleceniem MZ nie przypisano numeru programu właściwego dla obecnie funkcjonującego programu lekowego dot. leczenia pacjentów z WZJG. Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Jyseleca, definiowane przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego, w przypadku objęcia refundacją, rozszerzałoby zakres refundowanych opcji terapeutycznych u pacjentów z WZJG leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego **B.55.** „Leczenie pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Jyseleca ma zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Jyseleca, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Jyseleca w ocenianym wskazaniu do nowej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji produkt leczniczy spełnia wymagania do kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej ze względu na to, iż:

- produkt leczniczy Jyseleca cechuje podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (te same wskazania lub przeznaczenia), w których są refundowane obecnie produkty lecznicze w ramach programu lekowego B.55 oraz cechuje podobna do nich skuteczność (patrz wyniki AKL Wnioskodawcy) - art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji;
- droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna nie wpływają w istotny sposób na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny - art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji;
- podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (patrz wyniki AKL Wnioskodawcy) - art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.

Należy jednak zauważyć, że obecna praktyka refundacyjna polega na kwalifikowaniu do nowych grup limitowych leków obejmowanych finansowaniem w ramach programu lekowego B.55.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka



¹ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 24.11.2022 r.]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i etiologia

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznaw ICD-10 wrzodziejące zapalenie jelita grubego klasyfikowane jest pod kodem: K51.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:

- Genetyczne: rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genomie;
- Środowiskowe: flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*; osoby u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG;
- Immunologiczne: występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+ co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej; u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał; dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony; główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13); ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17; TNF- α ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej.

Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami, niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne oraz zakażenia wirusowe.

Obraz kliniczny

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów, mogą nimi być: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza NSLPZ), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami (*C. difficile* i wirusem cytomegalii).

Choroba objawia się najczęściej biegunką, której towarzyszy również świeża krew. Do pozostałych symptomów chorobowych zalicza się: ból brzucha, gorączkę, odwodnienie, niedożywienie oraz niedokrwistość.

W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20/dobę. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie (jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego).

W cięższych przypadkach mogą być obecne cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej, a także gorączka.

Klasyfikacja

Wyróżnia się trzy postaci WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych w jelicie grubym – klasyfikacja zaproponowana w 2005 roku podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii w Montrealu:

- E1: zapalenie odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego);
- E2: postać lewostronna/dystalna WZJG (zmieniony jest dalszy odcinek jelita grubego, ale zmiany nie przekraczają zagięcia śledzionowego okrężnicy);
- E3 – postać rozległa (zmiany sięgają proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy, czasem obejmując nawet całe jelito grube, a niekiedy mogą sięgać dalszego odcinka jelita krętego).

Podczas ww. Kongresu zaprezentowano także ogólną klasyfikację WZJG w zależności od ciężkości rzutu choroby, według tego podziału wyróżniamy:

- remisję kliniczną (S0) – brak objawów WZJG;
- WZJG o łagodnym nasileniu (S1) – rzut łagodny, ≤ 4 stolców na dobę (z krwią lub bez), brak ogólnych objawów ogólnoustrojowych, wartość OB (Odczyn Biernackiego) prawidłowa;
- WZJG o umiarkowanym nasileniu (S2) – rzut umiarkowany, > 4 stolców dziennie, minimalnie nasilone objawy ogólnoustrojowe;
- WZJG o ciężkim nasileniu (S3) – rzut ciężki, > 6 stolców z krwią na dobę, poza tym gorączka, tachykardia, anemia lub podwyższone OB.

W celu ułatwienia oraz ujednoczenia oceny aktywności klinicznej WZJG stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów choroby. Spośród wielu proponowanych klasyfikacji zmodyfikowana skala Mayo (inaczej nazywaną skalą Schroedera) oprócz kryteriów klinicznych uwzględnia także badanie endoskopowe i jest coraz powszechniej używana do oceny aktywności zmian zapalnych bony śluzowej jelita grubego we WZJG.

Tabela 5. Skala aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według Mayo (Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity)

Punktacja	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	prawidłowa	1–2 wypróżnienia na dobę ponad normę	3–4 wypróżnienia na dobę ponad normę	≥ 5 wypróżnień na dobę ponad normę
Krwawienie z odbytu	brak	pasma krwi w kale mniej niż w połowie wypróżnień	krwawienie w kale obecne w większości wypróżnień	bieżące krwawienie z odbytu
Endoskopowy obraz aktywności zmian zapalnych	norma lub zmiany nieaktywne: <ul style="list-style-type: none"> • dobrze widoczna siatka naczyńowa 	zmiany zapalne o małym nasileniu: <ul style="list-style-type: none"> • przekrwienie błony śluzowej • zatarta/ słabo widoczna siatka naczyńowa 	zmiany zapalne o średnim nasileniu: <ul style="list-style-type: none"> • obrzęk i przekrwienie błony śluzowej • nieobecna siatka naczyńowa • krwawienie kontaktowe • nadżerki 	zmiany zapalne o dużym nasileniu: <ul style="list-style-type: none"> • krwawienie spontaniczne • owrzodzenia
Ogólna ocena lekarza prowadzącego	norma	łagodny przebieg choroby	średnio ciężki przebieg choroby	ciężki przebieg choroby
Interpretacja:				
• 0 – remisja choroby, 1–4 – łagodna postać choroby, 5–8 – choroba o średniej aktywności, 9–12 – ciężki rzut WZJG.				

Epidemiologia

WZJG występuje na całym świecie, przy czym znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej. Wskaźnik zapadalności w Europie wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców/rok. Większość przypadków WZJG jest diagnozowana u nastolatków lub u młodych dorosłych, szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, w raporcie IZWOZ 2017 podano, że liczba chorych w Polsce wynosi około 35-40 tys. W raporcie zwrócono uwagę, iż wg starszych danych wskaźniki zapadalności w Polsce są niższe niż w krajach Europy Zachodniej, niemniej obserwuje się wyraźne narastanie częstości zachorowań na nieswoiste choroby zapalne – w latach 2013-2015 odnotowano coroczny wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem K51 (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) o blisko 20% wymagających opieki szpitalnej.

Rozpoznanie

Badania pomocnicze

Wśród badań pomocniczych wymienia się:

- Badania laboratoryjne: brak nieprawidłowości swoistych dla WZJG. W aktywnej fazie choroby można stwierdzić:
 - cechy stanu zapalnego – zwiększone stężenie CRP i wzrost OB, nadpłytkowość, leukocytozę;
 - niedokrwistość, hipalbuminemię i zaburzenia elektrolitowe – w cięższych rzutach;
 - autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA) – obecne u ~60% chorych, mogące mieć znaczenie w różnicowaniu z chorobą Leśniowskiego i Crohna;
 - zwiększone stężenie kalprotektyny w kale.

W każdym zaostrzeniu WZJG należy wykonać badanie stolca w kierunku zakażenia *C. difficile*.

- Endoskopia: endoskopia dolnego odcinka przewodu pokarmowego, wraz z oceną histologiczną wycinków błony śluzowej ma podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu WZJG. Pierwsze badanie to zwykle fiberosigmoidoskopia bez przygotowania (zabiegi czyszczące jelito, zwłaszcza wlewki fosforanowe, mogą zmieniać obraz endoskopowy) z pobraniem wycinków do badania histologicznego. Endoskopowa ocena zaawansowania zmian w jelicie zgodnie z klasyfikacją Mayo:
 - stopień 1 – zmiany zapalne o małym nasileniu: przekrwienie błony śluzowej, słabo widoczna (zatarta) siatka naczyńowa;
 - stopień 2 – zmiany o średnim nasileniu: obrzęk i przekrwienie błony śluzowej, niewidoczna siatka naczyńowa, krwawienie kontaktowe (tj. wywołane przez kontakt końcówki endoskopu lub zamkniętych kleszczyków biopsyjnych z błoną śluzową);
 - stopień 3 – zmiany o dużym nasileniu: owrzodzenia lub krwawienie samoistne. W długotrwałej chorobie stwierdza się zanik haustracji jelita, zwężenie jego światła oraz polipy zapalne (rzekome). W okresie remisji obraz błony śluzowej może być prawidłowy (0 w klasyfikacji Mayo). Kolonoskopia: nie jest badaniem pierwszego rzutu, przeciwwskazana u wielu chorych z czynnym zapaleniem lub ostrymi powikłaniami jelitowymi, potrzebna natomiast do oceny rozległości zmian, różnicowania z chorobą Leśniowskiego i Crohna oraz do nadzoru onkologicznego.
- Badanie histologiczne: obraz histologiczny zależy od fazy choroby. W fazie aktywnej – nierówna powierzchnia i owrzodzenia błony śluzowej, zwiększona liczba limfocytów i plazmacytów w blaszce właściwej błony śluzowej, nacieki granulocytowe i ropnie krypt, przekrwienie i zmniejszenie liczby komórek kubkowych. W fazie remisji – zaburzenie architektoniki cew gruczołowych, ścieńczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej, metaplazja komórek Panetha.
- Badanie obrazowe:
 - USG – w zaostrzeniu choroby można stwierdzić pogrubienie błony śluzowej lub całej ściany jelita (mogą też występować w zapaleniu jelita o innej etiologii); niekiedy umożliwia ocenę zasięgu zmian zapalnych bez wykonywania kolonoskopii;
 - RTG przeglądowy 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 (obraz rury). U 15–20% chorych z zajęciem całej okrężnicy nieprawidłowy obraz końcowego odcinka jelita krętego (backwash ileitis) – zastawka krętniczokątnicza otwarta, światło jelita poszerzone, błona śluzowa wygładzona. Nie należy wykonywać tego badania w ciężkim rzucie choroby, gdyż może wywołać ostre rozdęcie okrężnicy;
 - TK, MR – pogrubienie ściany jelita, zanik haustracji. W TK – głębsze owrzodzenia i polipy rzekome, często zwężenie światła odbytnicy ze współistniejącym poszerzeniem przestrzeni przedkrzyżowej (> 2 cm). Pozwala też rozpoznać ostre rozdęcie okrężnicy.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego, endoskopii i wyniku badania histologicznego wycinka błony śluzowej jelita grubego. Należy wykluczyć przyczynę infekcyjną biegunki (w tym zakażenie *C. difficile*).

Rozpoznanie różnicowe

Rozpoznanie różnicowe stanowi głównie biegunka bakteryjna (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, gonokoki) lub pasożytnicza (np. pełzakowa), rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego i Crohna, rak odbytnicy lub esicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie uchyłków okrężnicy, popromienne zapalenie odbytnicy.

Leczenie

Celem leczenia jest wygojenie błony śluzowej, tj. ustąpienie zmian zapalnych. Do zalecanych leków należą:

- aminosalicylany (cząsteczka czynna – kwas 5-aminosalicylowy [5-ASA]): sulfasalazyna p.o. (Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka); mesalazyna (czysty 5-ASA) p.o. (Asamax, Pentasa, Salaza, Salofalk), czopki (Asamax, Crohnax, Pentasa, Salaza, Salofalk), zawiesina doodbytnicza (Pentasa, Salofalk); inne, np. olsalazyna(i), balsalazyd(i). W czasie leczenia sulfasalazyną należy suplementować kwas foliowy, szczególnie u kobiet w ciąży (2 mg/d);
- glikokortykosteroidy (GKS): p.r. – hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewek, budesonid (Budenofalk); p.o. – budesonid (Cortiment MMX), prednizon (Encorton) lub prednizolon (Encortolon, Predasol), metyloprednizolon (Medrol, Meprelon, Metypred); i.v. – hydrokortyzon (Corhydron), metyloprednizolon (Meprelon, Solu-Medrol);
- leki immunosupresyjne – azatiopryna (Azathioprine VIS, Imuran), merkaptopuryna (Mercaptopurinum VIS), cyklosporyna (Cyclaid, Equoral, Sandimmun, Sandimmun Neoral), takrolimus (Advagraf, Dailiport, Envarsus, Prograf), tofacytynib (Xeljanz);
- leki biologiczne – infliksymab (Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima, Zessly), adalimumab (Amgevita, Hulio, Humira, Hyrimoz, Idacio, Imraldi), golimumab (Simponi), wedolizumab (Entyvio), ustekinumab (Stelara).

W postaci dystalnej dopuszcza się stosowanie leków miejscowych: w przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy – czopki, piankę lub wlewki; w przypadku zmian w okrężnicy zstępującej – wlewki.

Monitorowanie

W ramach monitorowania zaleca się:

- badania rutynowe: morfologia krwi obwodowej, OB, CRP, stężenia elektrolitów i frakcji białkowych;
- wykrywanie powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych, przebiegających z cholestazą: okresowo oznaczana aktywność ALP i GGT oraz stężenie bilirubiny w surowicy;
- nadzór onkologiczny: kolonoskopia. Pierwsze badanie po 8 latach trwania choroby; schemat monitorowania w zależności od indywidualnego profilu ryzyka. Kolonoskopię, najlepiej chromoendoskopię (badanie z użyciem barwników, np. karminu indygo lub błękitu metylenowego, uwidaczniających nieprawidłowości błony śluzowej) wykonuje się w fazie remisji; w 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); w chromoendoskopii można ograniczyć pobieranie wycinków do miejsc podejrzanych.

Rokowanie

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu.

Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne.

Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok. 13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Źródło: OT.4231.50.2021, Medycyna Praktyczna

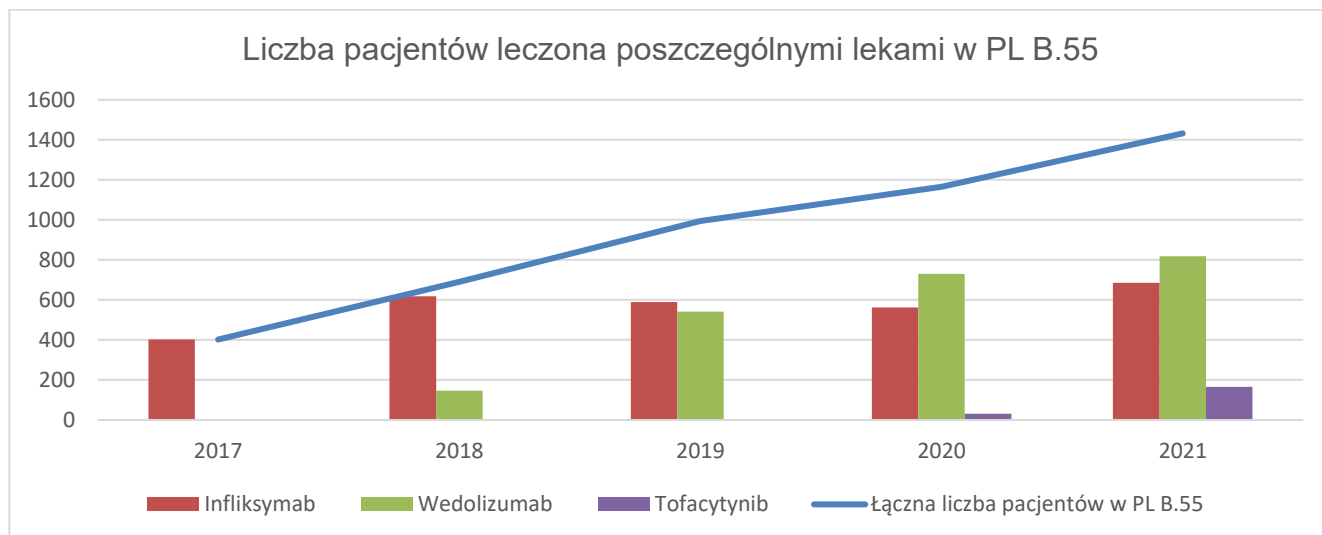
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem wg kodu: K51 – wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.55 wg danych NFZ

Liczba pacjentów z WZJG (unikalne numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2021
Łączna liczba pacjentów w PL B.55*	402	691	994	1 165	1 432
Liczba pacjentów w PL B. 55 leczonych infliksymabem	402	619	590	563	686
Liczba pacjentów w PL B. 55 leczonych wedolizumabem	-	146	541	730	819
Liczba pacjentów w PL B. 55 leczonych tofacytyn bem	-	-	-	31	166

*W ramach PL B.55 pacjent może stosować więcej niż jeden lek w ciągu roku
PL – program lekowy



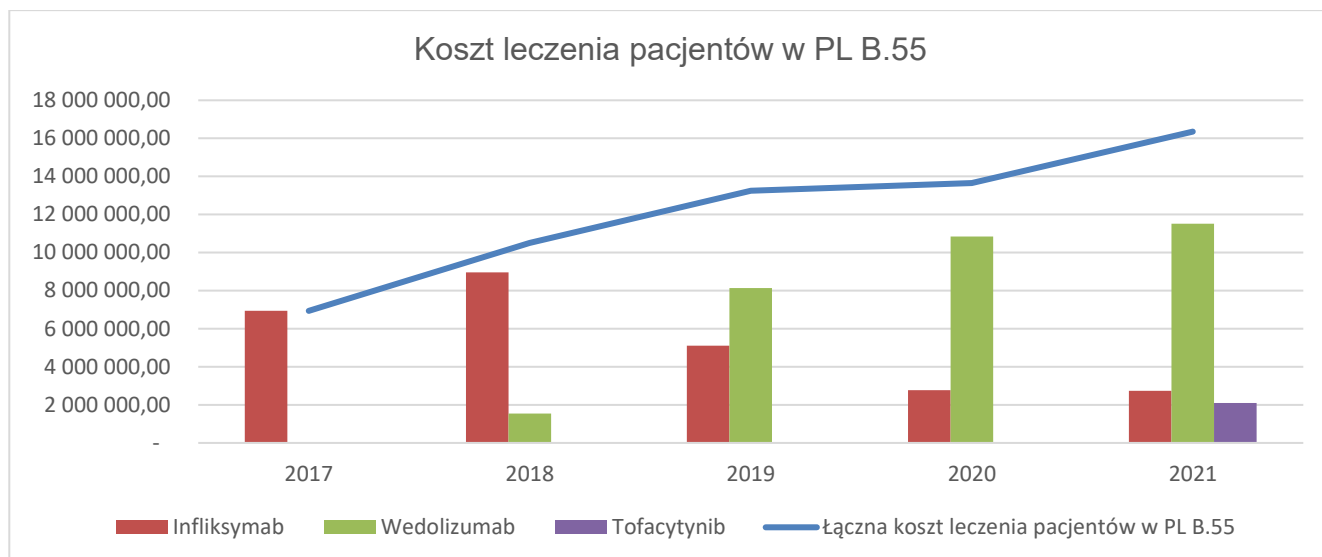
Rycina 1. Wykres prezentujący liczebność populacji w ramach programu lekowego B.55 w latach 2017 – 2021 (opracowanie własne na podstawie źródło: Tab. 6)

Dodatkowo przedstawiono koszty ponoszone na leczenie pacjentów w PL B.55 na podstawie danych NFZ dostępnych na portalu <https://statystyki.nfz.gov.pl/>. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 7. Koszt leczenia pacjentów w ramach PL B.55 wg Statystyk NFZ

Koszt leczenia pacjentów z WZJG (unikalne numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2021
Łączna koszt leczenia pacjentów w PL B.55*	6 938 005,20	10 503 712,06	13 245 255,61	13 648 625,39	16 355 637,61
Koszt leczenia pacjentów w PL B. 55 infliksymabem	6 938 005,20	8 968 447,37	5 116 247,11	2 769 320,70	2 733 555,27
Koszt leczenia pacjentów w PL B. 55 wedolizumabem	0	1 535 264,68	8 129 008,50	10 844 261,74	11 516 279,28
Koszt leczenia pacjentów w PL B. 55 tofacytynibem	0	0	0	35 042,95	2 105 803,06

*W ramach PL B.55 pacjent może stosować więcej niż jeden lek w ciągu roku
PL – program lekowy



Rycina 2. Wykres prezentujący koszt leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.55 w latach 2017 – 2021 (opracowanie własne na podstawie źródło: Tab. 7)

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie (dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG)	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci po niepowodzeniu* leczenia standardowego (kortykosteroidami, 6-merkaptopuryną lub azatiopryną)	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	7 500	4 750 nowych przypadków rocznie, z tego około 10% odpornych na standardowe leczenie	< 10%	Kucha P, Zagórowicz, E, Walkiewicz D, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. Pol Arch Intern Med. 2022 Aug 22;132(7-8):16287. doi: 10.20452/pamw.16287. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35785917.
	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	30% chorych	10/100 000	-	-
	prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	Obecna liczba chorych to ponad 75 000; chorobowość 191,4/100 000. Biorąc pod uwagę odsetek pacjentów leczonych biologicznie (1,6% w roku 2020 w Programie Lekowym oraz prawdopodobnie podobna liczba w próbach klinicznych, które są w Polsce szeroko realizowane), można przyjąć, że co najmniej 2,5% pacjentów wymaga leczenia innego, niż standardowe.	12,5/100 000	5% pacjentów nie odpowiadających na leczenie standardowe w pierwszym roku, odsetek ten może się zwiększyć do 10% w drugim roku.	Pozycje piśmiennictwa Zagórowicz E i wsp oraz Kucha P i wsp; Dodatkowo szacunki własne.
	prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii	15 000	12,5/100 000	10% w pierwszym roku refundacji do około 15% w drugim, co daje około 150-220 pacjentów rocznie.	Zagorowicz i wsp. PAIM, 2022 oraz szacunki własne.

Pacjenci po niepowodzeniu leczenia terapią biologiczną**	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Trudno oszacować, nieznan jest odsetek pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych. W ramach NFZ około 1 000 osób rocznie.	Prawdopodobnie do 200 nowych chorych rocznie.	-	Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, Perwieniec J, Maluchna M, Wieszczy P, Reguła J. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. Pol Arch Intern Med. 2022 May 30;132(5):16194. doi: 10.20452/pamw.16194. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044144.
	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	10%	-	2%	Szacunki własne
	prof. dr hab. n. med. Maria Kłopotcka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	Okolo 20-30% pacjentów nie reaguje lub traci odpowiedź na leczenie niezależnie od wybranego leku pierwszej i kolejnych linii terapeutycznych.	-	-	Szacunki własne oraz w oparciu o dane literaturowe.
	prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii	300	Nie dotyczy	50% (dostępny tofacitinib)	Szacunki własne

* Niepowodzenie należy rozumieć jako: niedostateczną odpowiedź, nietolerancję, przeciwwskazanie lub utratę odpowiedzi na leczenie.

** Dopuszcza się zamianę leków filgotynib lub infliksymab albo wedolizumab a bo tofacytynib albo ustekinumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub 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 i/lub wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 09.11.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). Przeszukano następujące źródła:

- American College of Gastroenterology (ACG) – www.gi.org;
- American Gastroenterological Association (AGA) - www.gastro.org/guidelines/;
- British Society of Gastroenterology (BSG) - www.bsg.org.uk;
- Canadian Association of Gastroenterology (CAG-ACG) - www.cag-acg.org;
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) - www.ecco-ibd.eu;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - www.nice.org.uk;
- North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN) - www.naspghan.org;
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E) - www.ptg-e.org.pl;
- The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) - www.espghan.eu;
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>;
- United European Gastroenterology (UEG) – www.ueg.eu;
- World Gastroenterology Organization (WGO) - www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: “ulcerative colitis”, “european”, “international”, “world”, “guideline”, “management”, “recommendation”, “consensus” lub “wrzodziejące zapalenie jelita grubego”, “europejskie”, “międzynarodowe”, “wytyczne”, “zalecenia”, “rekomendacje” i “konsensus”.

Włączono wytyczne opublikowane w ostatnich 5 latach. Na potrzeby niniejszego raportu opisano 9 dokumentów: wytyczne polskie (PTG-E 2017); europejskie (ECCO 2022); Włoskie (IG-IBD 2022), francuskie (FNC 2021), angielskie (NICE 2019), brytyjskie (BSG 2019), niemieckie (DGVS 2019) oraz dwie amerykańskie (AGA 2020 i ACG 2019).

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do analizowanego produktu leczniczego. Należy jednak podkreślić, że większość wytycznych powstała przed rejestracją filgotynibu we wnioskowanym wskazaniu (Data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu WZJG przez EMA: 12.11.2021 r.)

Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, iż brak jest jednolitego algorytmu leczenia WZJG, który uwzględniałby wszystkie dostępne leki stosowane po leczeniu standardowym.

U chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, u których leczenie standardowe okazało się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania, wytyczne zalecają stosowanie, w celu indukcji remisji i podtrzymaniu remisji: leków z grupy anty-TNF (głównie infliksymab, ale też adalimumab oraz golimumab), ustekinumab, tofacytynib oraz wedolizumab.

U chorych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby, po nieskutecznej terapii lekiem biologicznym (najczęściej wytyczne odnoszą się do niepowodzenia terapii za pomocą leków z grupy anty-TNF), rekomenduje się, w celu indukcji remisji i podtrzymaniu remisji: optymalizację dotychczasowej terapii anty-TNF, ustekinumab, tofacytynib oraz wedolizumab.

Dodatkowo w wytycznych amerykańskich sugeruje łączenie antagonistów TNF-a, wedolizumabu lub ustekinumabu z tiopurynami lub metotreksatem, zamiast monoterapii lekiem biologicznym (AGA 2020); w wytycznych ACG 2019 zaleca się terapię indukcyjną infliksymabem skojarzoną z tiopuryną. Ewentualne połączenie infliksymabu z tiopuryną sugeruje się także w niemieckich wytycznych DGVS 2019.

Zgodnie z wytycznymi ECCO 2022 najważniejszym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem i uniknięcie niesprawności. Aby to osiągnąć, ważne jest nie tylko zapewnienie szybkiego złagodzenia objawów klinicznych, ale także wygojenie błony śluzowej (poprawa endoskopowego obrazu jelita), ponieważ wiąże się to z poprawą długoterminowych wyników.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

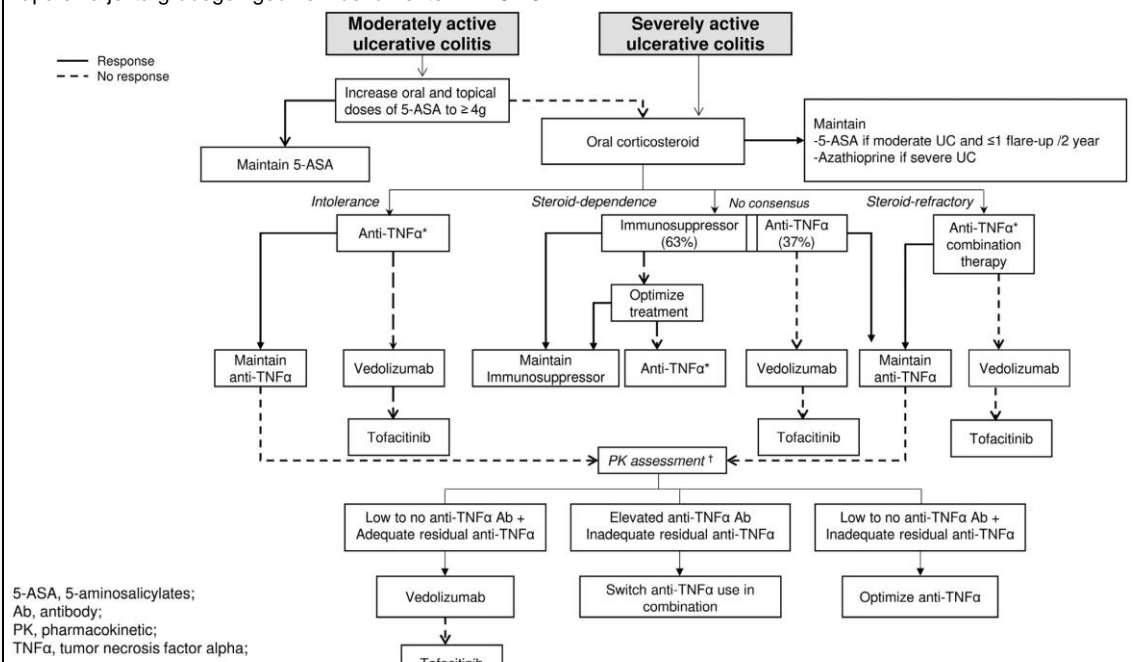
Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTG-E 2017 (Polska)	<p>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (łac. colitis ulcerosa, CU):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparaty kwasu aminosalicylowego (5-ASA): Do tej grupy leków należą monomer 5-ASA – mesalazyna, dimer 5-ASA – olsalazyna (nieдоступna w Polsce) oraz sulfasalazyna. Preparaty 5-ASA w monoterapii stosuje się w łagodnej postaci choroby w dawce 3–4 g/dobę oraz minimalnej 2 g/dobę w podtrzymaniu remisji. Doustne preparaty 5-ASA można podawać w pojedynczej dawce dobowej, co zwiększa tzw. compliance. U chorych na CU, u których występują równocześnie dolegliwości stawowe, preferowanym preparatem 5-ASA jest sulfasalazyna. Ze względu na negatywny wpływ na płodność sulfasalazyna nie powinna być stosowana u młodych mężczyzn. • Glukokortykosteroidy są najczęściej stosowane w umiarkowanym i ciężkim rzucie choroby w celu indukcji remisji. Zalecana doustna dawka prednizonu wynosi 40–60 mg/dobę (0,75–1 mg/kg m.c.), aczkolwiek w ostatnim czasie poleca się dawki nieprzekraczające 0,8 mg/kg m.c. W przypadku zajęcia jedynie odbytnicy (proctitis ulcerosa) steroidy mogą być podawane w formie wlewek doodbytniczych. • Leki immunosupresyjne/immunomodulacyjne: Leki te stosuje się w podtrzymaniu remisji i w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS. Azatioprynę stosuje się w dawce 2–2,5 mg/kg m.c./dobę, 6-merkaptopurynę w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę. Tiopuryny nie są skuteczne w leczeniu ostrego rzutu CU, a ich działanie rozpoczyna się dopiero po kilku tygodniach od początku terapii. Jedynym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w indukcji remisji CU u chorych z ciężkim rzutem jest cyklosporyna. • Leczenie biologiczne: Obecnie w Polsce w leczeniu CU zastosowanie znalazły głównie inhibitory czynnika martwicy nowotworów α (tumour necrosis factor α – TNF-α), tj. infliksymab i adalimumab, wykazujące skuteczność zarówno w indukcji remisji, jak i jej podtrzymaniu. Są to przeciwciała przeciwko TNF-α. Jednym ze wskazań do stosowania inh bitorów TNF-α jest aktywne CU nieodpowiadające na leczenie GKS i/lub lekami immunomodulującymi. W Polsce możliwe jest leczenie w ramach programu terapeutycznego obejmującego trzy dawki indukcyjne infliksymabu 5 mg/kg m.c. podawane według schematu: 0, po 2 i po 6 tygodniach, a następnie co 2 miesiące przez rok. Taka terapia powinna być jednak prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach gastroenterologicznych. Do leczenia CU zarejestrowany jest również wedolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw integralinie $\alpha 4\beta 7$, aczkolwiek leczenie to nie jest w Polsce refundowane. <p>U chorych z objawami łagodnego lub umiarkowanego rzutu CU lekami pierwszego wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie i miejscowo (czopki, wlewki). W przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy (proctitis ulcerosa) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie preparatów 5-ASA miejscowo w postaci czopków doodbytniczych (mesalazyna ≥ 1 g/dobę). W razie ich nieskuteczności lub cięższego przebiegu należy oprócz terapii miejscowej stosować dodatkowo preparaty 5-ASA doustnie (4 g/dobę). W leczeniu proctitis ulcerosa stosowane są również GKS doodbytniczo (czopki, pianki) w połączeniu z doustnymi preparatami 5-ASA. W postaci lewostronnej CU (left-sided colitis) o nasileniu łagodnym do umiarkowanego leczeniem z wyboru są 5-ASA stosowane doustnie (mesalazyna 4 g/dobę) wraz z preparatami działającymi miejscowo (wlewki doodbytnicze). W przypadku braku skuteczności takiej terapii należy rozważyć zastosowanie budezonidu MMX w dawce 9 mg/dobę przez 8 tygodni bez redukcji dawki, a w razie braku odpowiedzi na to leczenie lub cięższego przebiegu rzutu – zastosowanie GKS o działaniu układowym (prednizon 0,75–1,0 mg/kg m.c./dobę z redukcją dawki 5 mg/tydzień). W celu podtrzymania remisji stosowane są preparaty 5-ASA doustnie (mesalazyna ≥ 2 g/dobę) i/lub w postaci wlewek (mesalazyna ≥ 1 g/dobę). U chorych z łagodnym lub umiarkowanym rzutem obejmującym całe jelito grube (pancolitis) lekami z wyboru są preparaty 5-ASA stosowane doustnie w dawce co najmniej 3 g/dobę. Przy braku odpowiedzi należy rozpocząć leczenie budezonidem MMX w dawce 9 mg/dobę, a w razie nieskuteczności GKS o działaniu układowym.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u></p> <p>W leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się doustne preparaty 5-ASA w dawce co najmniej 2 g/dobę. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego preparatami 5-ASA oraz u chorych, u których wystąpiło zjawisko steroidozależności lub steroidooporności, lekami z wyboru są analogi tiopuryn (azatiopryna 2,0–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna 1,0–1,5 mg/kg m.c./dobę). U chorych, u których nie uzyskano remisji bez GKS pomimo stosowania tiopuryn, lub w przypadkach nietolerancji tiopuryn oraz steroidooporności, stosuje się inh bitory kalcyneuryny (cyklosporyna) lub inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab).</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u></p> <p>Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie całego jelita grubego. Jeżeli operacja jest planowa ze wskazań wybiórczych oraz możliwe jest zachowanie aparatu zwieraczowego, wykonuje się proktokolektomię odtwórczą z wytworzeniem zbiornika jelitowego z jelita cienkiego (ileal pouch-anal anastomosis – IPAA) i zespoleniem zbiornika kowojelitowym. Chorzy po IPAA mają zwykle 5–8 wypróżnień na dobę.</p> <p><u>Nie przedstawiono poziomów dowodów i siły zaleceń.</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
ECCO 2022 (Europa)	<p>Postępowanie medyczne w umiarkowanym i ciężko przebiegającym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego</p> <p><u>Indukcja remisji w umiarkowanym i ciężko aktywnym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (UC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy doustne podawanie prednizonu w celu indukcji remisji u niehospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG [silne zalecenie; bardzo niska jakość dowodów]

	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy stosowanie leków anti-TNF (infliksymb, adalimumab i golimumab) w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim UC, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię* [silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości]. • Zalecamy leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanie/ciężko aktywnym UC, którzy mają nieadekwatną odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię* [silna rekomendacja, niska jakość dowodów]. • Zalecamy leczenie tofacytynbem w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim UC, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię* [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. • Zalecamy leczenie ustekinumabem w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanie/ciężko aktywnym UC, u których występuje nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na terapię konwencjonalną*. [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów] <p>Podtrzymanie remisji umiarkowanie lub ciężko aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy stosowanie leków anti-TNF (infliksymb, adalimumab lub golimumab) w celu utrzymania remisji u pacjentów z UC, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne tym samym lekiem [silne zalecenie, dowody wysokiej jakości]. • U pacjentów z UC, którzy utracili odpowiedź na lek anti-TNF, nie ma obecnie wystarczających dowodów, aby zalecić za lub przeciw stosowanie terapeutycznego monitorowania leków (ang. therapeutic drug monitoring) w celu poprawy wyników klinicznych. • Zalecamy stosowanie wedolizumabu w celu utrzymania remisji u pacjentów z UC, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne wedolizumabem [silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości]. • Sugerujemy stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu do indukcji i podtrzymania remisji u pacjentów z umiarkowanie do ciężko aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [słaba rekomendacja, niski poziom dowodów]. • Zalecamy tofacytynib do utrzymania remisji u pacjentów z UC, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne tofacytynibem [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • Zalecamy ustekinumab w celu utrzymania remisji u pacjentów z UC, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne ustekinumabem [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. <p>*Termin "terapia konwencjonalna" był w przeszłości powszechnie stosowany w celu odróżnienia dobrze ugruntowanych tradycyjnych metod leczenia (takich jak 5-aminosalicylany [5-ASA], kortykosteroidy i immunomodulatory tiopurynowe) od terapii biologicznych i innych innowacyjnych małych cząsteczek o ukierunkowanym działaniu. Koncepcja ta staje się nieco przestarzała, ponieważ koszty i dostęp do terapii biologicznych zmieniają się (zwłaszcza wraz z wprowadzeniem leków biopodobnych), a leki biologiczne są coraz częściej postrzegane jako konwencjonalna część leczenia UC. Dla celów niniejszych wytycznych autorzy zgodzili się używać terminu "terapia konwencjonalna" w tradycyjnym rozumieniu, przy braku powszechnie akceptowanej alternatywnej nomenklatury, akceptując jednocześnie ograniczenia. W przypadku, gdy w poszczególnych badaniach zastosowano specyficzne definicje terapii konwencjonalnej, zostały one przedstawione w tabelach SOF (Summary of findings) w suplemencie https://academic.oup.com/ecco-icc/article/16/1/2/6390052#supplementary-data.</p> <p>Siła zaleceń: <i>Silna - pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad skutkami niepożądanymi lub odwrotnie, Słaba - równowaga jest mniej pewna, przy czym uwzględniono również jakość dowodów, wartości i preferencji pacjentów, równowagę pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami oraz efektywność kosztową.</i> <i>Jakość dowodów: wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska.</i> <i>Dla każdego pytania PICO, oceniono jakość dowodów oddzielnie dla każdego ważnego dla pacjenta punktu końcowego, a następnie określono ogólną jakość dowodów w odniesieniu do wszystkich wyników. W przypadku panelu wytycznych jakość dowodów odzwierciedla stopień, w jakim zaufanie do oszacowania efektu jest wystarczające do poparcia danego zalecenia. Aby określić jakość dowodów dla każdego wyniku we wszystkich badaniach, jakość dowodów z badań RCT oceniono jako "wysoką". Następnie oceniono pięć czynników, które mogą prowadzić do obniżenia jakości dowodów: ryzyko błędu systematycznego, niespójność, pośredniość, niedokładność i tendencyjność publikacji.</i> Konflikt interesów: deklaracja konfliktu interesów oparta była na formularzu stosowanym przez Międzynarodowy komitet Wydawców Czasopism Medycznych (ICMJE). Ujawnienia potencjalnych konfliktów interesów są dostępne do publicznego wglądu na stronie internetowej ECCO (https://www.ecco-ibd.eu/about-ecco/ecco-disclosures.html). Źródło finansowania: ECCO.</p>
IG-IBD 2022 (Włochy)	<p>Indukcja remisji u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego UC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1A: leki biologiczne lub tofacytynib vs. brak leczenia u pacjentów, którzy nie stosowali leków biologicznych <p>Stwierdzenie 1: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na leczenie konwencjonalne, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD zaleca stosowanie infliksymbu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, ustekinumabu lub tofacytynibu zamiast braku leczenia w celu indukcji remisji. (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości dla infliksymbu i adalimumabu; dowody umiarkowanej jakości dla wedolizumabu i tofacytynibu; dowody niskiej jakości dla golimumabu i ustekinumabu - wskaźnik zgodności: 100%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1B: porównania między lekami u chorych, którzy nie stosowali leków biologicznych <p>Stwierdzenie 2: U dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego, aktywnym UC opornym na leczenie konwencjonalne, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD sugeruje stosowanie inflksymbu zamiast adalimumabu i golimumabu w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 100%)</p> <p>Stwierdzenie 3: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na konwencjonalną terapię, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD sugeruje stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu ze względu na przewagę wedolizumabu w podtrzymywaniu remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody niskiej jakości dla indukcji remisji; dowody umiarkowanej jakości dla utrzymania remisji - wskaźnik zgodności: 82%)</p>

	<p>Stwierdzenie 4: W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na konwencjonalną terapię, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD nie wydaje zaleceń dotyczących stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - infliksymabu ponad wedolizumab, ustekinumab lub tofacytynib; - adalimumabu ponad golimumab, ustekinumab lub tofacytynib; - golimumabu ponad wedolizumab, ustekinumab lub tofacytynib; - wedolizumabu ponad ustekinumab lub tofacytynib; - ustekinumabu ponad tofacytynib. <p>(Brak rekomendacji; dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 86%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1C: leki biologiczne lub tofacytynib vs. brak leczenia u pacjentów, którzy stosowali leki biologiczne <p>Stwierdzenie 5: W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim, aktywnym UC opornym na co najmniej jeden lek anty-TNF, IG-IBD nie formułuje zaleceń za stosowaniem lub przeciw stosowaniu infliksymabu lub golimumabu w celu indukcji remisji. (Brak zalecenia; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 68%)</p> <p>Stwierdzenie 6: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na co najmniej jeden lek anty-TNF, IG-IBD rekomenduje niestosowanie adalimumabu lub wedolizumabu w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 45%)</p> <p>Stwierdzenie 7: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na co najmniej jeden lek biologiczny, IG-IBD zaleca stosowanie tofacytyn bu lub ustekinumabu w celu indukcji remisji. (Silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości dla tofacytyn bu; dowody niskiej jakości dla ustekinumabu - wskaźnik zgodności: 91%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1D: porównania między lekami u pacjentów, którzy stosowali leki biologiczne <p>Stwierdzenie 8: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na terapię co najmniej jednym lekiem biologicznym, IG-IBD nie wydaje zaleceń dotyczących stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - infliksymabu ponad adalimumab, golimumab, wedolizumab, tofacytynib lub ustekinumab; - adalimumabu ponad golimumab; - golimumab ponad wedolizumab, tofacytynib lub ustekinumab. <p>(Brak zalecenia; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 91%)</p> <p>Stwierdzenie 9: W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na leczenie przynajmniej jednym lekiem biologicznym, IG-IBD nie formułuje zalecenia dot. stosowania adalimumabu ponad wedolizumab ani stosowania tofacytyn bu ponad ustekinumab. (Brak zalecenia; dowody bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 91%)</p> <p>Stwierdzenie 10: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na co najmniej jeden lek biologiczny, IG-IBD sugeruje stosowanie tofacytyn bu lub ustekinumabu zamiast adalimumabu lub wedolizumabu. (Zalecenie warunkowe; dowody bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 55%)</p> <p><u>Terapia łączona oparta o anty-TNF w celu indukcji remisji u dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC</u></p> <p>Stwierdzenie 11: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na konwencjonalną terapię IG-IBD sugeruje stosowanie terapii skojarzonej infliksymabem i lekiem immunosupresyjnym zamiast monoterapii infl ksymbabem w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 55%)</p> <p>Stwierdzenie 12: W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC opornym na konwencjonalną terapię, IG-IBD nie formułuje zalecenia odnośnie do stosowania terapii skojarzonej adalimumabem i lekiem immunosupresyjnym w porównaniu do monoterapii adalimumabem w celu indukcji remisji. (Brak rekomendacji; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. Utrzymanie remisji wywołanej lekami biologicznymi lub tofacytynibem <p>Stwierdzenie 14: W przypadku osób dorosłych z WZJG, u których uzyskano remisję po zastosowaniu infliksymabu, adalimumabu, wedolizumabu, ustekinumabu lub tofacytyn bu, IG-IBD zaleca stosowanie tego samego leku jako leczenia podtrzymującego. (Silne zalecenie; wysokiej jakości dowody dla infliksymabu; umiarkowanej jakości dowody dla adalimumabu, wedolizumabu, ustekinumabu i tofacytyn bu – odsetek zgodności: 100%)</p> <p>Stwierdzenie 15: Dla dorosłych z UC, którzy osiągnęli remisję po zastosowaniu golimumabu, IG-IBD nie zaleca stosowania golimumabu jako terapii podtrzymującej. (Rekomendacja warunkowa; niska jakość dowodów – Współczynnik zgodności: 55%)</p> <p><u>Strategie optymalizacji i deeskalacja leczenia opartego na anty-TNF</u></p> <p>Stwierdzenie 16: U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC, IG-IBD nie formułuje zaleceń dotyczących stosowania leku anty-TNF plus leku immunosupresyjnego w porównaniu do monoterapii anty-TNF jako leczenia podtrzymującego. (Brak zalecenia; dowody bardzo niskiej jakości dla infliksymabu; luka w wiedzy dla adalimumabu i golimumabu - wskaźnik zgodności: 86%)</p> <p>Stwierdzenie 17: W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim UC, IG-IBD nie wydaje zaleceń dotyczących stosowania leku anty-TNF łącznie z lekiem immunosupresyjnym w porównaniu do monoterapii lekiem immunosupresyjnym w leczeniu podtrzymującym. (Brak zalecenia; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 82%)</p> <p><u>Jakość dowodów - interpretacja:</u></p> <p><i>Wysoka – Autorzy są bardzo pewni, że rzeczywisty efekt leży blisko oszacowania efektu.</i></p> <p><i>Umiarkowany - Autorzy są umiarkowanie pewni odnośnie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie leży blisko oszacowania efektu (nawet jeśli jest możliwe, że rzeczywisty efekt jest inny).</i></p> <p><i>Niski – Zaufanie autorów do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty efekt może być znacząco różny od szacowanego.</i></p> <p><i>Bardzo niskie – Autorzy mają bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie różnił się od oszacowania efektu.</i></p> <p><i>Luka w wiedzy - Nie ma wystarczających dowodów, aby określić rzeczywisty efekt.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji – interpretacja:</u></p> <p><i>Mocna "IG-IBD rekomenduje" - Większość osób powinna otrzymać rekomendowaną metodę leczenia.</i></p> <p><i>Warunkowo "IG-IBD sugeruje" - Różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów.</i></p>
--	--

	<p>Brak zaleceń "IG-IBD nie formułuje rekomendacji" - Zaufanie do oszacowania efektu jest tak niskie, że każde oszacowanie efektu jest spekulatywne.</p> <p>Konflikt interesów: FSM pełnił funkcję członka rady doradczej i/lub otrzymał granty na wykłady od AbbVie, Biogen, Galapagos, Janssen, MSD, Pfizer, Samsung Bioepis i Takeda Pharmaceuticals. AO pełnił funkcję członka rady doradczej dla AbbVie, Galapagos, MSD, Janssen, Pfizer, Takeda Pharmaceuticals, oraz otrzymał granty na wykłady od AbbVie, MSD, Sofar, Chiesi, Janssen, Pfizer i Takeda Pharmaceuticals. CP otrzymał wynagrodzenie za konsultacje i/lub granty edukacyjne od firmy Abbvie, MSD, Takeda, Pfizer, Janssen-Cilag, Sandoz, Chiesi, Sofar, Ferring i Zambon. SF: rada doradcza dla Janssen Cilag; honoraria za konsultacje i/lub granty edukacyjne od Takeda, SoFar, Abbvie, Zambon. DP otrzymywał opłaty za konsultacje od Takeda, Janssen-Cilag, Pfizer, i MSD. GF pełnił funkcję konsultanta i członka rady doradczej dla Takeda, Abbvie, Janssen, Pfizer, Celtrion, Sandoz, AlfaSigma, Samsung Bioepis, Amgen, Roche, Ferring, Mylan, Galapagos. MCF otrzymał wynagrodzenie za konsultacje od firm Roche, Takeda, Janssen-Cilag, Pfizer, Sandoz, Biogen, Galapagos oraz wsparcie ekonomiczne badań od firmy Abbvie. FC pełnił funkcję konsultanta dla Abbvie, MSD, Takeda, Janssen, Roche, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Galapagos, Gilead, Pfizer, Mundipharma, Galapagos, Biogen, otrzymywał honoraria za wykłady od firm Abbvie, Feral, Biogen, honoraria za wykłady od Abbvie, Ferring, Takeda, Allergy Therapeutics, Janssen, Pfizer, Biogen oraz nieograniczone granty badawcze od Giuliani, Sofar, MSD, Takeda, Abbvie. MD pełnił funkcję doradcy lub otrzymywał honoraria za konsultacje od: Roche, Takeda, Janssen, Pfizer, Abbvie, Bioclinica. AA: opłaty za konsultacje i/lub rady konsultacyjne od AbbVie, Allergan, Amgen, Arena, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celtrion, Eli-Lilly, Ferring, Galapagos, Gilead, Janssen, MSD, Mylan, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, Sandoz, Takeda; honoraria za wykłady i/lub biura prelegentów od AbbVie wynagrodzenia dla biur prelegentów od AbbVie, Amgen, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celtrion, Eli-Lilly, Ferring, Galapagos, Gilead, Janssen, MSD, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, Sandoz, Takeda, Tigenix; granty badawcze: MSD, Pfizer, Takeda. SB, CP, i DP nie mają konfliktu interesów do zgłoszenia.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> praca wspierana była przez IG-IBD.</p>
<p>FNC 2021 (Francja)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit</p> <p>W przypadku przeciwwskazań do stosowania w pierwszej linii terapii anty-TNF lub utraty odpowiedzi na leczenie anty-TNF pomimo odpowiedniego poziomu leku w surowicy, rekomendowane są wedolizumab i ustekinumab odpowiednio u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) i chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Terapia skojarzona z różnymi anty-TNF jest rekomendowana w przypadku niskiego poziomu przeciwciał (Q15; Konsensus - 73%).</p> <p>W przypadku odpowiedniego minimalnego poziomu przeciwciał anty-TNF eksperci zalecali stosowanie ustekinumabu w monoterapii lub terapii skojarzonej (odpowiednio Q14; 61% i 13%) u pacjentów z CD i monoterapii wedolizumabem (Q82; 67%) u pacjentów z UC. W przypadku niskiego minimalnego poziomu anty-TNF i braku ADA (przeciwciał przeciwko lekowi) eksperci zalecali optymalizację dotychczasowej terapii anty-TNF u pacjentów z CD (Q16; 75%) i UC (Q84; 68%). W przypadku niskiego minimalnego poziomu anty-TNF i obecności ADA, eksperci zalecali terapię skojarzoną z drugim anty-TNF α u pacjentów z CD (Q15: 73%) i UC (Q83; 74%).</p> <p>W odniesieniu do WZJG eksperci zalecali wedolizumab po pierwotnym niepowodzeniu podskórnej lub dożylniej terapii anty-TNF α (Q74, 75%; Q75, 69%; Q76, 88%), po wtórnej utracie odpowiedzi na infl ksymab (Q78; 77%), po przerwaniu terapii anty-TNF z powodu zdarzenia niepożądanego, które nie jest manifestacją paradoksalną (Q79; 85% i Q80; 83%) oraz po odstawieniu infliksymabu z powodu objawów paradoksalnych (Q). Nie osiągnięto konsensusu u pacjentów z UC, po wtórnym niepowodzeniu podskórnej terapii anty-TNF α (Q77) i po przerwaniu terapii anty-TNF α z powodu paradoksalnej manifestacji (Q81)</p> <p>Postępowanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego</p> <p><u>Umiarkowanie lub ciężko aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego niewymagające hospitalizacji</u></p> <p>Eksperti uznali, że jeden algorytm będzie wystarczający dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim UC doświadczających zaostrzenia. Wcześniejsze algorytmy zostały odpowiednio połączone, a jedyną różnicą pozostało leczenie pierwszego rzutu za pomocą doustnego 5-ASA ≥ 4 g na dobę + miejscowo 5-ASA u pacjentów z umiarkowanym UC oraz doustnych kortykosteroidów u pacjentów z umiarkowanym UC, którzy nie odpowiedzieli na 5-ASA oraz u pacjentów z ciężkim UC. Po indukcji remisji wskazaniem do leczenia podtrzymującego jest stosowanie 5-ASA w przypadku umiarkowanego UC z nie więcej niż jednym nawrotem co 2 lata oraz azatiopryny w pozostałych przypadkach umiarkowanego UC i ciężkiego UC.</p> <p>Mimo, iż trwają dyskusje z francuskim ubezpieczycielem zdrowotnym, wedolizumab jest obecnie refundowany tylko po niepowodzeniu, nietolerancji i/lub przeciwwskazaniu do co najmniej jednego anty-TNF. Eksperti rozważali dwie sytuacje dla pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim UC: obecną politykę refundacyjną oraz ustawienie nieograniczonej refundacji leków biologicznych pierwszego rzutu.</p> <p>W obecnej sytuacji refundacyjnej eksperci zalecali terapię skojarzoną anty-TNF u chorych ze steroidoopornością (Q90: 84%), anty-TNF u chorych z nietolerancją steroidów (Q86: 100%), a nie osiągnięto konsensusu u chorych steroidozależnych (Q88: 63% dla leku immunosupresyjnego i 37% dla anty-TNF).</p> <p>W warunkach nieograniczonej refundacji leków biologicznych pierwszego rzutu nie osiągnięto konsensusu u chorych ze steroidoopornością (Q91: 57% dla IV anty-TNF w terapii skojarzonej i 34% dla tofacytynibu), wedolizumab u chorych z nietolerancją steroidów (Q87: 67%) oraz konsensusu u chorych steroidozależnych (Q89: 50% dla leku immunosupresyjnego i 34% dla wedolizumabu). Tofacytynib był zalecany przez ekspertów w przypadku niepowodzenia leczenia UC wedolizumabem (Q99: 86%).</p> <p><u>Ciężkie, aktywne, wrzodziejące zapalenie jelita grubego wymagające hospitalizacji</u></p> <p>Algorytm został zmodyfikowany w celu odzwierciedlenia braku porozumienia co do sposobu postępowania po uzyskaniu odpowiedzi na dożylny kortykosteroidy i/lub cyklosporynę. W tej sytuacji eksperci zalecają terapię podtrzymującą (Q92), ale nie osiągnięto porozumienia co do konkretnego sposobu leczenia (Q92-94).</p>

Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm leczenia umiarkowanego lub ciężkiego aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zgodnie z dokumentem FNC 2021.



Wyniki głosowań przedstawiono w materiałach uzupełniających.

Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów

Źródło finansowania: Praca była wspierana przez Abbvie, Janssen, Pfizer, Takeda, Tillotts Pharma, HAC Pharma, Mylan, Biogen i Sandoz grantami instytucjonalnymi.

**AGA 2020
(USA)**

Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:

- U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia inflksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem, tofacynbem lub ustekinumabem zamiast niepodjęcia żadnego leczenia (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).
- U dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie na WZJG, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi sugeruje się stosowanie inflksymabu lub wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).
Komentarz autorów: Pacjenci, szczególnie ci z lżejszą chorobą, którzy przywiązują większą wagę do wygody samodzielnego wstrzyknięcia podskórnego, a niższą do względnej skuteczności leków, mogą rozsądnie wybrać adalimumab jako alternatywę.
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie stosowali wcześniej leków biologicznych, AGA zaleca stosowanie tofacytynibu wyłącznie w ramach badań klinicznych lub rejestrowych. (Brak rekomendacji, luka w wiedzy).
Komentarz autorów: Zaktualizowane zalecenia FDA (26 lipca 2019 r.) dotyczące wskazań do stosowania tofacytynibu w WZJG zalecają jego stosowanie wyłącznie w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji antagonistów TNF-a.
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy byli wcześniej leczeni inflksymabem, zwłaszcza u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi, AGA sugeruje stosowanie do indukcji remisji ustekinumabu lub tofacytynibu zamiast wedolizumabu lub adalimumabu. (Zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości).
Komentarz autorów: Pacjenci, szczególnie ci z mniej ciężką chorobą, którzy przywiązują większą wagę do potencjalnego bezpieczeństwa leków, a mniejszą wagę do względnej skuteczności leków, mogą rozsądnie wybrać wedolizumab jako alternatywę.
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z WZJG umiarkowanym lub ciężkim AGA sugeruje łączenie antagonistów TNF-a, wedolizumabu lub ustekinumabu z tiopurynami lub metotreksatem, zamiast monoterapii lekiem biologicznym. (Zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości).
Komentarz autorów: Pacjenci, szczególnie ci z lżejszą chorobą, którzy przywiązują większą wagę do mniejszego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku monoterapii lekiem biologicznym, a mniejszą wagę do względnej skuteczności terapii skojarzonej, mogą rozsądnie wybrać monoterapię lekiem biologicznym.
- U dorosłych pacjentów leczonych ambulatoryjnie z WZJG umiarkowanym do ciężkiego, AGA sugeruje wczesne zastosowanie środków biologicznych z terapią immunomodulacyjną lub bez, zamiast stopniowego zwiększania dawki po niepowodzeniu 5-ASA. (Zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości).

Się dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Klasyfikacja rekomendacji:

Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.

	<p>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> <i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i> <i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i> <i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i> <i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Kim L. Isaacs otrzymał wsparcie badawcze w zakresie wieloośrodkowych badań klinicznych i rejestrów bezpieczeństwa od firm AbbVie, Takeda, UCB, Janssen i Hoffman-Laroche. Siddharth Singh otrzymał wsparcie badawcze od firm AbbVie i Janssen oraz otrzymał honoraria osobiste od firm AbbVie, Takeda i Pfizer w ciągu ostatnich 24 miesięcy. Pozostali autorzy nie ujawniają konfliktu.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Opracowanie tych wytycznych i towarzyszący im przegląd techniczny zostały w pełni finansowane przez AGA Institute, bez żadnych dodatkowych środków zewnętrznych.</p>
ACG 2019 (USA)	<p><u>Indukcja remisji w umiarkowanym lub ciężkim aktywnym WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG rekomendujemy terapię anti-TNF z zastosowaniem adalimumabu, golimumabu lub infliksymabu w celu wywołania remisji (zalecenie silne, wysoka jakość dowodów). • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, u których terapia 5-ASA zakończyła się niepowodzeniem i u których terapia anti-TNF jest stosowana w celu wywołania remisji, sugerujemy niestosowanie 5-ASA w celu zwiększenia skuteczności klinicznej (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). • Gdy infliksymab jest stosowany jako terapia indukcyjna u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, zalecamy terapię skojarzoną z tiopuryną (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów dla azatiopryny). • Chorym z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). • Chorym z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono nieskuteczność terapii inhibitorami TNF-alfa zaleca się leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, zalecamy tofacytynib w dawce 10 mg doustnie dwa razy na dobę. przez 8 tygodni w celu wywołania remisji (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, u których wcześniej nie powiodła się terapia anti-TNF, rekomendujemy tofacytynib do indukcji remisji (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię anti-TNF i obecnie tracą odpowiedź, sugerujemy pomiar poziomu leków i przeciwciał w surowicy (jeśli nie ma poziomu terapeutycznego) w celu oceny przyczyny utraty odpowiedzi (zalecenie warunkowe, bardzo niskie jakość dowodów). <p><u>Utrzymanie remisji u pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy kontynuację terapii anti-TNF adalimumabem, golimumabem lub infliksymabem w celu utrzymania remisji po indukcji anti-TNF u pacjentów z wcześniej umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana). • Zaleca się kontynuowanie leczenia wedolizumabem w celu utrzymania remisji u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w remisji po indukcji wedolizumabem (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). • Zalecamy kontynuację tofacytynibu w celu utrzymania remisji u pacjentów z wcześniej umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, obecnie będących w remisji po indukcji tofacytynibem (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). <p><u>Klasyfikacja rekomendacji i jakości dowodów naukowych:</u> <i>silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i/lub brak działania;</i> <i>rekomendacja warunkowa – niepewność dotycząca stosunku korzyści do potencjalnego ryzyka;</i> <i>dowody wysokiej jakości – na podstawie badań randomizowanych, przekonanie autorów o słuszności oceny efektu;</i> <i>dowody umiarkowanej jakości – na podstawie badań randomizowanych, umiarkowane zaufanie do oceny efektu, dalsze badania prawdopodobnie miałyby wpływ na pewność tej oceny;</i> <i>dowody niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, dalsze badania prawdopodobnie miałyby istotny wpływ na zaufanie do oszacowania oceny i prawdopodobnie zmienią ten szacunek;</i> <i>dowody bardzo niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, bardzo małe zaufanie do oceny efektu i faktyczny efekt może być zasadniczo różny obecnego;</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Gwarant artykułu: David T. Rubin, MD, FAGC. Szczególny wkład autorów: Wszyscy autorzy byli zaangażowani w sporządzenie i redagowanie manuskryptu. Wszyscy autorzy zatwierdzili ostateczny projekt złożony. Potencjalne interesy konkurencyjne: D.T.R.: konsultant/doradca rada nadzorcza-AbbVie, Abgenomics, Allergan, Ferring, Genentech/Roche, Janssen, Merck, Medtronic, Napo Pharmaceuticals, Pfizer, Shire, Takeda i Target Pharma Solutions; wsparcie badawcze-Takeda. A.N.A.: wsparcie badawcze-National Institutes of Health, Crohn's i Colitis Foundation oraz Pfizer; rada doradcza-Takeda i Gilead. Gilead. C.A.S.: konsultant/rada doradcza-AbbVie, Amgen, Celgene, Lilly, Janssen, Sandoz, Pfizer, Prometheus, Sebela i Takeda; prelegent działań CME. Takeda; prelegent w ramach działań CME - AbbVie, Janssen, Pfizer i Takeda; wsparcie w postaci grantów - Crohn, Pfizer i Takeda; wsparcie w postaci grantów - Crohn's and Colitis Foundation, AHRQ (1R01HS021747-01), AbbVie, Janssen, Pfizer i Takeda. M.D.L.: konsultant-AbbVie, Takeda, Pfizer, UCB, Theravance, Target Pharma Solutions i Janssen; wsparcie badawcze - Takeda i Pfizer.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wsparcie finansowe: Nie otrzymano żadnego finansowania na potrzeby tej publikacji.</p>

<p>BSG 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Umiarkowana do ciężkiej postać WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecamy, aby pacjenci z WZJG otrzymujący leczenie podtrzymujące dużymi dawkami mesalazyny, którzy w ciągu ostatniego roku wymagali dwóch lub więcej cykli kortykosteroidów lub którzy stali się steroidozależni lub oporni na leczenie, wymagali eskalacji leczenia tiopuryną (GRADE: silne zalecenie, umiarkowane -jakość danych naukowych), terapia anti-TNF (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość danych naukowych), wedolizumabem (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość danych naukowych) lub tofacytynibem (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość danych naukowych). Wybór leku powinien być determinowany czynnikami klinicznymi, wyborem pacjenta, kosztem, prawdopodobnym przestrzeganiem zaleceń i miejscową wydajnością infuzji (zgodność: 96,6%). Rekomendujemy stosowanie wedolizumabu w indukcji i utrzymaniu remisji WZJG u pacjentów, u których leczenie anti-TNF nie powiodło się (GRADE: silne zalecenie, dowody wysokiej jakości. Zgodność: 97,7%). Rekomendujemy, że tofacytyn b może być stosowany w indukcji i utrzymaniu remisji WZJG u pacjentów, u których leczenie anti-TNF nie powiodło się (GRADE: silne zalecenie, dowody wysokiej jakości. Zgodność: 91,1%). <p><i>Sitę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Ostatecznie zgłoszone konflikty interesów dla każdego członka grupy przedstawiono w tabeli dodatkowej online. Liczba osób wstrzymujących się od głosu w końcowej rundzie głosowania jest przedstawiona w internetowej tabeli dodatkowej.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Proces tworzenia wytycznych został sfinansowany przez British Society of Gastroenterologii.</i></p>
<p>DGVS 2019 (Niemcy)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku nawrotu należy eskalować terapię podtrzymującą remisję.(poziom dowodów II, rekomendacja A, silny consensus); Opcje stopniowej eskalacji leczenia w celu utrzymania remisji to zwiększenie dawki doustnej/doodbytniczej terapii skojarzonej mesalazyną (poziom dowodów: I, kategoria rekomendacji: A), terapia anti-TNF (poziom dowodów: I, kategoria rekomendacji: A), leczenie wedolizumabem (poziom dowodów: I, kategoria rekomendacji: A) lub leczenie tiopurynami (poziom dowodów: II, kategoria rekomendacji: B). Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, którzy nie reagują odpowiednio na ogólnoustrojowe steroidy lub mają przeciwwskazania lub nietolerancję, powinni być leczeni przeciwciałami przeciwko TNF (poziom dowodów II, kategoria rekomendacji B) lub cyklosporyną A (poziom dowodów I, kategoria rekomendacji B).) lub takrolimusem (poziom dowodów II, kategoria rekomendacji B). Infliksymab, jeśli jest stosowany, najlepiej podawać w leczeniu skojarzonym z tiopuryną (stopień dowodów II, stopień zalecenia B). Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy również rozważyć wykonanie proktokolektomii (klasa dowodów V, stopień rekomendacji B). Silny konsensus. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie inhibitorami kalcyneuryny, można rozpocząć leczenie azatiopryną/merkaptopuryną (poziom dowodów III, kategoria rekomendacji 0) lub wedolizumabem (poziom dowodów IV, kategoria rekomendacji 0). Pacjenci, którzy odpowiadają na terapię przeciwciałami TNF, powinni kontynuować tę terapię w celu utrzymania remisji poziom dowodów I, kategoria rekomendacji A). Konsensus. <p><u>Leczenie WZJG zależnego od steroidów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z steroidozależnym WZJG powinni być leczeni tiopuryną (poziom dowodów: II) lub przeciwciałami TNF (poziom dowodów: I) (w przypadku infliksymabu, ewentualnie w połączeniu z tiopuryną – poziom dowodów: II lub wedolizumabem – poziom dowodów: II). Kategoria rekomendacji dla powyższych zaleceń: B, silny konsensus. Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie reagują odpowiednio na leczenie tiopuryną, powinni być leczeni przeciwciałami TNF (poziom dowodów I) (w przypadku infliksymabu, prawdopodobnie w połączeniu z tiopuryną – poziom dowodów: II lub wedolizumabem – poziom dowodów: II). Kategoria rekomendacji dla powyższych zaleceń: B, silny konsensus. Pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwciałami przeciwko TNF powinni być leczeni wedolizumabem (poziom dowodów: II, kategoria rekomendacji: B) lub inhibitorami kalcyneuryny (poziom dowodów: III, kategoria rekomendacji: B). Pacjenci z umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z wtórnym brakiem odpowiedzi na terapię przeciwciałami przeciwko TNF powinni być leczeni alternatywnymi przeciwciałami przeciwko TNF (poziom dowodów: IV, kategoria rekomendacji: B) lub wedolizumabem (poziom dowodów: II, kategoria rekomendacji: B) lub inhibitorami kalcyneuryny (poziom dowodów: III, kategoria rekomendacji: B), klasyfikacja stopnia konsensusu: silny konsensus). Należy rozważyć wykonanie proktokolektomii. (Kategoria rekomendacji: Konsensus ekspertów). Silny konsensus. <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia podtrzymującego remisję u pacjentów z progresją choroby w powłokowym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów, którzy odpowiadają na terapię indukcyjną przeciwciałami TNF, zaleca się leczenie podtrzymujące przeciwciałami TNF z tiopurynami lub bez tiopuryn. poziom dowodów I., kategoria rekomendacji A, silny konsensus). U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie indukcyjne wedolizumabem, zaleca się leczenie podtrzymujące wedolizumabem (poziom dowodów: I., kategoria rekomendacji: A, silny konsensus).

	<ul style="list-style-type: none"> • Ze względu na brak dowodów nie można sformułować zaleceń dotyczących czasu trwania leczenia podtrzymującego tiopurynami, przeciwciałami przeciwko TNF i wedolizumabem. Często jednak konieczna będzie długotrwała kontynuacja leczenia podtrzymującego (konsensus ekspertów, silny konsensus). • Podczas terapii tiopurynami, przeciwciałami TNF i wedolizumabem zaleca się monitorowanie leczenia powyższymi lekami, jeśli jest to konieczne do wsparcia podejmowania decyzji klinicznych (konsensus ekspertów, otwarta rekomendacja, klasyfikacja stopnia konsensusu: silny konsensus). <p><u>Stopnie dowodów naukowych:</u> <i>W wytycznych wzięto pod uwagę systemy klasyfikacji stosowane przez Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) z 2011 r.:</i> <i>Wysoka (klasa I) – przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych;</i> <i>Umiarkowana (klasa II) – randomizowane badania kliniczne;</i> <i>Niska/bardzo niska (klasa III, IV, V) – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, opis przypadku, opis serii przypadków lub badanie kliniczno-kontrolne z grupą historyczną, wnioskowanie oparte na mechanizmie działania leku.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> <i>A – silna rekomendacja;</i> <i>B – rekomendacja;</i> <i>C – podejście neutralne;</i></p> <p><u>Klasyfikacja stopnia konsensusu DGVS:</u> <i>silny konsensus – zgoda konsensusu w >95%;</i> <i>konsensus – zgoda konsensusu >75-95%;</i> <i>zgoda większości – zgoda konsensusu >50-75%;</i> <i>brak konsensusu – zgoda konsensusu <50%.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> <i>Po dokładnej ocenie wszystkich zadeklarowanych konfliktów interesów, żaden z przedstawicieli nie został wykluczony. Konflikty interesów zostały opublikowane w raporcie dotyczącym wytycznych.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Wyszukiwanie literatury, konferencje i koszty podróży zostały sfinansowane przez DGVS. Nie odnotowano finansowego zaangażowania stron trzecich. Posiadacze mandatów i eksperci pracowali wyłącznie na zasadach honorowych.</i></p>
NICE 2019 (Anglia)	<p>Wrzodzące zapalenie jelita grubego: postępowanie</p> <p>Leki biologiczne i inhibitory kinazy janusowych w umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG: wszystkie zakresy choroby (Wytyczne NICE 2019 odnoszą się do rekomendacji dla poszczególnych leków)</p> <p><u>Tofacytynib [NICE 2018]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tofacytynib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia umiarkowanie lub ciężko aktywnego WZJG u dorosłych, gdy konwencjonalna terapia lub lek biologiczny nie mogą być tolerowane lub stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie. <p><u>Wedolizumab [NICE 2015a]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wedolizumab jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w leczeniu umiarkowanie lub ciężko aktywnego WZJG u osób dorosłych. • Wedolizumab powinien być podawany do momentu, gdy przestanie działać lub konieczny będzie zabieg chirurgiczny. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy ponownie ocenić, czy leczenie powinno być kontynuowane. Leczenie powinno być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne. W przypadku osób, u których uzyskano całkowitą remisję w ciągu 12 miesięcy, należy rozważyć przerwanie leczenia wedolizumabem, wznowiając je w przypadku nawrotu choroby. Osoby, które kontynuują leczenie wedolizumabem, powinny być ponownie oceniane minimum co 12 miesięcy, aby sprawdzić, czy kontynuacja leczenia jest uzasadniona. <p><u>Infliksymab, adalimumab i golimumab [NICE 2015b]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab, adalimumab i golimumab są zalecane, w ramach ich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jako opcje leczenia umiarkowanego lub ciężkiego WZJG u osób dorosłych, u których choroba nie odpowiedziała w wystarczającym stopniu na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i merkaptopurynę lub azatioprynę, lub które nie tolerują tych terapii lub mają do nich przeciwwskazania medyczne. • Wybór leczenia pomiędzy infliksymabem, adalimumabem lub golimumabem powinien być dokonany indywidualnie po omówieniu przez lekarza i pacjenta zalet i wad dostępnych terapii. Należy przy tym uwzględnić potrzebę terapeutyczną oraz to, czy pacjent będzie przestrzegał zaleceń. Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać najmniej kosztowne (biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie i cenę za dawkę). • Infliksymab jest zalecany, w ramach dopuszczenia do obrotu, jako opcja leczenia ciężkiego, aktywnego WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których stwierdzono brak odpowiedzi w wystarczającym stopniu na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i merkaptopurynę lub azatioprynę, lub które nie tolerują tych terapii lub mają do nich przeciwwskazania medyczne. • Infliksymab, adalimumab lub golimumab powinny być podawane jako zaplanowany kurs leczenia do czasu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w zależności od tego, który okres jest krótszy. Specjaliści powinni następnie omówić ryzyko i korzyści wynikające z kontynuacji leczenia z pacjentem oraz jego rodzicem lub opiekunem, jeśli jest to właściwe: <ul style="list-style-type: none"> - Powinni kontynuować leczenie tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na odpowiedź określoną na podstawie objawów klinicznych, markerów biologicznych i badań, w tym endoskopii. Osoby, które kontynuują leczenie, powinny być ponownie ocenione przynajmniej co 12 miesięcy, aby ustalić, czy kontynuacja leczenia jest nadal klinicznie uzasadniona.

	<p>- Powinni rozważyć próbne wycofanie się z leczenia u wszystkich pacjentów, którzy są w stabilnej remisji klinicznej. Osoby, u których choroba nawraca po przerwaniu leczenia, powinny mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Leczenie ostrego ciężkiego WZJG: wszystkie zakresy choroby.</p> <p>Etap 2. leczenia</p> <p>Infliksymbab jest zalecany jako opcja w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężkiego, aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego tylko u pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana klinicznie, w oparciu o staranną ocenę ryzyka i korzyści wynikających z leczenia u danego pacjenta. [2008]</p> <p>U osób, które nie spełniają kryterium zawartego w powyższym zaleceniu dotyczącym stosowania inflksymbabu u pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana klinicznie, inflksymbab powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężkiego, aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w badaniach klinicznych. [2008]</p> <p><u>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</u> nie określono.</p>
--	--

Skróty: 6-MP – 6-merkaptopuryna; ACG – American College of Gastroenterology; AGA – American Gastroenterological Association; anti-TNF – leki z grupy przeciwciał przeciw TNF (czynnik martwicy nowotworów, ang. tumor necrosis factor); AZA – azatiopryna; BSG - British Society of Gastroenterology; DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechse krankheiten; ECCO - European Crohn's Colitis Organisation; FNC – French National Consensus; GKS – glukokortykosteroidy; IG-IBD - Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; WED – wedolizumab; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 4 ekspertów klinicznych oraz stowarzyszenia pacjenckiego, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinie ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznał remisję kliniczną (0-1 punktów skali Mayo) i wygojenie błony śluzowej, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako zmniejszenie aktywności choroby o 30% i ustąpienie krwawienia, zmniejszenie liczby wypróżnień.

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Elżbiety Poniewierki istotnym klinicznie punktem końcowym w ocenianym wskazaniu jest remisja endoskopowa, przy czym minimalną różnicą odczuwalną przez chorego jest poprawa kliniczna.

Z kolei prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazała kliniczną remisję choroby wolną od steroidów, endoskopową remisję choroby oraz histopatologiczną remisję choroby, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako wyraźna poprawa kliniczna (zmniejszenie liczby wypróżnień oraz domieszki krwi w stolcu) oraz poprawa ogólnego samopoczucia i jakości życia.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska w swojej opinii określiła istotne klinicznie punkty końcowe jako poprawę kliniczną, remisję kliniczną, remisję kliniczną wolną od steroidów oraz wygojenie błony śluzowej jelita, przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako zmniejszenie objawów klinicznych (w skali Mayo 1-4), 0 w skali Mayo klinicznej i bez steroidów oraz 0 w skali Mayo endoskopowej.

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka KW w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka KW w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła KK w dziedzinie gastroenterologii
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego				
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	infl ksymbab „ceny leków są porównywalne, wskazanie zależne od stanu pacjenta i efektu stosowanych leków”	infliksymbab (30% / -) „Wszelkie informacje zawarte w tej tabeli są szacunkami własnymi. Dokładne informacje o odsetku pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami można byłoby uzyskać z analizy systemu SMPT, w którym wprowadzane są dane pacjentów leczonych w Programie Lekowym.”	cyklosporyna (10% / 10%) „Stosowana ciągle, w postaciach najcięższych, wysokie ryzyko działań niepożądanych, konieczność jednoczesowego stosowania immunosupresji, zapis nieco historyczny w polskim programie leczenia biologicznego, utrudniający włączenie innych leków zgodnie ze wskazaniami medycznymi.”	infliksymbab (- / 50%) [jako źródło podano wytyczne ECCO 2022]
	adalimumab „ceny leków są porównywalne, wskazanie zależne od stanu pacjenta i efektu stosowanych leków”	wedolizumab (40% / -) „Wybór leku jest często podyktowany ze względu na profil bezpieczeństwa oraz na mniejsze ryzyko powstania przeciwciał i wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie.”	infliksymbab (30% / 30%) „Najsilniejsze działanie w ciężkim rzucie, częste reakcje alergiczne i niemożność stosowania kolejny raz.”	adalimumab, golimumab (nie są refundowane w Polsce / 57% - u części pacjentów stosuje się więcej niż 1 lek)
	ustekinumab „ceny leków są porównywalne, wskazanie zależne od stanu pacjenta i efektu stosowanych leków”	ustekinumab (15% / -) „Wybór leku jest często podyktowany ze względu na profil bezpieczeństwa oraz na mniejsze ryzyko powstania przeciwciał i wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie. Ponadto wskazaniem może być również współwystępowanie łuszczycy.”	wedolizumab (30% / 30%) „Najlepszy profil bezpieczeństwa, korzystne działanie kliniczne, możliwość kontynuacji s.c. co znacznie zmniejsza globalne koszty terapii.”	wedolizumab
	tofacytynib „ceny leków są porównywalne, wskazanie zależne od stanu pacjenta i efektu stosowanych leków”	tofacytynib (15% / -) „Inhibitor JAK, niedawno wprowadzony do Programu Lekowego”	ustekinumab (20% / 20%) „Korzystne efekty kliniczne, dożylna indukcja, potem s.c., stosowany rzadziej, ponieważ najpóźniej objęty refundacją.”	ustekinumab (- / jeszcze nie znamy danych z 2022, wcześniej nie był refundowany)
	wedolizumab „ceny leków są porównywalne, wskazanie zależne od stanu pacjenta i efektu stosowanych leków”	-	tofacytynib (20% / 10%) „Preparaty doustne, dobre efekty kliniczne, mniejsze koszty leczenia.”	tofacytynib
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia lekiem biologicznym				
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących/ odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	jw. „w zależności od wskazań”	tofacytynib „Jedyna obecnie opcja poza lekami biologicznymi”	kolektomia (<10% / <10%) „Nie powinna być stosowana ze względu na okaleczające efekty – nieodwracalne, do momentu istnienia innej opcji terapeutycznej.”	tofacytyn b (- / 12%)
	-	-	-	filgotyn b (nie jest refundowany)
	-	-	-	upadacytynib „Dane liczbowe dotyczące 2021 pochodzą z MZ.”

Za technologie najtańsze aktualnie stosowane w umiarkowanej lub ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła uznał infliksymab oraz adalimumab i golimumab, prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka uznała infliksymab, a prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska wskazała cyklosporynę. Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska wskazała infliksymab jako technologię najskuteczniejszą aktualnie stosowaną w umiarkowanej lub ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego.

W przypadku aktualnie stosowanych technologii medycznych w umiarkowanej lub ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia lekiem biologicznym prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska wskazała „Trudno ocenić, ponieważ nie w Polsce (na szczęście) narzuconej z góry konieczności rozpoczynania leczenia konkretnym lekiem (z wyjątkiem cyklosporyny). Dlatego też po niepowodzeniu leczenia jednym lekiem biologicznym i/lub tofacytynibem, można podjąć kolejną próbę leczenia innym lekiem biologicznym i/lub tofacytynibem.”.

W kwestii uwag do treści proponowanego programu lekowego Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła w opinii odniósł się do punktu „2.6 Optymalizacja leczenia” wskazując „W powyższym akapicie powinny się znaleźć wyłącznie leki biologiczne. Obecnie nie prowadzi się monitorowania stężenia leków drobnocząsteczkowych i nie ma dowodów na to, że indukują one produkcję przeciwciał.”. Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska co do treści proponowanego programu lekowego, zaznaczyła: „Nie ma uwag, jest to dołączenie do obecnego programu, do którego oczywiście mam wiele uwag, przede wszystkim konieczność stosowania cyklosporyny jako pierwszego wyboru, ale tego nie udaje się zmienić od lat (!)”. Jednocześnie prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka i prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka nie zgłosiły uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>„Brak odpowiedzi. Reakcje alergiczne.”</p>	<p>„Istnieje grupa pacjentów, która nie reaguje, lub traci odpowiedź na leczenie dostępnymi preparatami, wprowadzenie nowych leków może okazać się dla części z nich skuteczną opcją terapeutyczną. Wobec stałego wzrostu liczby chorych, w tym wymagających innego, niż standardowe leczenia, korzystne w aspekcie „wydolności” systemu opieki zdrowotnej wydaje się być wprowadzanie doustnych leków do Programów Lekowych.”</p>	<p>„Główny problem to stosunkowo mała dostępność do leczenia biologicznego oraz do terapii „małymi cząsteczkami” w Polsce – ograniczona liczba ośrodków, słaba wycena ryczałtu dotyczącego opieki nad pacjentem. Dlatego wprowadzenie nowych terapii podskórnych czy tak jak w tym przypadku doustnych, to nie ty ko szansa na poprawę dla chorych, którzy jej dotychczas nie uzyskali, ale także szansa na zwiększenie dostępności do leczenia, leki doustne i podskórne w globalnej ocenie opieki (zaangażowanie personelu, zużycie środków jednorazowych itp.) jest tańsze i łatwiejsze dla chorego oraz personelu medycznego. Skuteczność kliniczna filgotynibu oraz wysoki profil bezpieczeństwa gwarantuje poprawę jakości leczenia i zwiększenie dostępności do terapii innowacyjnych w polskim społeczeństwie.”</p>	<p>„5. Słaby dostęp do leczenia innowacyjnego w większości województw. Kucha P, Zagórowicz E, Walkiewicz D, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. Pol Arch Intern Med. 2022 Aug 22;132(7-8):16287. doi: 10.20452/pamw.16287. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35785917.”</p>

<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>„Obserwujemy coraz większe obciążenie ośrodków prowadzących Program Lekowy. Są to procedury finansowo nieopłacalne, natomiast wymagające dodatkowego zaangażowania personelu lekarskiego i pielęgniarstwa. Kolejną „przeszkodą” jest konieczność bardzo czasochłonnego wypełniania skomplikowanej dokumentacji. Wszystko to sprawia, że jednostki, które teoretycznie mogłyby Program Lekowy realizować, nie podejmują tego wyzwania. Wprowadzone do programu w monitorowaniu leczenia ważne parametry, jak ocena stężenia kalprotektyny w stolcu, badanie poziomu leku i przeciwciał w surowicy krwi nie zostały uwzględnione w wycenie realizacji programu. Poprawę z dostępnością pacjentów do leczenia można więc byłoby uzyskać wprowadzając system zintegrowanej opieki medycznej w chorobach zapalnych jelit z lepszym finansowaniem, ponadto znaczne uproszczenie raportowania realizacji Programu Lekowego.”</p>	<p>„Uproszczenie sprawozdawczości, lepsza wycena ryczałtu za opiekę ambulatoryjną (brak konieczności prowadzenia każdorazowo historii choroby, co angażuje znaczną ilość personelu medycznego), stworzenie ośrodków opieki koordynowanej w tej grupie chorych.”</p>	<p>„Zniesienie licznych wymagań administracyjnych związanych z leczeniem w ramach PT, w tym SMPT, a najlepiej całkowita likwidacja obecnych ograniczeń w stosowaniu leków innowacyjnych (likwidacja programów lekowych).”</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>„Takie jak przy większości leków stosowanych w programie lekowym.”</p>	<p>„Wprowadzana technologia wydaje się korzystną opcją terapeutyczną ze względu na doustną drogę podawania, a więc krótszy pobyt pacjenta w ośrodku, oszczędność czasu dla pacjenta; ponadto zadowalający profil bezpieczeństwa. Problemy przedstawiono w powyższym punkcie.”</p>	<p>„Nie widzę problemów, lek zarejestrowany, o znanym bezpieczeństwie nie tylko w populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ale także w populacji reumatologicznej, gdzie zresztą- został już objęty refundacją. Kolejna nowa możliwość leczenia, która prawdopodobnie w przypadku refundacji podzieli tylko populację pacjentów przyjmujących obecnie tofacytynib (terapia doustna). Filgotynib wydaje się mieć lepszy profil bezpieczeństwa – wybiórczy inhibitor JAK. Tak jak pisałam – prognozowałabym ok. 10% chorych na tzw. Terapii biologicznej w pierwszym roku refundacji i około 15% w drugim.”</p>	<p>„Żadnych”</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>„Przy stosowaniu ustalonych kryteriów - żadnych.”</p>	<p>„Nie widzę takiego zagrożenia.”</p>	<p>„Nie widzę, bardzo rygorystyczna konstrukcja programu lekowego nie pozwala na to. Nota bene, program leczenia WZJG dawno powinien być zmodyfikowany, konieczność stosowania cyklosporyny (zarezerwowanej wyłącznie do najcięższych rzutów) w leczeniu postaci także średniociężkim, gdzie zastosować można preparaty doustne jest stosunkowo mało logiczne.”</p>	<p>„Żadnych”</p>

<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>„Trudno to ocenić – lek jest nowy, brak doświadczenia w tym zakresie. Forma tabletek jest korzystna dla pacjenta i systemu.”</p>	<p>„Przed wszystkim grupa młodych (uczących się i pracujących) pacjentów, ponadto lek może stanowić dobrą opcję terapeutyczną u pacjentów ze średnio-ciężkim przebiegiem choroby, także w pierwszej linii leczenia.”</p>	<p>„Obecnie leczona tofacytynibem oraz nieodpowiadająca na inne leki.”</p>	<p>„Pacjenci ze współistniejącym zapaleniem stawów. Młodzi pacjenci bez innych obciążeń. Pacjenci mieszkający daleko od ośrodków prowadzących leczenie (rzadsze niż w przypadku leków podawanych iv lub sc wizyty w ośrodku prowadzącym leczenie).”</p>
<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>„Jw.”</p>	<p>„Niewielka grupa pacjentów, co do których istnieją wątpliwości, czy zastosują się do zaleceń (konieczność systematycznego przyjmowania leku). W takiej sytuacji czasami decydujemy się na podawanie leków w formie wlewów dożylnych w ośrodku.”</p>	<p>„Nie.”</p>	<p>„Starsi pacjenci (>65 r.ż) z chorobami układu sercowo – naczyniowego i/lub z cukrzycą.”</p>
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</p>	<p>„Nie mam zdania.”</p>	<p>„Nie ma takiej technologii; pozostaną wszystkie opcje terapeutyczne, jedynie w czasie może zwiększyć się odsetek pacjentów kwalifikowanych do leczenia doustnego analizowanym lekiem.”</p>	<p>„Podzielony rynek małych cząsteczek z tofacytynibem oraz ozanimodem (następna w trakcie oceny).”</p>	<p>„Prawdopodobnie nieco zmniejszy się odsetek użycia wszystkich innych leków w podobnym stopniu.”</p>
<p>Jak wyglądał będzie schemat postępowania lekarzy w zakresie ścieżki pacjenta i stosowania kolejnych linii leczenia z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg zapalnych chorób jelit (DMAID, ang. disease-modifying</p>	<p>„Będzie to lek kolejnego wyboru – przy braku skuteczności leczenia konwencjonalnego i innych leków w programie lekowym.”</p>	<p>„Nie ma niestety jednego schematu, nie znamy również czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie. Pacjenci z ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w terapii tzw. ratunkowej nadal będą w większości leczeni infliksymabem, wybór wedolizumabu lub ustekinumabu będzie prawdopodobnie warunkowany opisanym wcześniej dobrym profilem bezpieczeństwa, w przypadku wedolizumabu prawdopodobnie nadal będzie ważna jego selektywność działania.</p>	<p>„Filgotynib zarejestrowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia standardowego i tak powinien być stosowany.”</p>	<p>„Nie wypracowano jeszcze algorytmu leczenia sekwencyjnego WZJG z uwzględnieniem wszystkich dostępnych leków innowacyjnych. Leki te są zasadniczo uważane za równorzędne, a o wyborze decyduje lekarz biorąc pod uwagę aktywność choroby, wyniki dotychczasowego leczenia, choroby współistniejące, w tym choroby autoimmunologiczne, oraz inne, które</p>

<p>anti inflammatory bowel disease drugs) oraz miejsce filgotynibu w tym schemacie.</p>		<p>Tofacytinib i filgotyn b powinny mieć zastosowanie przede wszystkim u pacjentów ze średnio-ciężkim przebiegiem choroby, ważnym elementem jest doustna postać tych leków. Prawdopodobnie również będą miały zastosowanie w próbie leczenia pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leki biologiczne."</p>		<p>mogą stanowić przeciwwskazanie do takiego lub innego leczenia, oraz preferencje pacjenta. Raine T, I wsp., Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919."</p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>„Tak.”</p>	<p>„Jak już opisałam w poprzednich komentarzach liczba pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stale się zwiększa, wzrasta również liczba chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowe. W tej grupie pacjentów powinniśmy mieć możliwość zastosowania wszystkich opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności.”</p>	<p>„Jak uzasadniałam wyżej, nowa możliwość leczenia trudnej choroby przewlekłej, łatwość stosowania – terapia doustna, dobre efekty kliniczne, wysoki profil bezpieczeństwa.”</p>	<p>„Innowacyjny mechanizm działania: lek daje szansę na uzyskanie remisji choroby skuteczny u pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na inne leki, prawdopodobnie bezpieczniejsza alternatywa dla tofacytinibu, refundowanego obecnie leku z tej samej grupy jakityn bów.</p> <p>Lek doustny, co oznacza wygodę stosowania oraz brak immunogenności u osób, które odpowiedzą na lek, mniejsze niż w przypadku leków biologicznych jest więc ryzyko wtórnego braku odpowiedzi, co daje szansę na długotrwałą skuteczność leczenia”</p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>„Nie ma.”</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>
<p>Proszę podać przewidywane przyszłe udziały leku Jyseleca (filgotynib) (i/lub liczbę pacjentów) po objęciu refundacją w populacji docelowej pacjentów.</p>	<p>„Ok. 2/10 pacjentów.”</p>	<p>„Podano powyżej - około 5 % pacjentów leczonych w Programie Lekowym w pierwszym roku, około 10% w drugim roku.”</p>	<p>„Jak pisałam około 10% pacjentów leczonych biologicznie w pierwszym roku po wprowadzeniu refundacji i około 15% w drugim roku, co daje około 200 pacjentów rocznie, prawdopodobnie niewielki wzrost z czasem.”</p>	<p>„Początkowo nie więcej niż 10% pacjentów w PT. Dla przykładu udział tofacytinibu w 2021 r. to 166/1432 rozpoczętych terapii w ramach PT.”</p>
<p>Jaki jest średni czas stosowania terapii</p>	<p>„Czas jest zależny od odpowiedzi na leczenie.”</p>	<p>„Czas leczenia nie powinien być ograniczony. Zaprzestanie leczenia następuje w wyniku braku skuteczności; jeśli natomiast leczenie jest</p>	<p>„Do czasu odpowiedzi klinicznej.”</p>	<p>„Badanie, które jest podstawą rejestracji trwało rok. Nie zostały jeszcze opublikowane wyniki dłużej</p>

filgotynibem w ocenianym wskazaniu?		skuteczne, o zaprzestaniu terapii powinny decydować wyniki badania klinicznego, endoskopowego i histopatologicznego."		trwających badań. W przypadku utrzymywania się odpowiedzi i braku działań niepożądanych leczenie immunosupresyjne WZJG utrzymuje się latami. Wg obecnych zasad przerwanie leczenia immunosupresyjnego rozważa się po 5 latach pełnej remisji choroby."
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	„Wyniki badań SELECTION.”	<p>„Przesyłam w załączeniu.”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buono AD, Gabbiadini R, Solitano V et al. Critical Appraisal of Filgotinib in the Treatment of Ulcerative Colitis: Current Evidence and Place in Therapy. Clinical and Experimental Gastroenterology 2022;15 121–128; • Kucha P, Zagórowicz E, Walkiewicz D et al. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012–2020: nationwide data. Polish Archives of internal medicine 2022; 132 (7-8); • Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P et al. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. Polish Archives of internal medicine 2022; 132 (5). 	„Wytyczne ECCO, badania rejestracyjne filgotynibu.”	„Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;7(2):161-170. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34856198.”
Inne uwagi.	Brak odpowiedzi.	Brak odpowiedzi.	Brak odpowiedzi.	Brak odpowiedzi.

Opinia stowarzyszenia pacjentów

Prezes Honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” dr hab. Małgorzata Mossakowska w zaproponowanej opinii zgłosiła uwagi co do treści proponowanego programu lekowego, a w szczególności do punktu dotyczącego kryteriów kwalifikacji, wskazując: „Zbyt ostre kryteria włączenia do programu. Obniżenie kwalifikacji w całościowej skali Mayo o co najmniej 1 pkt.”. Dodatkowo przy części programu dotyczącej monitorowania leczenia Prezes uznała za istotne „Brak finansowania oznaczania stężenia kalprotektyny.”, a przy części dotyczącej monitorowania programu, że „Konieczne jest ograniczenie obciążeń biurokratycznych.”.

Odpowiedzi eksperta na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Odpowiedzi stowarzyszenia pacjentów

Pytanie	dr hab. Małgorzata Mossakowska Prezes Honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Sytuacja pacjentów z WZJG poprawia się bardzo powoli, co wynika ze statystyk NFZ dot. stosowania leczenia w ramach programu lekowego. W roku 2020 objęto nią niespełna 1,5% pacjentów. Głównym problemem jest nierówny dostęp do nowoczesnych terapii oraz drakońskie kryteria włączenia do programu (6 pkt w skali Mayo). Oznacza to, że kwalifikowani są tylko pacjenci z ciężką postacią WZJG, a nie w opisie z umiarkowaną do ciężkiej postacią. Zbyt późne wdrożenie „ponadstandardowego” leczenia zmniejsza jego skuteczność, zwiększając szansę komplikacji oraz powoduje wzrost ryzyka kolektomii. Pacjenci ze sterydozależną formą choroby zbyt długo pozostają na sterydoterapii o działaniu systemowym, która często wiąże się z licznymi przewlekłymi powikłaniami.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Dostęp do programów lekowych jest ograniczony ich niedostatecznym finansowaniem w zakresie kwalifikacji wstępnej i monitorowania leczenia. Z tego powodu wiele ośrodków nie kwapi się do leczenia w ramach programu, a pacjenci są zmuszani do częstych dojazdów do odległych ośrodków, co znacznie zwiększa pośrednie jak i bezpośrednie ponoszone przez pacjenta koszty leczenia. Nadal badanie stężenia kalprotektyny w kale jest wpisane do programu, ale nie jest finansowane. Monitorowanie jej może ograniczyć liczbę badań endoskopowych, które są obciążające i dla pacjenta i dla personelu ochrony zdrowia.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Filgotyn b jest lekiem pobieranym doustnie, co jest formą preferowaną przez wielu pacjentów. Należy jednak pamiętać, że wielu pacjentów, w tym również ci chorzy przewlekle nie stosują się do zaleceń lekarskich, co znalazło potwierdzenie w badaniach naukowych.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Brak odpowiedzi.
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„Omawiany lek powinien być stosowany u pacjentów, którzy nie zareagowali na inne preparaty, lub występują u nich przeciwwskazania, a ze względu na profil bezpieczeństwa kwalifikacja do terapii powinna być przeprowadzona starannie po analizie korzyści i ryzyk. Rozszerzenie możliwości leczenia o drugi inhibitor JAK hamujący specyficznie JAK1 nie tylko zwiększa możliwości terapeutyczne, ale wydaje się, że jego stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy i pólpaśca.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	„W programie leczenia WZJG istnieje możliwość leczenia jednym lekiem z grupy inhibitorów kinaz janusowych, który szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku obciążonych czynnikami ryzyka wykazuje więcej działań niepożądanych. Lek ten nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz u mężczyzn planujących posiadanie dzieci ze względu na stwierdzony w modelach zwierzęcych wpływ na spermatogenezę. Ponieważ nie wiadomo na ile ten wpływ jest odwracalny w przypadku konieczności jego stosowania należy rozważyć bankowanie spermy.”
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	„Ze względu na obecnie dostępne dane dotyczące profilu bezpieczeństwa może znaleźć (i tak niewielkie) stosowanie tofacytynibu.”

Jak wyglądał będzie schemat postępowania lekarzy w zakresie ścieżki pacjenta i stosowania kolejnych linii leczenia z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg zapalnych chorób jelit (DMAID, ang. disease-modifying anti inflammatory bowel disease drugs) oraz miejsce filgotynibu w tym schemacie.	„Nie dot.”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	„W WZJG nie ma terapii, która byłaby skuteczna u wszystkich pacjentów i przez cały czas trwania choroby. Poszerzenie możliwości terapeutycznych zwiększa szansę pacjentów na normalne życie i uniknięcie kolektomii.”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych.	Brak odpowiedzi.
Proszę podać przewidywane przyszłe udziały leku Jyseleca (filgotynib) (i/lub liczbę pacjentów) po objęciu refundacją w populacji docelowej pacjentów.	Brak odpowiedzi.
Jaki jest średni czas stosowania terapii filgotynibem w ocenianym wskazaniu?	„Ponieważ lek jest stosunkowo nowy i okres obserwacji pacjentów jest ograniczony trudno ocenić jaki będzie średni czas jego stosowania. Więcej danych dotyczy leczenia RZS, gdyż w tym wskazaniu lek był zarejestrowany wcześniej.”
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	Brak odpowiedzi.
Inne uwagi.	Brak odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022, poz.111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51): infliksymab, ustekinumab, tofacytynib i wedolizumab.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych w ramach programu lekowego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego								
Infliximabum								
Flixabi, proszek do sporz. konc. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	1050.3, blokery TNF - infliksimab	939,60	986,58	782,46	bezpłatny	0

Remsima, proszek do sporz. konc. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305		745,20	782,46	782,46	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania konc. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903		810,00	850,50	782,46	bezpłatny	0
Ustekinumabum								
Stelara, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 130 mg	1 fio ka (30ml)	05909991307066		19032,00	19983,60	19983,60	bezpłatny	0
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg*	1 amp-strz.	05909997077505	1107,0, Ustekinumab	9967,47	10465,84	6917,40	bezpłatny	0
Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512		13176,00	13834,80	13834,80	bezpłatny	0
Tofacitinibum								
Xeljanz, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05415062342800	1193,0, Tofacytynib	5832,00	6123,60	6123,60	bezpłatny	0
Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907636977100		2916,00	3061,80	3061,80	bezpłatny	0
Vedolizumabum								
Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	1176,0, Vedolizumab	3094,20	3248,91	3248,91	bezpłatny	0
Entyvio, proszek do sporz. konc. roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202		6188,40	6497,82	6497,82	bezpłatny	0

* Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10): PL B.47.

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – Urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

Z danych uzyskanych od NFZ za rok 2021 wynika, iż w ramach programu lekowego B.55 refundowane były leki: infliksymab, tofacytynib i vedolizumab. Ustekinumab jest refundowany od 01.01.2022 r., stąd nie figuruje w bazie NFZ za rok 2021. Analiza raportu refundacyjnego NFZ obejmującego okres styczeń– sierpień 2022 r.² wykazała, że ustekinumab jest już obecny na rynku.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
tofacytynib wedolizumab ustekinumab infliksymab (w ramach programu lekowego B.55)	<p>Leki finansowane w ramach Programu lekowego B.55, zalecane w wytycznych klinicznych stanowiące aktualną praktykę kliniczną.</p> <p>„Na przestrzeni lat 2017-2020 uwagę zwraca fakt, że ramach programu infliksymab stosowany był od początku, natomiast w maju 2018 roku dodano vedolizumab, który w 2019 przejął niemal połowę udziałów wśród leczonych. Od września 2020 roku w ramach programu możliwe jest leczenie tofacytyn bem. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, od stycznia 2022 roku w programie B.55 uwzględniono również terapię ustekinumabem.”</p> <p>„Ze względu na mechanizm działania, ale także drogę podania, podstawowym komparatorem dla filgotyn bu wydaje się być tofacytynib.”</p>	<p style="text-align: center;">Wybór zasadny</p> <p>(technologia medyczna zalecana w wytycznych klinicznych oraz finansowana w Polsce ze środków publicznych Polsce w ramach PL B.55)</p> <p>Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni również wskazywali wymienione substancje jako technologie opcjonalne.</p> <p>Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny. Komparatorem szczególnej uwagi ze względu na taki sam mechanizm działania i taką samą drogę podania jak wnioskowana technologia medyczna jest tofacytynib.</p>

² Raport refundacyjny NFZ - <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8281.html> [dostęp: 14.11.2022 r.]

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib, FIL), inhibitora rodziny JAK, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), 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.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych oraz wtórnych jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Badania wtórne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; dorośli pacjenci z innymi zapalnymi chorobami o podłożu immunologicznym (analiza bezpieczeństwa). 	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z innymi wskazaniami/chorobami niż wrzodziejące zapalenie jelita grubego; chorzy w wieku poniżej 18 roku życia; zdrowi ochotnicy. 	<p>Kryteria włączenia do przeglądu Wnioskodawcy nie obejmują pacjentów po niepowodzeniu TOF (a zapisy UPL umożliwiają leczenie tych pacjentów). TOF nie jest ani lekiem konwencjonalnym ani lekiem biologicznym, a syntetycznym lekiem ukierunkowanym molekularnie. Jednocześnie Wnioskodawca wskazuje że, w praktyce również wyszukiwano badania dotyczące zastosowania TOF.</p>
Interwencja	<p>Podanie filgotynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii; w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 	<p>Podanie filgotyn bu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z inną terapią (za wyjątkiem GKS). 	<p>Interwencja określona zgodnie z ChPL Jyseleca.</p>
Komparator	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> tofacytynib; infliksymab; wedolizumab; ustekinumab; placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą [ang. best supportive care; BSC]). <p><u>Badania wtórne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> metaanalizy sieciowe uwzględniające także inne preparaty ukierunkowane molekularnie niż ww. komparatory, stosowane w analizowanym wskazaniu. 	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wedolizumab podawany podskórnie; inne preparaty biologiczne oraz drobnocząsteczkowe nieuwzględnione jako odpowiednie komparatory do porównania z filgotynibem (np. nier refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu). 	<p>Wybór zasadny. Szczegółowa dyskusję dot. uwzględnionych komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. 	<p>Bez uwag.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; badania przeprowadzone na ludziach. <p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> o badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> o badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków. <p><u>Badania wtórne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej); metaanalizy, raporty HTA i analizy zbiorcze. 	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; oceniające efektywność kosztową; przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro. <p><u>Badania wtórne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, metaanalizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA); opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu. 	Bez uwag.
Inne	Brak kryteriów włączenia.	Brak kryteriów wykluczenia.	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Korzystano także z rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) w celu odnalezienia badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla filgotynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z WZJG. Dodatkowo przeszukano bazę Trip Database oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (ACG, AGA, AHRQ, CRD, ECCO, EMA, FDA, HC, INAHTA, IQWiG, NICE, NIHR HTA, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, SBU, The Uppsala Monitoring Centre, URPL). Jako datę wyszukiwania podano 11.02.2022 r., a aktualizacji dokonano 01.03.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależne pracujące osoby, a w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka lub w drodze konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 18.10.2022 r. dla bazy Medline (przez PubMed) oraz 19.10.2022 r. dla baz Embase i CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials). W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ze względu na brak odnalezionych badań o najwyższym stopniu wiarygodności oraz badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania FIL względem IFX, TOF, UST, WED w ocenianym wskazaniu do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Lasa 2021 oraz Li 2022, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie. W ramach analizy Wnioskodawca przedstawił również wyniki badania rejestracyjnego SELECTION (dotyczące porównania FIL względem placebo).

Ponadto do analizy Wnioskodawcy włączono 2 abstrakty konferencyjne Lu 2021 z wynikami porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej FIL względem wybranych komparatorów, abstrakt konferencyjny Panaccione 2022 zawierający wyniki metaanalizy sieciowej efektów klinicznych stosowania leków ukierunkowanych molekularnie, w tym FIL oraz abstrakty konferencyjne Lu 2021 i Lu 2022 zawierające wyniki pośredniego porównania FIL z odpowiednio: WED oraz TOF (z wykorzystaniem wspólnego komparatora placebo).

Dodatkowo Wnioskodawca uwzględnił 2 nieopublikowane opracowania wtórne będące metaanalizami sieciowymi, zawierającymi pośrednie porównanie FIL z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów chorych na WZJG, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia biologicznego oraz u pacjentów poddanych wcześniej terapii za pomocą leków biologicznych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań wtórnych Lasa 2021 oraz Li 2022 przedstawioną w AKL Wnioskodawcy. Opis pozostałych badań włączonych do analizy znajduje się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 12.4.

Tabela 16. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka
<p>Lasa 2021 <u>Źródło finansowania</u> Autorzy wskazują na brak źródła finansowania badania. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>	<p><u>Cel analizy</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową było oszacowanie względnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania biologicznych oraz drobnocząsteczkowych leków u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane 3 fazy; • pacjenci dorośli (≥ 18 lat) z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego definiowanego jako: nasilenie objawów w skali Mayo = 6-12 oraz nasilenie objawów w endoskopowej subskali = 2-3 punkty; • pacjenci wcześniej nieleczeni lub poddani wcześniejszemu leczeniu WZJG za pomocą preparatów biologicznych lub drobnocząsteczkowych w zalecanych dawkach (dożylny lub podskórny infliksymab, adalimumab, golimumab, dożylny lub podskórny wedolizumab, dożylny lub podskórny ustekinumab, tofacetynyb, ozanimod, etrolizumab, upadacytyn b, filgotyn b, etrasimod lub TD-1473); • badania oceniające aktywne leczenie lub placebo w zakresie wystąpienia remisji klinicznej (definiowanej jako wynik w skali Mayo ≤ 2, przy czym żaden z wyników podskali nie przekracza 1) i poprawy endoskopowej (podskala Mayo > 1). <p><u>Kryteria wyłączenia badań</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne fazy 2. <p><u>Źródło danych</u> Publikacje wyszukiwano w bazach Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials bez ograniczeń językowych dla artykułów opublikowanych między 1 stycznia 1990 r. a 1 lipca 2021 r. Przeszukano również bazy danych kongresów European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, and United European Gastroenterology Week między 1 stycznia 2018 r. a 3 lipca 2021 r.</p> <p><u>Wyniki wyszukiwania</u> Zidentyfikowano łącznie 29 badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Spośród ww. 29 badań, w 23 oceniano efekty terapii indukującej za pomocą leków biologicznych lub drobnocząsteczkowych I w których uwzględniono łącznie 10 061 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W 22 badaniach oceniano efekty leczenia podtrzymującego.</p> <p>Przeгляд systematyczny baz danych oraz selekcja zidentyfikowanych badań, a także ekstrakcja danych z włączonych badań przeprowadzona była niezależnie przez 2 autorów. Jakość metodologiczna włączonych badań oceniana była niezależnie przez 2 autorów za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias.</p>

	<p><u>Punkty końcowe</u> Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w ramach niniejszej metaanalizy była indukcja remisji klinicznej.</p> <p>Drugorzędowymi punktami końcowymi były: poprawa endoskopowa, remisja wolna od kortykosteroidów, wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. W ramach eksploracyjnej analizy post-hoc oceniano także wystąpienie remisji histologicznej.</p> <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u> Analizę efektywności klinicznej biologicznych oraz drobnocząsteczkowych preparatów w leczeniu indukcyjnym WZJG przeprowadzono za pomocą porównania parami (ang. pairwise analysis) oraz metaanalizy sieciowej (ang. network meta-analysis).</p> <p>Badania oceniających efekty leczenia podtrzymującego różniły się projektem; w części badań do leczenia podtrzymującego włączono bezpośrednio wszystkich pacjentów z fazy indukcyjnej, a w innych badaniach uwzględniono (i re-randomizowano) tylko pacjentów z odpowiedzią na zastosowane leczenie indukujące. Stąd też, dla badań tych przeprowadzono odrębne analizy porównywania parami i metaanalizy sieciowe.</p> <p>W celu porównania bezpieczeństwa stosowania ocenianych preparatów wykonano metaanalizę sieciową na podstawie danych ze wszystkich badań z fazą leczenia indukującego.</p> <p>Porównanie bezpośrednie przeprowadzono za pomocą programu RevMan. Heterogeniczność między badaniami oceniano w teście I^2, przy czym wartości większe od 50% sugerowały istotną heterogeniczność. W obliczeniach zastosowano model efektów losowych (random-effects model).</p> <p>Potencjalny błąd publikacji oszacowano za pomocą testu Eggera. Metaanalizę sieciową opartą o wielowymiarową metodę częstościową przeprowadzono za pomocą programu R.</p>
<p>Li 2022 <u>Źródło finansowania</u> Praca wspierana przez the National Key R&D Program of China (2018YFC1705403) oraz the National Natural Science Foundation of China (81673854). Wskazano na brak konfliktów interesów.</p>	<p><u>Cel analizy</u> Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania różnych inhibitorów JAK u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane; • pacjenci dorośli (≥ 18 lat) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; • zawarte porównanie inhibitorów JAK w zatwierdzonych na rynku dawkach z innymi inhibitorami JAK lub z grupą kontrolną (definiowaną jako placebo lub brak leczenia); • punkty końcowe tj. remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja endoskopowa, wygojenie się błony śluzowej jelita, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali Mayo, zdarzenia niepożądane lub wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; • badania opublikowane w języku angielskim. <p><u>Kryteria wyłączenia badań</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • powielone publikacje; • badania na zwierzętach lub in vitro; • badania opublikowane w języku innym niż angielski; • opisy przypadków, przeglądy, metaanalizy, listy do wydawcy i streszczenia konferencyjne; • brak odpowiednich danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa. <p><u>Źródło danych</u> Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase, Web of Science oraz Cochrane Library z datą odcięcia 13 sierpnia 2021 r.</p> <p><u>Wyniki wyszukiwania</u> Po weryfikacji pełnotekstowej 7 badań RCT (kontrolowane placebo) spełniło kryteria kwalifikacji i zostało włączonych do dalszej syntezy jakościowej.</p> <p>Oceny autorów wskazały na niskie ryzyko błędu 5 badań, podczas gdy ryzyko błędu było niejasne w pozostałych 2 badaniach. Nie odnaleziono dowodów wskazujących na statystyczną niespójność przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.</p> <p>Dwóch niezależnych badaczy weryfikowało odnalezione publikacje pod kątem tytułów, streszczeń i pełnych tekstów. O włączeniu publikacji decydował konsensus między nimi. W przypadku braku konsensusu, trzeci niezależny badacz rozwiązywał konflikt.</p> <p><u>Punkty końcowe</u> Jako punkty końcowe skuteczności określono remisję kliniczną (wynik w skali Mayo ≤ 2, bez pojedynczego w podskali >1), odpowiedź kliniczną (zmniejszenie w skali Mayo ≥ 3 punktów i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, ze zmniejszeniem wskaźnika krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub wynik cząstkowy ≤ 1), remisję endoskopową (wynik endoskopii równy 0), wygojenie błony śluzowej (wynik endoskopowy Mayo 0 lub 1) oraz zmiana wyniku Mayo w stosunku do wartości wyjściowej. Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa to odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane lub wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Heterogeniczność i miary efektów</u> Dwóch niezależnych badaczy oceniało jakość włączonych badań za pomocą narzędzia Cochrane risk of bias 3.0. Przeprowadzono bayesowską metaanalizę sieciową (ang. Bayesian NMA), aby dostarczyć informacji o porównawczej skuteczności i bezpieczeństwie różnych metod leczenia zgodnie z wytycznymi NICE Decision Support Unit (DSU). Nie zastosowano dodatkowych korekt regresji. Z powodu rzadkiej sieci dowodów pod względem liczby włączonych badań zastosowano modele ze stałym efektem. W celu skutecznego</p>

	<p>oszacowania heterogeniczności badań użyto modelu efektów losowych. Potencjalna stroniczość publikacji nie została formalnie oceniona, ponieważ zidentyfikowano mniej niż 10 badań.</p> <p>Autorzy oszacowali sumaryczne RR z 95% przedziałem ufności dla wyników dychotomicznych i MD z 95% przedziałem ufności dla wyników ciągłych. Wygenerowano wykresy sieciowe dla każdej wykonanej analizy. Do uzyskania łącznych wielkości efektów wykorzystano metodę łańcucha Markowa Monte Carlo. W celu uszeregowania terapii w oparciu o wyniki skuteczności i bezpieczeństwa obliczono prawdopodobieństwo powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA). Zbieżność oceniano obliczając współczynnik Brooks-Gelman-Rubin. Ponadto porównano modele spójności i niespójności za pomocą kryterium informacyjnego dewiacji (ang. deviance information criterion, DIC).</p> <p>Analizy przeprowadzono za pomocą programów STATA 16.0, Review Manager 5.4 i programu R (wersja 4.1.1).</p>
--	--

Skróty: MD – różnica średnich (ang. mean difference); (ang. RR – ryzyko względne (ang. relative risk); WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny metodologii włączonych do analizy przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II. Wykorzystana w pośrednim porównaniu metaanaliza sieciowa Lasa 2021 otrzymała wysoka końcową ocenę jakości metodologicznej. Dodatkowo Wnioskodawca poddał ocenie 2 przeglądy systematyczne D'Amico 2021 oraz Olivera 2020, w ramach których oceniano wyłącznie bezpieczeństwo stosowania filgotynibu, zarówno u pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit (w tym WZJG) ale także u chorych na inne przewlekłe choroby zapalne o podłożu immunologicznym, które to otrzymały krytycznie niską końcową ocenę jakości metodologicznej. Wnioskodawca nie przedstawił oceny metaanalizy sieciowej Li 2022 wykorzystanej w porównaniu pośrednim. Szczegóły oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II znajdują się w rozdziale 12.10. AKL Wnioskodawcy. Badanie Li 2022 zostało ocenione przez analityków Agencji narzędziem AMSTAR II jako badanie o niskiej jakości metodologicznej (końcowa ocena jakości metodologicznej przeglądu systematycznego krytycznie niska).

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny ryzyka błędu systematycznego dla rejestracyjnego badania SELECTION zgodnie z procedurą Cochrane Handbook. We wszystkich ocenianych kategoriach wskazano na niskie ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły powyższej oceny znajdują się w rozdziale 12.7. AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, w ramach których porównywano efekty kliniczne stosowania filgotynibu w analizowanym wskazaniu w bezpośrednim porównaniu do wybranych komparatorów tj. tofacytynibu, infliksymabu, wedolizumabu lub ustekinumabu.”
- „Wnioski w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu względem ww. komparatorów stosowanych w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach metaanaliz sieciowych w opracowaniu Lasa 2021 i Li 2022, a także na podstawie włączonych abstraktów.”
- „W czasie przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań obserwacyjnych, raportów przypadków itp. dotyczących zastosowania filgotynibu u chorych na WZJG w rzeczywistej praktyce klinicznej.”
- „Pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu względem tofacytynibu, infliksymabu, wedolizumabu lub ustekinumabu przedstawione w publikacji Lasa 2021 miało charakter przeglądu systematycznego w metaanalizę sieciową (ang. mixed treatment comparison; MTC) w przypadku której wnioskowanie może zaburzać: heterogeniczność badań wewnątrz poszczególnych porównań parami i heterogeniczność pomiędzy poszczególnymi porównaniami parami.”
- „Do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej Lasa 2021, poza tofacytynibem, infliksymabem, wedolizumabem i ustekinumabem włączono szereg innych preparatów biologicznych i drobnocząsteczkowych, zarówno zarejestrowanych, jak i jeszcze niezarejestrowanych do stosowania w analizowanym wskazaniu.”
- „W metaanalizie sieciowej Lasa 2021 niektóre dane z badań klinicznych, szczególnie tych dotyczących nowych leków drobnocząsteczkowych, były ekstrahowane z aktualnie dostępnych abstraktów konferencyjnych.”
- „W głównej analizie przedstawionej w publikacji Lassa 2021 uwzględniono łączną populację pacjentów, niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego. Pośrednie porównanie efektów leczenia WZJG

u chorych, którzy stosowali wcześniej leki biologiczne lub nie byli poddani uprzednio takiemu leczeniu miało charakter eksploracyjny (ang. exploratory analysis).”

- „Dokładne porównanie między wszystkimi uwzględnionymi badaniami klinicznymi było możliwe tylko w przypadku wyników raportowanych w fazie leczenia indukcyjnego; ze względu na zróżnicowane schematy leczenia podtrzymującego (bezpośrednie przejście chorych do fazy leczenia podtrzymującego po leczeniu indukcyjnym vs. leczenie podtrzymujące tylko u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne), porównanie badanych opcji terapeutycznych ograniczone zostało do 2 różnych metaanaliz.”
- „Pośrednie porównanie bezpieczeństwa stosowania analizowanych interwencji opierało się tylko na ocenie 2 punktów końcowych: ryzyka wystąpienia jakichkolwiek oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.”
- „W nowszych badaniach klinicznych (dotyczących m.in. tofacytylibu, filgotynibu, ozanimodu oraz upadacytylibu) najczęściej stosowano bardziej rygorystyczną definicję klinicznej remisji (subocena krwawienia z odbytnicy =0 pkt.) niż we wcześniej zakończonych badaniach oceniających preparaty biologiczne.”
- „Punkt końcowy „remisja wolna od stosowania glikokortykosteroidów”, mocniejszy i bardziej istotny klinicznie niż „remisja kliniczna”, oceniany był tylko w fazie leczenia podtrzymującego (zmniejszanie dawki GKS było niedozwolone w czasie leczenia indukcyjnego). Ponadto, nie we wszystkich badaniach, szczególnie tych wcześniej opublikowanych, raportowano remisję wolną od GKS, a dodatkowo, wstępne wyniki m.in. badania nad wedolizumabem podawanym podskórnie, nie zawierały istotnych danych odnośnie poprawy w obrazie endoskopowym.”
- „Ze względu na różne schematy leczenia podtrzymującego, dane z badań uwzględniających w tej fazie pacjentów niezależnie od wyników leczenia indukcyjnego były przeliczone tak, aby korespondowały z badaniami, w których zastosowano re-randomizację.”
- „Zdecydowana większość dowodów naukowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa inhibitorów JAK opiera się na badaniach dotyczących zastosowania tofacytylibu, a w przypadku interwencji wnioskowanej tj. filgotynibu – na badaniach przeprowadzonych głównie w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.”
- „Dane uwzględnione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Olivera 2020 dotyczące bezpieczeństwa stosowania filgotynibu nie pochodziły z badań przeprowadzonych u chorych na WZJG (ówcześnie niedostępne były jeszcze wyniki badania SELECTION), a tylko z badań obejmujących inne zapalne choroby o podłożu immunologicznym.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jednym z kryteriów wykluczenia z badania rejestracyjnego SELECTION było wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK. UPL umożliwia leczenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia TOF. Do badania SELECTION nie włączano także pacjentów po niepowodzeniu leczenia ustekinumabem, natomiast UPL umożliwia leczenie pacjentów po niepowodzeniu leczenia UST. Dla wskazanych wyżej subpopulacji brak jest bezpośrednich danych klinicznych dla stosowania FIL w leczeniu WZJG.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca Wskazuje, iż „Mając na uwadze: wysoką heterogenność charakterystyk uczestników badań, projektów tych badań oraz przeciwstawne wnioski dla porównania z infliksymabem (infliksymab jest lepszy od filgotynibu na etapie indukcji; filgotynib jest lepszy od infliksymabu na etapie leczenia podtrzymującego) należy przyjąć taką samą skuteczność kliniczną wszystkich porównywanych interwencji stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.”.

Dodatkowo można wskazać, że włączone do metaanalizy sieciowej dane dot. zbiorczych punktów końcowych dla wyników bezpieczeństwa, nie pozwalają na odniesienie się do szczegółowych kwestii związanych z działaniami niepożądanymi leków, np. różnic związanych formą podania leków (parenteralna vs doustna).

W pracy Lasa 2021 wyniki dla bezpieczeństwa FIL podano dla połączonych dawek 100 mg i 200 mg. Nie przedstawiono porównania w zakresie bezpieczeństwa z komparatorami dla dawki 200 mg (dawka zarejestrowana w ocenianym wskazaniu).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z metaanaliz sieciowych Lasa 2021 oraz Li 2022. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Lasa 2021

Remisja kliniczna

Uzyskane wyniki dla remisji klinicznej w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,12 [95% CI: 1,34; 3,35]; p=0,001). Ponadto wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,56 [95% CI: 0,32; 0,97]) w tożsamej populacji. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów tj. TOF (OR=0,63 [95% CI: 0,30; 1,31]), UST (OR=0,65 [95% CI: 0,31; 1,35]), WED (OR=0,79 [95% CI: 0,44; 1,41]) w populacji ogólnej.

Poprawa endoskopowa

W kwestii poprawy endoskopowej w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,30; 6,12]; p=0,009). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów tj. IFX (OR=0,94 [95% CI: 0,41; 2,14]), TOF (OR=1,04 [95% CI: 0,43; 2,50]), UST (OR=1,18 [95% CI: 0,49; 2,83]), WED (OR=1,61 [95% CI: 0,68; 3,79]) w populacji ogólnej.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla remisji klinicznej i poprawy endoskopowej w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) przedstawiono na poniższej rycinie.

Upadacitinib	2-70 (1-18-6-20)	4-49 (2-18-9-24)	6-15 (2-98-12-72)	2-84 (1-28-6-31)	4-91 (2-59-9-31)	2-92 (1-31-6-51)	3-56 (1-84-6-91)	3-00 (1-32-6-82)	4-64 (2-47-8-71)	2-70 (1-18-6-20)	9-54 (5-45-16-69)		
3-01 (1-59-5-67)	Ozanimod	1-65 (0-77-3-55)	2-27 (1-05-4-89)	1-05 (0-45-2-41)	1-81 (0-91-3-60)	1-07 (0-46-2-49)	1-31 (0-65-2-67)	1-10 (0-47-2-61)	1-71 (0-87-3-37)	0-93 (0-47-1-85)	3-52 (1-91-6-49)		
2-91 (1-19-7-10)	0-97 (0-39-2-39)	Filgotinib 200 mg	1-37 (0-71-2-62)	0-63 (0-30-1-31)	1-09 (0-63-1-89)	0-65 (0-31-1-35)	0-79 (0-44-1-41)	0-66 (0-31-1-42)	1-03 (0-60-1-77)	0-56 (0-32-0-97)	2-12 (1-34-3-35)		
5-96 (2-35-15-14)	1-98 (0-77-5-09)	2-04 (0-66-6-33)	Filgotinib 100 mg	0-46 (0-22-0-95)	0-79 (0-45-1-39)	0-47 (0-22-0-99)	0-57 (0-32-1-03)	0-48 (0-22-1-03)	0-75 (0-43-1-30)	0-41 (0-23-0-71)	1-54 (0-97-2-45)		
3-05 (1-68-5-51)	1-01 (0-55-1-86)	1-04 (0-43-2-50)	0-51 (0-20-1-27)	Tofacitinib	1-72 (0-90-3-29)	1-02 (0-45-2-30)	1-25 (0-64-2-45)	1-05 (0-46-2-41)	1-63 (0-86-3-08)	0-89 (0-46-1-69)	3-35 (1-90-5-91)		
4-71 (2-83-7-83)	1-56 (0-92-2-66)	1-61 (0-71-3-65)	0-78 (0-33-1-86)	1-54 (0-96-2-48)	Etolizumab	0-59 (0-31-1-14)	0-72 (0-48-1-08)	0-61 (0-31-1-21)	0-94 (0-69-1-29)	0-51 (0-36-0-72)	1-94 (1-42-2-64)	Clinical remission	
3-45 (1-90-6-24)	1-14 (0-62-2-11)	1-18 (0-49-2-83)	0-57 (0-23-1-44)	1-13 (0-64-1-99)	0-73 (0-45-1-18)	Ustekinumab	1-22 (0-62-2-39)	1-02 (0-44-2-35)	1-59 (0-83-3-02)	0-86 (0-45-1-66)	3-26 (1-83-5-79)		
4-71 (2-68-8-28)	1-56 (0-87-2-81)	1-61 (0-68-3-79)	0-79 (0-32-1-93)	1-54 (0-90-2-63)	1-00 (0-64-1-55)	1-36 (0-79-2-33)	Vedolizumab	0-84 (0-41-1-68)	1-30 (0-96-1-74)	0-71 (0-45-1-10)	2-67 (1-87-3-80)		
4-52 (2-55-8-01)	1-50 (0-83-2-72)	1-54 (0-65-3-65)	0-75 (0-30-1-86)	1-48 (0-86-2-55)	0-95 (0-61-1-51)	1-31 (0-76-2-26)	0-95 (0-57-1-60)	Golimumab	1-54 (0-79-3-01)	0-84 (0-43-1-65)	3-17 (1-74-5-79)		
5-41 (3-30-8-86)	1-79 (1-07-3-01)	1-85 (0-82-4-15)	0-90 (0-38-2-12)	1-77 (1-11-2-81)	1-14 (0-88-1-49)	1-56 (0-98-2-48)	1-15 (0-75-1-75)	1-19 (0-77-1-84)	Adalimumab	0-54 (0-37-0-79)	2-05 (1-54-2-73)		
2-75 (1-66-4-55)	0-91 (0-54-1-54)	0-94 (0-41-2-14)	0-46 (0-19-1-09)	0-90 (0-56-1-44)	0-58 (0-43-0-78)	0-79 (0-49-1-27)	0-58 (0-37-0-91)	0-60 (0-39-0-95)	0-51 (0-37-0-69)	Infliximab	3-76 (2-77-5-12)		
8-23 (5-32-12-75)	2-74 (1-72-4-34)	2-82 (1-30-6-12)	1-38 (0-60-3-14)	2-71 (1-81-4-02)	1-74 (1-34-2-26)	1-74 (1-34-2-26)	1-74 (1-22-2-49)	1-82 (1-25-2-63)	1-52 (1-21-1-92)	3-00 (2-33-3-82)	Placebo		
Endoscopic improvement													

Rycina 1. Porównanie pośrednie leków biologicznych i małącząsteczkowych w indukcji remisji klinicznej i poprawy endoskopowej u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) w metaanalizie sieciowej [Lasa 2021]

* Porównania należy odczytywać od lewej do prawej strony; aby uzyskać OR od prawej do lewej strony, należy wziąć odwrotności. OR (95% CI) dla porównań znajduje się w komórce wspólnej między kolumnami i wierszami definiującymi leczenie. Fioletowe pola oznaczają statystycznie istotne porównania, a pola białe wskazują na brak istotności statystycznej.

Utrzymanie remisji klinicznej

Uzyskane wyniki dla utrzymania remisji klinicznej w badaniach z randomizacją wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=4,68 [95% CI: 2,34; 9,33]; p=0,0001). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów tj. TOF (OR=1,11 [95% CI: 0,46; 2,67]), UST (OR=1,90 [95% CI: 0,83; 4,34]), WED (OR=1,19 [95% CI: 0,52; 2,73]) oraz s.c. WED (OR=1,05 [95% CI: 0,40; 2,79]) w tożsamej populacji.

Utrzymanie poprawy endoskopowej

W kwestii utrzymania poprawy endoskopowej w badaniach z randomizacją wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,13; 7,03]; p=0,03). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem pozostałych komparatorów tj. TOF (OR=0,71 [95% CI: 0,25; 2,02]), UST (OR=1,08 [95% CI: 0,39; 2,97]), WED (OR=0,69 [95% CI: 0,25; 1,94]) w tożsamej populacji.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla utrzymania remisji klinicznej i utrzymania poprawy endoskopowej w badaniach z randomizacją przedstawiono na poniższej rycinie.

Upadacitinib 30 mg	1.49 (0.65-3.44)	3.04 (1.47-6.29)	1.68 (0.68-4.15)	3.92 (1.57-9.77)	1.88 (0.85-4.14)	3.91 (2.63-11.49)	3.19 (1.52-6.71)	1.78 (0.72-4.37)	2.00 (0.95-4.21)	3.34 (1.58-7.07)	7.86 (4.38-14.21)	CLINICAL REMISSION
1.69 (0.76-3.77)	Upadacitinib 15 mg	2.03 (0.97-4.21)	1.12 (0.45-2.77)	2.61 (1.04-6.54)	1.25 (0.56-2.77)	2.61 (1.75-7.70)	2.13 (1.00-4.49)	1.18 (0.72-2.92)	1.33 (0.63-2.82)	2.23 (1.05-4.73)	5.24 (2.90-9.47)	
4.19 (2.11-8.34)	2.47 (1.24-4.91)	Ozanimod	0.55 (0.24-1.24)	1.28 (0.56-2.92)	0.61 (0.31-1.22)	1.28 (0.97-3.35)	1.04 (0.56-1.96)	0.58 (0.26-1.30)	0.65 (0.35-1.23)	1.09 (0.58-2.06)	2.58 (1.68-3.96)	
3.46 (1.18-10.12)	2.04 (0.69-5.95)	0.82 (0.31-2.22)	Filgotinib 200 mg	2.33 (0.87-6.23)	1.11 (0.46-2.67)	2.33 (1.44-7.45)	1.90 (0.83-4.34)	1.05 (0.40-2.79)	1.19 (0.52-2.73)	1.98 (0.86-4.57)	4.68 (2.34-9.33)	
5.42 (1.89-15.54)	3.19 (1.11-9.13)	1.29 (0.49-3.41)	1.56 (0.43-5.58)	Filgotinib 100 mg	0.48 (0.19-1.15)	1.40 (0.61-3.22)	0.81 (0.35-1.88)	0.45 (0.17-1.21)	0.51 (0.22-1.18)	0.85 (0.36-1.98)	2.00 (0.99-4.05)	
2.48 (1.16-5.29)	1.46 (0.65-3.11)	0.59 (0.31-1.12)	0.71 (0.25-2.02)	0.46 (0.16-1.27)	Tofacitinib	2.08 (1.46-5.86)	1.70 (0.84-3.42)	0.94 (0.39-2.24)	1.06 (0.52-2.15)	1.77 (0.87-3.61)	4.18 (2.45-7.12)	
4.69 (2.31-9.50)	2.75 (1.36-5.58)	1.11 (0.62-1.99)	1.35 (0.49-3.69)	0.86 (0.32-2.31)	1.88 (0.98-3.64)	Etelizumab	0.58 (0.30-1.09)	0.32 (0.14-0.73)	0.36 (0.19-0.68)	0.61 (0.32-1.15)	1.42 (0.91-2.23)	
3.75 (1.83-7.67)	2.21 (1.07-4.51)	0.89 (0.49-1.61)	1.08 (0.39-2.97)	0.69 (0.25-1.86)	1.51 (0.77-2.94)	0.79 (0.43-1.47)	Ustekinumab	0.55 (0.24-1.26)	0.62 (0.32-1.19)	1.04 (0.54-2.01)	2.46 (1.56-3.89)	
-	-	-	-	-	-	-	SC Vedolizumab	1.12 (0.58-2.18)	1.87 (0.82-4.29)	4.42 (2.23-8.75)		
2.41 (1.15-5.06)	1.42 (0.68-2.97)	0.57 (0.31-1.06)	0.69 (0.25-1.94)	0.44 (0.16-1.22)	0.97 (0.48-1.94)	0.51 (0.27-0.97)	0.64 (0.33-1.23)	-	Vedolizumab	1.67 (0.86-3.22)	3.93 (2.48-6.23)	
3.87 (1.89-7.90)	2.28 (1.11-4.64)	0.92 (0.51-1.66)	1.11 (0.40-3.06)	0.71 (0.26-1.92)	1.56 (0.80-3.03)	0.82 (0.45-1.51)	1.03 (0.55-1.92)	-	1.60 (0.83-3.06)	Golimumab	2.35 (1.47-3.75)	
9.81 (5.58-17.25)	5.77 (3.28-10.13)	2.33 (1.57-3.46)	2.82 (1.13-7.03)	1.81 (0.74-4.39)	3.94 (2.38-6.52)	2.09 (1.36-3.19)	2.61 (1.68-4.06)	-	4.06 (2.51-6.54)	2.53 (1.63-3.91)	Placebo	
ENDOSCOPIC IMPROVEMENT												

Rycina 2. Porównanie pośrednie dla utrzymania remisji klinicznej i poprawy endoskopowej w badaniach z randomizacją [Supplementary appendix Lasa 2021]

* Porównania należy odczytywać od lewej do prawej strony; aby uzyskać OR od prawej do lewej strony, należy wziąć odwrotności. OR (95% CI) dla porównań znajduje się w komórce wspólnej między kolumnami i wierszami definiującymi leczenie. Fioletowe pola oznaczają statystycznie istotne porównania, a pola białe wskazują na brak istotności statystycznej.

Utrzymująca się remisja wolna od GKS

Uzyskane wyniki dla utrzymującej się remisji wolnej od GKS w badaniach z randomizacją wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=5,47 [95% CI: 1,55; 19,22]; p=0,008). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów tj. TOF (OR=0,53 [95% CI: 0,09; 3,19]), UST (OR=1,27 [95% CI: 0,31; 5,19]), WED (OR=1,85 [95% CI: 0,43; 8,01]) oraz WED s.c. (OR=0,62 [95% CI: 0,11; 3,36]) w tożsamej populacji.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla utrzymującej się remisji wolnej od GKS w badaniach z randomizacją przedstawiono na poniższej rycinie.

Upadacitinib 30 mg	1.63 (0.79-3.35)	3.44 (1.74-6.79)	1.37 (0.35-5.35)	2.73 (0.53-14.16)	0.73 (0.18-2.89)	3.34 (1.28-8.75)	1.74 (0.77-3.96)	0.86 (0.25-2.94)	2.55 (1.03-6.33)	3.81 (1.65-8.81)	7.53 (4.50-)
	Upadacitinib 15 mg	2.11 (1.07-4.13)	0.84 (0.21-3.26)	1.67 (0.32-8.64)	0.45 (0.11-1.76)	2.05 (0.78-5.33)	1.07 (0.47-2.41)	0.52 (0.15-1.79)	1.56 (0.63-3.86)	2.33 (1.01-5.36)	4.61 (2.78-7.64)
		Ozanimod	0.39 (0.10-1.51)	0.79 (0.15-4.02)	0.21 (0.05-0.81)	0.97 (0.38-2.45)	0.51 (0.23-1.10)	0.25 (0.07-0.83)	0.74 (0.34-1.84)	1.11 (0.49-2.45)	2.18 (1.40-3.41)
			Filgotinib 200 mg	1.99 (0.26-14.75)	0.53 (0.09-3.19)	2.43 (0.54-10.85)	1.27 (0.31-5.19)	0.62 (0.11-3.36)	1.85 (0.43-8.01)	2.77 (0.67-11.46)	5.47 (1.55-19.22)
				Filgotinib 100 mg	0.27 (0.03-2.01)	1.22 (0.21-7.09)	0.63 (0.11-3.44)	0.31 (0.04-2.14)	0.93 (0.16-5.26)	1.39 (0.25-7.58)	2.75 (0.57-13.09)
					Tofacitinib	4.54 (1.01-20.47)	2.37 (0.57-9.81)	1.16 (0.21-6.33)	3.46 (0.79-15.11)	5.17 (1.23-21.62)	10.22 (2.87-36.32)
							Etrolizumab	0.52 (0.18-1.46)	0.25 (0.06-1.02)	0.76 (0.39-3.24)	2.25 (0.99-5.06)
								Ustekinumab	0.49 (0.13-1.78)	1.46 (0.54-3.91)	4.31 (2.27-8.16)
								SC Vedolizumab	2.96 (0.77-11.36)	4.42 (1.21-16.19)	8.74 (2.86-26.68)
									Vedolizumab	1.49 (0.54-4.05)	2.94 (1.39-6.23)
										Golimumab	1.97 (1.01-3.82)
											Placebo

Rycina 3. Porównanie pośrednie dla utrzymującej się remisji wolnej od GKS w badaniach z randomizacją [Supplementary appendix Lasa 2021]

* Porównania należy odczytywać od lewej do prawej strony; aby uzyskać OR od prawej do lewej strony, należy wziąć odwrotności. OR (95% CI) dla porównań znajduje się w komórce wspólnej między kolumnami i wierszami definiującymi leczenie. Fioletowe pola oznaczają statystycznie istotne porównania, a pola białe wskazują na brak istotności statystycznej.

Analiza w podgrupach

Remisja kliniczna w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego

Uzyskane wyniki dla remisji klinicznej w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36]). Ponadto wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,52 [95% CI: 0,28; 0,98]) w tożsamej populacji. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów tj. TOF (OR=0,89 [95% CI: 0,38; 2,03]), UST (OR=0,59 [95% CI: 0,27; 1,32]), WED (OR=0,69 [95% CI: 0,35; 1,38]) w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego.

Poprawa endoskopowa w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego

W kwestii poprawy endoskopowej w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego wyniki wskazują na istotną statystycznie wyższość FIL (200 mg) vs PLC (OR=3,68 [95% CI: 1,39; 9,72]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów tj. IFX (OR=1,22 [95% CI: 0,44; 3,33]), TOF (OR=1,78 [95% CI: 0,59; 5,31]), UST (OR=1,01 [95% CI: 0,30; 3,38]), WED (OR=1,46 [95% CI: 0,49; 4,32]) w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla remisji klinicznej i poprawy endoskopowej w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego przedstawiono na poniższej rycinie.

Ozanimod	2.04 (0.84-4.95)	3.05 (1.25-7.44)	1.81 (0.71-4.64)	2.13 (0.98-4.63)	1.22 (0.49-3.01)	1.43 (0.63-3.21)	1.25 (0.51-3.15)	1.82 (0.85-3.93)	1.07 (0.50-2.31)	3.99 (1.98-8.02)	CLINICAL REMISSION
0.90 (0.29-2.74)	Filgotinib 200 mg	1.49 (0.68-3.24)	0.89 (0.38-2.03)	1.04 (0.85-1.98)	0.59 (0.27-1.32)	0.69 (0.35-1.38)	0.61 (0.27-1.38)	0.89 (0.47-1.68)	0.52 (0.28-0.98)	1.95 (1.13-3.36)	
2.06 (0.64-6.56)	2.27 (0.55-9.34)	Filgotinib 100 mg	0.59 (0.25-1.37)	0.69 (0.36-1.33)	0.40 (0.18-0.88)	0.47 (0.23-0.93)	0.41 (0.18-0.93)	0.59 (0.31-1.13)	0.35 (0.18-0.66)	1.30 (0.75-2.27)	
1.61 (0.77-3.36)	1.78 (0.59-5.31)	0.78 (0.25-2.45)	Tofacitinib	1.17 (0.57-2.39)	0.67 (0.28-1.57)	0.78 (0.37-1.65)	0.69 (0.29-1.64)	1.01 (0.49-2.02)	0.59 (0.29-1.18)	2.19 (1.17-4.10)	
1.87 (1.02-3.40)	2.06 (0.75-5.64)	0.91 (0.31-2.61)	1.15 (0.65-2.03)	Etolizumab	0.57 (0.29-1.11)	0.67 (0.43-1.04)	0.59 (0.29-1.17)	0.85 (0.61-1.19)	0.50 (0.35-0.71)	1.87 (1.33-2.62)	
0.91 (0.37-2.24)	1.01 (0.30-3.38)	0.44 (0.12-1.55)	0.56 (0.23-1.35)	0.49 (0.23-1.05)	Ustekinumab	1.16 (0.57-2.36)	1.02 (0.44-2.35)	1.49 (0.77-2.88)	0.87 (0.45-1.68)	3.26 (1.83-5.79)	
1.32 (0.63-2.73)	1.46 (0.49-4.32)	0.64 (0.20-1.99)	0.82 (0.41-1.64)	0.70 (0.40-1.23)	1.44 (0.60-3.43)	Vedolizumab	0.87 (0.42-1.81)	1.28 (0.91-1.78)	0.75 (0.46-1.21)	2.79 (1.85-4.19)	
1.83 (0.95-3.51)	2.02 (0.71-5.71)	0.88 (0.29-2.64)	1.13 (0.61-2.10)	0.97 (0.62-1.54)	1.99 (0.89-4.48)	1.38 (0.75-2.55)	Golimumab	1.45 (0.73-2.86)	0.85 (0.43-1.68)	3.17 (1.74-5.79)	
2.07 (1.14-3.74)	2.28 (0.83-6.22)	1.00 (0.35-2.88)	1.28 (0.73-2.23)	1.10 (0.85-1.44)	2.26 (1.06-4.82)	1.56 (0.90-2.71)	1.13 (0.72-1.76)	Adalimumab	0.58 (0.39-0.87)	2.18 (1.59-2.99)	
1.11 (0.61-2.01)	1.22 (0.44-3.33)	0.54 (0.18-1.54)	0.68 (0.38-1.19)	0.59 (0.44-0.79)	1.21 (0.56-2.58)	0.83 (0.47-1.45)	0.60 (0.38-0.96)	0.53 (0.38-0.73)	Infliximab	3.71 (2.72-5.07)	
3.33 (1.94-5.71)	3.68 (1.39-9.72)	1.61 (0.58-4.51)	2.06 (1.25-3.39)	1.78 (1.37-2.32)	3.64 (1.78-7.46)	2.52 (1.54-4.11)	1.82 (1.25-2.63)	1.61 (1.25-2.06)	3.01 (2.35-3.85)	Placebo	
ENDOSCOPIC IMPROVEMENT											

Rycina 4. Porównanie pośrednie remisji klinicznej i poprawy endoskopowej w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego [Supplementary appendix Lasa 2021]

* Porównania należy odczytywać od lewej do prawej strony; aby uzyskać OR od prawej do lewej strony, należy wziąć odwrotności. OR (95% CI) dla porównań znajduje się w komórce wspólnej między kolumnami i wierszami definiującymi leczenie. Fioletowe pola oznaczają statystycznie istotne porównania, a pola białe wskazują na brak istotności statystycznej.

Remisja kliniczna w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym

Uzyskane wyniki dla remisji klinicznej w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,93 [95% CI: 1,18; 7,22]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem pozostałych komparatorów tj. TOF (OR=0,16 [95% CI: 0,01; 1,44]), UST (OR=0,25 [95% CI: 0,04; 1,42]), WED (OR=1,64 [95% CI: 0,51; 5,34]) w tożsamej populacji.

Poprawa endoskopowa w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym

W kwestii poprawy endoskopowej w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) vs PLC (OR=1,55 [95% CI: 0,38; 6,32]) oraz względem pozostałych komparatorów tj. TOF (OR=0,36 [95% CI: 0,08; 1,66]), UST (OR=0,49 [95% CI: 0,11; 2,17]), WED (OR=1,52 [95% CI: 0,36; 6,34]).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla remisji klinicznej i poprawy endoskopowej w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym przedstawiono na poniższej rycinie.

Ozanimod	0.78 (0.16-3.78)	0.96 (0.19-4.69)	0.12 (0.01-1.36)	0.68 (0.14-3.23)	0.19 (0.02-1.41)	1.29 (0.29-5.77)	2.24 (0.49-10.21)	2.29 (0.63-8.36)	CLINICAL REMISSION
0.91 (0.18-4.57)	Filgotinib 200 mg	1.23 (0.34-4.44)	0.16 (0.01-1.44)	0.87 (0.25-3.04)	0.25 (0.04-1.42)	1.64 (0.51-5.34)	2.85 (0.85-9.50)	2.93 (1.18-7.22)	
0.97 (0.18-5.18)	1.06 (0.15-7.30)	Filgotinib 100 mg	0.13 (0.01-1.17)	0.70 (0.20-2.47)	0.20 (0.03-1.15)	1.33 (0.41-4.35)	2.31 (0.69-7.73)	2.37 (0.95-5.88)	
0.33 (0.11-1.08)	0.36 (0.08-1.66)	0.34 (0.07-1.67)	Tofacitinib	5.34 (0.61-46.55)	1.56 (0.13-18.42)	10.11 (1.21-84.54)	17.52 (2.06-148.59)	17.97 (2.47-130.75)	
1.02 (0.35-2.91)	1.11 (0.27-4.59)	1.05 (0.23-4.67)	3.06 (1.24-7.56)	Etrolizumab	0.29 (0.05-1.61)	1.89 (0.59-5.97)	3.28 (1.01-10.62)	3.36 (1.41-7.99)	
0.45 (0.14-1.40)	0.49 (0.11-2.17)	0.46 (0.09-2.19)	1.35 (0.49-3.69)	0.44 (0.19-1.02)	Ustekinumab	6.47 (1.24-33.76)	11.22 (2.11-59.57)	11.51 (2.65-49.96)	
1.39 (0.48-4.02)	1.52 (0.36-6.34)	1.43 (0.32-6.44)	4.19 (1.68-10.48)	1.37 (0.65-2.85)	3.09 (1.31-7.27)	Vedolizumab	1.73 (0.84-3.56)	1.77 (0.83-3.78)	
1.37 (0.45-4.16)	1.50 (0.34-6.48)	1.41 (0.30-6.57)	4.13 (1.56-10.91)	1.35 (0.60-3.01)	3.05 (1.22-7.60)	0.98 (0.43-2.23)	Adalimumab	1.02 (0.46-2.27)	
1.50 (0.60-3.77)	1.64 (0.44-6.19)	1.55 (0.38-6.32)	4.53 (2.15-9.55)	1.48 (0.89-2.46)	3.34 (1.71-6.53)	1.08 (0.63-1.83)	1.09 (0.59-2.04)	Placebo	
ENDOSCOPIC IMPROVEMENT									

Rycina 5. Porównanie pośrednie remisji klinicznej i poprawy endoskopowej w populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym [Supplementary appendix Lasa 2021]

* Porównania należy odczytywać od lewej do prawej strony; aby uzyskać OR od prawej do lewej strony, należy wziąć odwrotności. OR (95% CI) dla porównań znajduje się w komórce wspólnej między kolumnami i wierszami definiującymi leczenie. Fioletowe pola oznaczają statystycznie istotne porównania, a pola białe wskazują na brak istotności statystycznej.

Li 2022

Remisja kliniczna

Uzyskane wyniki dla remisji klinicznej wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,52 [95% CI: 0,34; 0,76]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem TOF (10 mg) (RR=1,76 [95% CI: 0,96; 3,30]).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla remisji klinicznej przedstawiono na poniższej rycinie.

filgotinib100mg	1.3 (0.99, 1.72)	2.86 (0.89, 12.75)	1.63 (0.44, 7.78)	1.63 (0.44, 7.78)	1.63 (0.44, 7.78)	0.67(0.44, 1.01)	0.61(0.02, 20.24)	0.55 (0.02, 18.72)
filgotinib200mg	2.19 (0.68, 9.78)	1.25 (0.33, 5.98)	1.25 (0.34, 5.98)	1.25 (0.34, 5.97)	0.52(0.34, 0.76)	0.47(0.01, 15.56)	0.42(0.01, 14.35)	
Peficitinib150mg	0.57 (0.23, 1.3)	0.57 (0.23, 1.3)	0.57 (0.23, 1.3)	0.24(0.06, 0.7)	0.21 (0, 8.11)	0.19 (0, 7.4)		
Peficitinib25mg	1 (0.37, 2.75)	1 (0.36, 2.75)	0.41(0.09, 1.44)	0.36(0.01, 14.87)	0.33(0.01, 13.6)			
Peficitinib75mgBID	1 (0.36, 2.75)	0.41(0.09, 1.43)	0.36 (0.01, 14.97)	0.33 (0.01, 13.69)				
Peficitinib75mgQD	0.41(0.09, 1.43)	0.36(0.01, 14.77)	0.33 (0.01, 13.5)					
placebo	0.9 (0.03, 29.55)	0.82(0.02, 27.38)						
TD1473_20mg	0.9 (0.03, 31.73)							
TD1473_270mg								
0.6 (0.02, 19.94)	0.6 (0.16, 1.73)	2.3 (1.24, 4.3)	2.07(0.99, 4.3)	1.65 (0.71, 3.68)	4.14 (0.57, 115.97)	4.76 (0.68, 128.91)	8.35 (1.35, 223.84)	3.4 (0.42, 96.87)
0.46(0.01, 15.29)	0.46 (0.13, 1.33)	1.76 (0.96, 3.3)	1.59 (0.76, 3.29)	1.27 (0.55, 2.81)	3.18 (0.44, 88.65)	3.65 (0.53, 99.34)	6.4 (1.04, 170.15)	2.6 (0.33, 74.56)
0.2 (0, 8.02)	0.2 (0.03, 0.94)	0.8 (0.18, 2.66)	0.72(0.15, 2.57)	0.57 (0.12, 2.14)	1.45 (0.13, 48.08)	1.66 (0.15, 53.86)	2.94 (0.29, 92.79)	1.18 (0.1, 39.86)
0.36(0.01, 14.84)	0.36(0.05, 1.83)	1.41 (0.29, 5.37)	1.26(0.25, 5.12)	1 (0.19, 4.28)	2.57 (0.22, 86.91)	2.95 (0.26, 98.32)	5.18 (0.5, 167.92)	2.09 (0.16, 72.38)
0.36 (0.01, 14.89)	0.36 (0.05, 1.83)	1.41 (0.29, 5.37)	1.26 (0.25, 5.09)	1.01 (0.19, 4.26)	2.57 (0.22, 86.95)	2.95 (0.26, 97.29)	5.21 (0.49, 166.45)	2.09 (0.16, 72.42)
0.36(0.01, 14.72)	0.36 (0.05, 1.83)	1.41 (0.29, 5.34)	1.26(0.25, 5.13)	1.01 (0.19, 4.23)	2.56 (0.21, 87.02)	2.95 (0.26, 96.14)	5.19 (0.49, 165.82)	2.09 (0.16, 72.09)
0.9 (0.03, 28.89)	0.9 (0.26, 2.37)	3.4 (2.2, 5.6)	3.06(1.68, 5.7)	2.46 (1.19, 4.91)	6.15 (0.89, 170.15)	7.05 (1.08, 191.19)	12.36 (2.13, 325.39)	5.04 (0.66, 141.76)
0.99 (0.03, 34.12)	0.96 (0.02, 38.15)	3.76 (0.11, 134.66)	3.37 (0.1, 122.14)	2.69 (0.08, 99.81)	7.45 (0.14, 804.36)	8.56 (0.16, 924.14)	15.11 (0.3, 1595.12)	6.06 (0.11, 681.57)
1.1 (0.03, 38.24)	1.06 (0.03, 42.45)	4.16 (0.13, 148.48)	3.72(0.11, 135.1)	2.97 (0.08, 110.15)	8.2 (0.15, 893.42)	9.43 (0.17, 1014.4)	16.65 (0.32, 1777)	6.7 (0.12, 735.16)
TD1473_80mg	0.98 (0.03, 37.37)	3.8 (0.12, 131.69)	3.42 (0.1, 120.62)	2.72 (0.08, 97.77)	7.53 (0.14, 801.66)	8.62 (0.16, 904.49)	15.26 (0.29, 1553.25)	6.11 (0.11, 656.36)
Tofacitinib0.5mg	3.77 (1.55, 12.61)	3.38(1.41, 11.36)	2.71 (1.02, 9.37)	7.2 (0.77, 237.09)	8.26 (0.91, 263.41)	14.48 (1.78, 455.53)	5.88 (0.58, 197.14)	
Tofacitinib10mg	0.9 (0.55, 1.49)	0.72 (0.38, 1.29)	1.81 (0.24, 52.39)	2.08 (0.29, 58.28)	3.63 (0.58, 99.76)	1.48 (0.18, 43.16)		
Tofacitinib15mg	0.8 (0.42, 1.43)	2.03 (0.26, 59.51)	2.32 (0.31, 67.11)	4.07 (0.62, 114.39)	1.66 (0.2, 49.9)			
Tofacitinib3mg	2.54 (0.32, 76.22)	2.92 (0.38, 84.82)	5.11 (0.75, 146.2)	2.08 (0.24, 63.25)				
Upadacitinib15mg	1.15 (0.36, 3.85)	1.99 (0.77, 6.15)	0.82 (0.2, 3.01)					
Upadacitinib30mg	1.74 (0.71, 4.87)	0.71 (0.18, 2.42)						
Upadacitinib45mg	0.41 (0.11, 1.14)							
Upadacitinib7.5mg								

Rycina 6. Porównanie średnie remisji klinicznej [Li 2022]

* Szacunki w komórkach przedstawiają RR z 95% przedziałem ufności; RR wyższe niż 1,0 przemawiają za wyborem leczenia oznaczonego w prawym dolnym kwadracie. Wyniki istotne statystycznie oznaczono kolorem czerwonym.

Remisja endoskopowa

Uzyskane wyniki dla remisji endoskopowej wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,36 [95% CI: 0,16; 0,73]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem TOF (10 mg) (RR=2,28 [95% CI: 0,68; 8,69]).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla remisji endoskopowej przedstawiono na poniższej rycinie.

Filgotinib 100mg	1 98 (1 2, 3 35)	0 72 (0 3, 1 53)	1 45 (0 24, 7 97)	4 52 (1 33, 17 65)	4 44 (1 16, 19 02)	2 92 (0 65, 13 72)	1 62 (0 11, 57 09)	4 28 (0 5, 135 22)	8 23 (1 1, 254 24)	2 69 (0 25, 89 7)
Filgotinib 200mg	0 36 (0 16, 0 73)	0 73 (0 12, 3 93)	2 28 (0 68, 8 69)	2 24 (0 6, 9 39)	1 48 (0 34, 6 78)	0 82 (0 06, 28 42)	2 15 (0 26, 68 14)	4 15 (0 57, 125 89)	1 35 (0 13, 44 13)	
placebo	2 06 (0 41, 9 14)	6 27 (2 72, 19 49)	6 19 (2 28, 21 15)	4 1 (1 22, 15 48)	2 27 (0 18, 73 91)	5 97 (0 86, 174 64)	11 44 (1 94, 324 21)	3 75 (0 43, 115 11)		
Tofacitinib 0 5mg	3 06 (1 01, 13 39)	2 99 (1 03, 12 98)	1 98 (0 55, 9 28)	1 15 (0 06, 45 6)	3 09 (0 25, 109 85)	5 96 (0 54, 207 18)	1 93 (0 13, 72 88)			
Tofacitinib 10mg	0 97 (0 48, 2 07)	0 65 (0 24, 1 58)	0 36 (0 02, 11 89)	0 95 (0 1, 28 43)	1 83 (0 22, 52 36)	0 6 (0 05, 18 51)				
Tofacitinib 15mg	0 66 (0 25, 1 52)	0 37 (0 02, 12 53)	0 98 (0 1, 30 18)	1 88 (0 21, 56 25)	0 61 (0 05, 19 41)					
Tofacitinib 3mg	0 56 (0 03, 19 9)	1 51 (0 14, 48 08)	2 9 (0 31, 90 33)	0 94 (0 07, 31 38)						
Upadacitinib 15mg	2 62 (0 55, 20)	5 02 (1 31, 36 03)	1 65 (0 26, 13 83)							
Upadacitinib 30mg	1 92 (0 72, 6)	0 63 (0 13, 2 56)								
Upadacitinib 45mg	0 33 (0 07, 1 05)									
Upadacitinib 7 5mg										

Rycina 7. Porównanie pośrednie remisji endoskopowej [Supplementary appendix Li 2022]

* Szacunki w komórkach przedstawiają RR z 95% przedziałem ufności; RR wyższe niż 1,0 przemawiają za wyborem leczenia oznaczonego w prawym dolnym kwadracie. Wyniki istotne statystycznie oznaczono kolorem czerwonym.

Wygojenie błony śluzowej jelita

Uzyskane wyniki dla wygojenia błony śluzowej jelita wskazują na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,70]). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie stosowania FIL (200 mg) względem TOF (10 mg) (RR=1,01 [95% CI: 0,57; 1,76]). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla wygojenia błony śluzowej jelita przedstawiono na poniższej rycinie.

filgotinib 100mg	1 56 (1 15, 2 15)	1 77 (0 77, 4 39)	0 78 (0 29, 2 16)	1 41 (0 6, 3 58)	1 14 (0 46, 2 96)	0 71 (0 43, 1 13)	1 53 (0 13, 45 98)	0 59 (0 02, 20 62)	1 53 (0 13, 45 38)	1 57 (0 87, 2 82)	13 4 (2 3, 345 06)	11 76 (2 01, 304 03)	15 75 (2 77, 403 51)	6 36 (0 97, 167 14)
filgotinib 200mg	1 13 (0 5, 2 78)	0 5 (0 18, 1 36)	0 9 (0 38, 2 27)	0 73 (0 3, 1 88)	0 45 (0 28, 0 7)	0 98 (0 09, 29 47)	0 38 (0 01, 13 27)	0 98 (0 09, 28 92)	1 01 (0 57, 1 76)	8 56 (1 48, 219 28)	7 49 (1 29, 194 24)	10 06 (1 78, 257 92)	4 06 (0 62, 106 53)	
placebo	2 16 (0 2, 63 69)	0 83 (0 02, 28 87)	2 15 (0 2, 63 22)	2 21 (1 61, 3 16)	18 81 (3 49, 469 17)	16 48 (3 04, 414 56)	22 06 (4 16, 549 17)	8 91 (1 45, 229 36)						
Tofacitinib 10mg	8 56 (1 5, 207 67)	7 49 (1 31, 184 2)	10 01 (1 79, 245 02)	4 06 (0 63, 102 44)										
Upadacit 15mg	0 88 (0 46, 1 65)	1 17 (0 68, 2 09)	0 48 (0 19, 1 03)											
Upadacit 30mg	1 33 (0 76, 2 45)	0 54 (0 22, 1 2)												
Upadacit 45mg	0 41 (0 17, 0 83)													
Upadaci 7 5mg														

Rycina 8. Porównanie pośrednie wygojenia błony śluzowej jelita [Supplementary appendix Li 2022]

* Szacunki w komórkach przedstawiają RR z 95% przedziałem ufności; RR wyższe niż 1,0 przemawiają za wyborem leczenia oznaczonego w prawym dolnym kwadracie. Wyniki istotne statystycznie oznaczono kolorem czerwonym.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Lasa 2021

Zdarzenia niepożądane

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) pomiędzy FIL vs PLC (OR=0,84 [95% CI: 0,64; 1,09]) oraz względem pozostałych komparatorów tj. IFX (OR=0,89 [95% CI: 0,41; 1,91]), TOF (OR=0,87 [95% CI: 0,59; 1,29]), UST (OR=0,75 [95% CI: 0,50; 1,13]), WED (OR=1,08 [95% CI: 0,66; 1,78]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) pomiędzy FIL vs PLC (OR=1,00 [95% CI: 0,53; 1,87]) oraz względem pozostałych komparatorów tj. IFX (OR=1,51 [95% CI: 0,51; 4,51]), TOF (OR=1,63 [95% CI: 0,66; 4,01]), UST (OR=2,08 [95% CI: 0,79; 5,51]), WED (OR=3,18 [95% CI: 0,90; 11,21]).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) przedstawiono na poniższej rycinie.

Ozanimod	0-89 (0-58-137)	1-30 (0-84-1-99)	1-14 (0-73-1-78)	0-98 (0-62-1-55)	1-41 (0-82-2-42)	1-12 (0-71-1-78)	1-16 (0-68-1-98)	1-06 (0-67-1-69)	1-16 (0-53-2-56)	1-09 (0-78-1-53)	
2-02 (0-65-6-18)	Upadacitinib	1-46 (0-99-2-11)	1-27 (0-86-1-89)	1-10 (0-73-1-65)	1-58 (0-94-2-60)	1-26 (0-83-1-90)	1-31 (0-80-2-13)	1-19 (0-79-1-80)	1-30 (0-61-2-79)	1-22 (0-93-1-59)	
1-22 (0-41-3-65)	0-61 (0-24-1-52)	Filgotinib	0-87 (0-59-1-29)	0-75 (0-50-1-13)	1-08 (0-66-1-78)	0-86 (0-57-1-30)	0-89 (0-55-1-46)	0-82 (0-54-1-23)	0-89 (0-41-1-91)	0-84 (0-64-1-09)	
2-00 (0-66-6-03)	1-00 (0-39-2-51)	1-63 (0-66-4-01)	Tofacitinib	0-86 (0-56-1-31)	1-23 (0-74-2-06)	0-98 (0-64-1-51)	1-02 (0-62-1-69)	0-93 (0-61-1-43)	1-02 (0-47-2-20)	0-95 (0-71-1-28)	
2-56 (0-80-8-19)	1-26 (0-46-3-44)	2-08 (0-79-5-51)	1-27 (0-47-3-40)	Ustekinumab	1-43 (0-85-2-42)	1-14 (0-73-1-78)	1-18 (0-71-1-98)	1-08 (0-70-1-68)	1-19 (0-54-2-58)	1-11 (0-81-1-51)	
3-89 (0-94-16-04)	1-93 (0-53-6-96)	3-18 (0-90-11-21)	1-94 (0-54-6-90)	1-52 (0-40-5-70)	Vedolizumab	0-79 (0-47-1-34)	0-82 (0-46-1-48)	0-75 (0-44-1-27)	0-82 (0-36-1-88)	0-77 (0-50-1-17)	
2-84 (0-85-9-46)	1-40 (0-49-4-00)	2-31 (0-83-6-40)	1-41 (0-50-3-95)	1-11 (0-37-3-30)	0-73 (0-18-2-83)	Golimumab	1-03 (0-61-1-73)	0-94 (0-61-1-47)	1-03 (0-47-2-25)	0-96 (0-71-1-32)	
1-14 (0-31-4-12)	0-56 (0-18-1-76)	0-93 (0-30-2-82)	0-56 (0-18-1-74)	0-44 (0-13-1-45)	0-29 (0-07-1-22)	0-40 (0-12-1-35)	Etrolizumab	0-91 (0-54-1-53)	1-00 (0-43-2-27)	0-93 (0-62-1-41)	
2-31 (0-74-7-17)	1-14 (0-43-3-00)	1-88 (0-74-4-79)	1-15 (0-45-2-96)	0-90 (0-32-2-49)	0-59 (0-16-2-16)	0-81 (0-28-2-34)	2-02 (0-64-6-41)	Adalimumab	1-09 (0-50-2-37)	1-02 (0-74-1-39)	
1-85 (0-52-6-61)	0-92 (0-30-2-82)	1-51 (0-51-4-51)	0-92 (0-31-2-78)	0-72 (0-22-2-32)	0-47 (0-11-1-96)	0-65 (0-19-2-17)	1-62 (0-45-5-88)	0-80 (0-25-2-49)	Infliximab	0-93 (0-46-1-90)	
1-23 (0-51-3-01)	0-61 (0-31-1-19)	1-00 (0-53-1-87)	0-61 (0-32-1-16)	0-48 (0-23-1-01)	0-25 (0-10-0-94)	0-43 (0-19-0-96)	1-07 (0-43-2-71)	0-53 (0-26-1-06)	0-66 (0-27-1-62)	Placebo	
Serious adverse events											

Rycina 9. Porównanie pośrednie leków biologicznych i małocząsteczkowych pod kątem rozwoju zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) w metaanalizie sieciowej [Lasa 2021]

* Porównania należy odczytywać od lewej do prawej strony; aby uzyskać OR od prawej do lewej strony, należy wziąć odwrotności. OR (95% CI) dla porównań znajduje się w komórce wspólnej między kolumnami i wierszami definiującymi leczenie. Fioletowe pola oznaczają statystycznie istotne porównania, a pola białe wskazują na brak istotności statystycznej.

Li 2022

Zdarzenia niepożądane

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,05 [95% CI: 0,92; 1,19]) oraz względem TOF (10 mg) (RR=1,02 [95% CI: 0,86; 1,22]).

Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych (WDAEs)

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,10 [95% CI: 0,56; 2,08]) oraz względem TOF (10 mg) (RR=0,91 [95% CI: 0,37; 2,28]).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa filgotynibu przedstawiono wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych z 2 odnalezionych przeglądów systematycznych D'Amico 2021 oraz Olivera 2020, w ramach których oceniano bezpieczeństwo stosowania filgotynibu, zarówno u pacjentów z nieswoistymi chorobami jelit, w tym WZJG, ale także u chorych na inne przewlekłe choroby zapalne o podłożu immunologicznym. Szczegółowy opis dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa filgotynibu przedstawiono w rozdziale 6. AKL Wnioskodawcy, a metodykę powyższych przeglądów systematycznych w rozdziale 12.4. AKL Wnioskodawcy. W niniejszym rozdziale przedstawiono także wyniki dot. skuteczności FIL vs placebo na podstawie ChPL Jyseleca.

D'Amico 2021

Wstępne dane pochodzące z fazy leczenia indukcyjnego, podtrzymującego, jak i otwartego badania typu long-term extension wykazały zbliżoną częstość występowania półpaśca, zakrzepicy żyłnej oraz ciężkich infekcji wśród chorych otrzymujących filgotynib oraz chorych przyjmujących placebo. Większość danych dotyczących skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania filgotynibu pochodzi z badań klinicznych obejmujących pacjentów z rozpoznaniem chorób o podłożu autoimmunologicznym.

W badaniu RCT o akronimie EQUATOR, do którego włączono chorych na łuszczycowe zapalenie stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, nie raportowano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem filgotynibu vs placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych (57% vs 59%) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (2% vs 2%). Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należało zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz ból głowy. Ponadto, wystąpienie jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych raportowano u takiego samego odsetka chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa otrzymujących filgotynib lub placebo (31% vs 31%). Analogicznie, jak wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanim w populacji chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa było zapalenie jamy nosowo-gardłowej. W czasie trwania badania nie stwierdzono żadnego przypadku półpaśca ani nowotworu, a jedyny przypadek zakrzepicy żył głębokich, określony jako nieciężki, raportowano u 53-letniego pacjenta z mutacją typu V Leiden, warunkującej genetyczną skłonność do powstawania zakrzepów.

W badaniu DARWIN II oceniającym efekty kliniczne stosowania filgotynibu w monoterapii u 283 pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między filgotynibem w dawce 50, 100 lub 200 mg/dobę vs placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w czasie 12 tygodni leczenia (odpowiednio: 38,9% vs 40,3%, 32,9% oraz 43,5%). W czasie badania raportowano 1 przypadek zakażenia wirusem półpaśca u chorego otrzymującego filgotynib.

Dane z badań klinicznych III fazy o akronimach FINCH I, II oraz III, w których uwzględniono chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wskazały, że najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanim w trakcie leczenia filgotynibem było zapalenie jamy nosowo-gardłowej.

W badaniu FINCH I nie wykazano istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami chorych otrzymujących placebo, adalimumab, filgotynib w dawce 100 lub 200 mg/dobę (odpowiednio: 4,2% vs 4,3% vs 5,0% vs 4,4%), a wystąpienie półpaśca oraz zakrzepicy żył głębokich stwierdzono u odpowiednio 2 i 1 pacjenta poddanych terapii filgotynibem w dawce 200 mg/dobę. W ramach badania FINCH III oceniano efekty kliniczne filgotynibu w dawce 100 lub 200 mg/dobę w skojarzeniu z metotreksatem, filgotynibu w dawce 200 mg w monoterapii lub metotreksatu w monoterapii. W grupie pacjentów poddanych monoterapii filgotynibem raportowano 1 przypadek zakażenia wirusem półpaśca oraz 1 incydent sercowo-naczyniowy, a jednocześnie nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych o charakterze zakrzepowym, a także przypadków rozwoju nowotworu oraz zgonów. Co istotne, analiza bezpieczeństwa stosowania filgotynibu w otwartej, przedłużonej fazie badania wykazała, że częstość występowania działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych adjustowana względem czasu leczenia na 100 pacjento-lat wynosi odpowiednio 24,6%

i 3,1% w grupie otrzymującej filgotynib w skojarzeniu z metotreksatem oraz 25,8% i 4,3% grupie leczonej filgotynibem w monoterapii.

W zakresie bezpieczeństwa stosowania filgotynibu w leczeniu choroby Crohna, w badaniu RCT o akronimie FITZROY, 174 pacjentów otrzymywało filgotynib w dawce 200 mg/dobę lub placebo przez 10 tygodni, a następnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, chorzy przyjmowali filgotynib w dawce 200 mg lub 100 mg/dobę lub placebo przez kolejne 10 tygodni. Zbiorcza analiza wskazała na podobną częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych poddanych terapii filgotynibem oraz u chorych otrzymujących placebo (odpowiednio: 75% vs 67% oraz 9% vs 4%). Mimo, że w grupie badanej raportowano nieistotnie statystycznie wyższy odsetek ciężkich infekcji, potwierdzono tylko 1 przypadek półpaśca.

Wyniki badań na zwierzętach wskazały, że ekspozycja na filgotynib u niektórych samców może prowadzić do minimalnej lub umiarkowanej atrofii jąder/degeneracji najądrzy. Z tego też względu amerykańska agencja Food and Drug Administration wstrzymuje się z rejestracją preparatu w Stanach Zjednoczonych do czasu zbadania oddziaływania filgotynibu na parametry nasienia. W toku znajduje się randomizowane badanie II fazy o akronimie MANTA (NCT03201445) oceniające wpływ filgotynibu na układ rozrodczy u pacjentów z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna. Wstępne wyniki dotyczące wpływu filgotynibu na zdrowie reprodukcyjne chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie kręgosłupa oraz osiową spondyloartropatię wykazały, że $\geq 50\%$ spadek koncentracji plemników w nasieniu miał miejsce u 8,3% pacjentów z grupy placebo oraz 6,7% chorych otrzymujących filgotynib w okresie leczenia wynoszącym 13 tygodni. Ponadto, w badaniu nie zaobserwowano nowych zdarzeń niepożądanych.

Olivera 2020

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą oceniano bezpieczeństwo stosowania inhibitorów JAK w leczeniu chorych na nieswoiste zapalne choroby jelit oraz inne schorzenia o podłożu immunologicznym. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały na zwiększone ryzyko wystąpienia półpaśca w wyniku terapii inhibitorami JAK, podczas gdy nie raportowano wzrostu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek innych działań niepożądanych w porównaniu do podawania placebo. Należy podkreślić, że analiza w podgrupach wykazała wyższe ryzyko zakażenia wirusem półpaśca u pacjentów leczonych tofacytynibem (RR=1,50; 95%CI: 0,76; 2,96) lub barycytynibem (RR=2,05; 95%CI: 0,99; 4,24) niż wśród chorych otrzymujących filgotynib (RR=1,28; 95%CI: 0,32; 5,07) lub upadacytynib (RR=1,09; 95% CI: 0,41; 2,86). Jest to najpewniej związane z selektywnością ww. preparatów; zarówno filgotynib, jak i upadacytynib są selektywnymi inhibitorami izoformy JAK1, podczas gdy tofacytynib jest inhibitorem JAK1/JAK3, a barycytynib – inhibitorem JAK1/JAK2.

Jak zaznaczono w publikacji dowody na zwiększone ryzyko zakażenia wirusem półpaśca pochodzą w głównej mierze z badań dotyczących zastosowania tofacytynibu. Niemniej wydaje się, że znaczenie ma tutaj efekt klasy (selektywność wobec izoform kinaz janusowych) oraz wielkość dawki inhibitora JAK. Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na ryzyko infekcji H. zoster w czasie leczenia za pomocą inhibitorów JAK, są wiek, jednoczesne stosowanie glikokortykosteroidów oraz metotreksatu oraz azjatyckie pochodzenie.

Ze względu na selektywne hamowanie aktywności JAK, uważa się, że filgotynib może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną względem tofacytynibu u chorych z wyjściowo podwyższonym ryzykiem infekcji, ale także ryzykiem wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych.

SELECTIONLTE (GS-US-418-3899) (kontynuacja badania SELECTION zawarta w dokumencie EPAR Jyseleca)

Badanie zostało zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa, skuteczności, związku odpowiedzi klinicznej z biomarkerów stanu zapalnego oraz związanej ze zdrowiem jakości życia (HRQoL) filgotynibu u pacjentów z umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG.

Uczestnicy badania, którzy ukończyli wizytę w 58 tygodniu mieli możliwość kontynuacji leczenia w zaślepionym badaniu LTE (GS-US-418-3899, badanie w toku). Po odślepieniu badania GS-US-418-3898, badanie GS-US-418-3899 zostało również odślepienie, w wyniku czego zaprzestano leczenia placebo i kontynuowano leczenie filgotynibem w ustalonych wcześniej dawkach. Wyjątek stanowili mężczyźni pochodzący z USA i Korei z pogorszeniem stanu choroby lub niespełnieniem kryteriów odpowiedzi (którzy nie byli podwójnie oporni, po niepowodzeniu jakiegokolwiek antagonisty czynnika martwicy nowotworu-alfa i wedolizumabu). Mężczyźni ci otrzymywali filgotynib w dawce 100 mg w otwartej fazie badania GS-US-418-3899.

Wyniki w 144 tygodniu (n= 1 161) wykazały, że kontynuacja leczenia filgotynibem w dawce 200 mg zapewniała pewną objawową korzyść kliniczną, o czym świadczy tendencja spadkowa punktacji w klasyfikacji Mayo w stosunku do wartości wyjściowej począwszy od 2 tygodnia. Poprawa w zakresie klasyfikacji Mayo wydawała

się być trwała do 108 tygodnia (w późniejszym okresie wnioskowanie było ograniczone zbyt małą liczbą uczestników badania). Ponadto tendencję do poprawy wykazywała ocena jakości życia. Średnia zmiana punktacji w klasyfikacji Mayo była większa w przypadku filgotynibu w dawce 200 mg w porównaniu z filgotynibem w dawce 100 mg. Wyniki wskazują, że pacjenci z kohorty A (nie przyjmujący leków biologicznych) i z kohorty B (leczeni lekami biologicznymi) uzyskali częściową remisję wg klasyfikacji Mayo odpowiednio 17,1% i 16,7% oraz częściową odpowiedź wg klasyfikacji Mayo odpowiednio 65,7% i 62,2% po 12 tygodniach dodatkowego leczenia w ramach kontynuacji badania.

W wynikach ogólnych (faza indukcji i podtrzymująca badania GS-US-418-3898 oraz faza przedłużona długoterminowego badania GS-US-418-3899) nie zaobserwowano zależności pomiędzy dawką filgotynibu, a ogólnym występowaniem zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Odnotowano łącznie 5 zgonów, wszystkie w ramieniu filgotynibu w dawce 200 mg.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli, ból głowy i zakażenie górnych dróg oddechowych. Częstość występowania zapalenia nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych była wyższa w grupie pacjentów otrzymujących filgotynib niż w grupie placebo. Odnotowano 1 przypadek zatoru płucnego w ramieniu filgotynibu 200 mg oraz 3 przypadki zakrzepicy żyłnej w grupie placebo. W przypadku zakrzepicy tętniczej odnotowano 3 przypadki w ramieniu filgotynibu 200 mg (2 zawały serca i 1 udar niedokrwienny), 1 przypadek w ramieniu filgotynibu 100 mg (przemijający atak niedokrwienny).

Częstości występowania zakażeń była wyższa w grupie filgotynibu 200 mg (69,5 zdarzeń na 100 osobolat) niż w grupach filgotynibu 100 mg (58,5 zdarzeń na 100 osobolat) i placebo (61,0 zdarzeń na 100 osobolat). W przypadku poważnych zakażeń nie zaobserwowano zależności od dawki. Stwierdzono wyraźnie większe ryzyko występowania półpaśca w grupie filgotynibu 200 mg (22 przypadki, częstość występowania skorygowana o ekspozycję – 1,8 zdarzeń na 100 osobolat) vs filgotynib 100 mg i placebo (1 przypadek w każdej grupie, częstość występowania skorygowana o ekspozycję – 0,3 zdarzeń na 100 osobolat).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych było nieznacznie wyższe u kobiet niż u mężczyzn, ale różnica ta nie była istotna statystycznie i zaobserwowano ją również w grupie placebo. Dane z trwającego badania MANTA oceniającego wpływ filgotynibu na płodność mężczyzn są oceniane przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) w ramach odrębnych procedur.

FIL vs placebo – ChPL Jyseleca

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania filgotynibu podawanego raz na dobę oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu łączonym fazy IIb/III (SELECTION) z udziałem pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wynik od 6 do 12 zgodnie z kryteriami Mayo Clinic, podwynik badania endoskopowego ≥ 2 , podwynik krwawienia z odbytu ≥ 1 , podwynik częstości oddawania stolca ≥ 1 oraz podwynik ogólnej oceny według lekarza ≥ 2). 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 tych badań trwało 58 tygodni. Pacjenci mogli stosować jednocześnie stałe dawki leków stosowanych w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w tym aminosalicylany podawane doustnie, kortykosteroidy podawane doustnie (dawka równoważna prednizonowi do maksymalnie 30 mg/dobę) oraz immunomodulatory (azatiopryna, 6-MP lub metotreksat). Badanie UC-1 było 11-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia indukującego z udziałem 659 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami biologicznymi i którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wystąpiła nietolerancja na leczenie kortykosteroidami lub immunomodulatorami. Pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę (N = 245), filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę (N = 277) lub placebo (N = 137). W punkcie wyjściowym 56% pacjentów uzyskało podwynik badania endoskopowego równy 3, 24% otrzymywało wyłącznie kortykosteroidy podawane doustnie, 23% wyłącznie immunomodulatory, 7% kortykosteroidy oraz immunomodulatory, a 47% nie otrzymywało ani kortykosteroidów ani immunomodulatorów.

Badanie UC-2 było 11-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia indukującego z udziałem 689 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy wcześniej byli leczeni lekami biologicznymi i którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wstąpiła nietolerancja na bloker czynnika martwicy nowotworów (ang. tumour necrosis factor, TNF) lub wedolizumab. Pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg raz na dobę (N = 262), filgotynib w dawce 100 mg raz na dobę (N = 285) lub placebo (N = 142). W punkcie wyjściowym, 78% pacjentów uzyskała podwynik badania endoskopowego równy 3, u 85% pacjentów odnotowano przynajmniej 1 niepowodzenie wcześniejszego leczenia blokerem TNF,

u 52% pacjentów odnotowano niepowodzenie leczenia wedolizumabem, a u 43% pacjentów odnotowano przynajmniej 1 niepowodzenie wcześniejszego leczenia blokerem TNF i wedolizumabem; 36% otrzymywało wyłącznie kortykosteroidy podawane doustnie, 13% wyłącznie immunomodulatory, 10% kortykosteroidy oraz immunomodulatory, a 41% nie otrzymywało ani kortykosteroidów ani immunomodulatorów.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach UC-1 oraz UC-2 był odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w tygodniu 10. Remisja kliniczna została zdefiniowana jako podwyznik badania endoskopowego zgodnie z MCS wynoszący 0 lub 1 (podwyznik badania endoskopowego wynoszący 0 zdefiniowano jako prawidłowy lub nieaktywną postać choroby, a podwyznik wynoszący 1 zdefiniowano jako obecność rumienia, zatarty rysunek naczyń i brak kruchości), podwyznik dotyczący krwawienia z odbytnicy wynoszący 0 (brak krwawienia z odbytnicy) oraz przynajmniej jednopunktowy spadek w podwyzniku częstości oddawania stolca w stosunku do punktu wyjściowego w celu uzyskania wyniku równego 0 lub 1. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały remisję wg MCS, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 10.

Badanie UC-3 było 47-tygodniowym badaniem dotyczącym leczenia podtrzymującego z udziałem 558 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną lub remisję w tygodniu 10. W związku z przyjmowaniem filgotynibu w badaniu UC-1 (N = 320) lub UC-2 (N = 238). Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako spadek MCS ≥ 3 punktów lub $\geq 30\%$ względem punktu wyjściowego, przy towarzyszącym spadku w podwyzniku dotyczącym krwawienia z odbytnicy ≥ 1 lub bezwzględnym podwyzniku dotyczącym krwawienia z odbytnicy wynoszącym 0 lub 1. Pacjenci zostali ponownie zrandomizowani w tygodniu 11. w celu otrzymywania dawki indukującej filgotynibu lub placebo do tygodnia 58. Podobnie jak w badaniach UC-1 oraz UC-2, pacjenci mogli stosować stałe dawki podawanych doustnie aminosalicylanów lub immunomodulatorów; jednakże 3 tygodnie po włączeniu pacjentów do tego badania konieczne było stopniowe zmniejszanie u nich dawek kortykosteroidów. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w tygodniu 58. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały remisję wg MCS, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 58.

Wyniki kliniczne

W ramach badań UC-1 oraz UC-2 u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. U znacznie większego odsetka pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi (UC-1), otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 10. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Skuteczność w grupie otrzymującej filgotynib w dawce 100 mg w porównaniu do grupy otrzymującej placebo nie była istotna statystycznie w tygodniu 10. ani w badaniu UC-1, ani w UC-2.

Tabela 17. Wyniki porównania FIL vs placebo – leczenie indukujące [ChPL Jyseleca]

Punkt końcowy n (%)	UC-1 Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi N = 659			UC-2 Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Różnice w leczeniu oraz 95% CI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Różnice w leczeniu oraz 95% CI
Remisja kliniczna ^b	64 (26,1%)	21 (15,3%)	10,8% (2,1%; 19,5%) p = 0,0157	30 (11,5%)	6 (4,2%)	7,2% (1,6%; 12,8%) p = 0,0103
Niepowodzenie leczenia TNF oraz wedolizumabem ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Remisja wg MCS ^d	60 (24,5%)	17 (12,4%)	12,1% (3,8%; 20,4%) p = 0,0053	25 (9,5%)	6 (4,2%)	5,3% (-0,1%; 10,7%)
Remisja w badaniu endoskopowym ^e	30 (12,2%)	5 (3,6%)	8,6% (2,9%; 14,3%) p = 0,0047	9 (3,4%)	3 (2,1%)	1,3% (-2,5%; 5,1%)
Remisja w badaniu histologicznym ^f	86 (35,1%)	22 (16,1%)	19,0% (9,9%; 28,2%) p < 0,0001	52 (19,8%)	12 (8,5%)	11,4% (4,2%; 18,6%)

CI: przedział ufności, FIL: filgotynib; MCS: wynik wg Mayo Clinic.

- Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi = pacjenci, którzy wcześniej wykazywali niewystarczającą odpowiedź na leczenie, już nie odpowiadali na leczenie lub u których wystąpiła nietolerancja na bloker TNF lub wedolizumab.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna została zdefiniowana jako podwynik badania endoskopowego zgodnie z MCS wynoszący 0 lub 1 (podwynik badania endoskopowego równy 0 zdefiniowano jako prawidłowy lub nieaktywną postać choroby, a podwynik 1 zdefiniowano jako obecność rumienia, zatarty rysunek naczyń i brak kruchości), podwynik dotyczący krwawienia z odbytnicy wynoszący 0 (brak krwawienia z odbytnicy) oraz przynajmniej jednopunktowy spadek w podwyniku częstości oddawania stolca w stosunku do punktu wyjściowego w celu uzyskania wyniku równego 0 lub 1.
- Analiza podgrupy w oparciu o pacjentów, u których wystąpiło wcześniejsze niepowodzenie leczenia zarówno blokerem TNF oraz wedolizumabem.
- Remisję wg MCS zdefiniowano jako MCS ≤ 2 , przy braku indywidualnego podwyniku wynoszącego > 1 .
- Remisję w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako podwynik w badaniu endoskopowym wg MCS równy 0.
- Remisję w badaniu histologicznym oceniano za pomocą indeksów histologicznych Geboesa oraz zdefiniowano jako stopień 0 równy ≤ 0.3 , stopień 1 równy ≤ 1.1 , stopień 2a równy $\leq 2A.3$, stopień 2b równy $2B.0$, stopień 3 równy 3.0 , stopień 4 równy 4.0 , oraz stopień 5 równy 5.0 .

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniach UC-1 oraz UC-2 w tygodniu 10. wyniósł odpowiednio 66,5% i 53,1% u pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg, a u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio 46,7% i 17,6%.

W badaniu dotyczącym leczenia podtrzymującego (UC-3) u znacznie większego odsetka pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg lub 100 mg uzyskano remisję kliniczną w tygodniu 58. w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną, przedstawiono w tabeli 7. U znacznie większego odsetka pacjentów, którzy otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg, uzyskano remisję wg MCS, trwałą remisję kliniczną, remisję kliniczną bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy, remisję w badaniu endoskopowym oraz remisję w badaniu histologicznym w tygodniu 58. w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Kluczowe drugorzędowe wyniki dotyczące skuteczności w przypadku leczenia filgotynibem w dawce 100 mg w porównaniu z placebo nie były istotne statystycznie w tygodniu 58.

Tabela 18. Wyniki porównania FIL vs placebo – leczenie podtrzymujące [ChPL Jyseleca]

Punkt końcowy n (%)	Leczenie indukujące FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Różnice w leczeniu oraz 95% CI
Remisja kliniczna^{a, b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%; 35,9%) p < 0,0001
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-
Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Remisja wg MCS^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%; 35,0%) p < 0,0001
Trwała remisja kliniczna^{d, b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%; 20,6%) p = 0,0024
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
Remisja bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy^{e, b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%; 33,9%) p = 0,0055
Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Remisja w badaniu endoskopowym^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%; 17,1%) p = 0,0157
Remisja w badaniu histologicznym^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%; 35,2%) p < 0,0001

CI: przedział ufności, FIL: filgotynib; MCS: wynik wg Mayo Clinic.

- Pierwszorzędowy punkt końcowy. Remisja kliniczna została zdefiniowana jako podwymiar badania endoskopowego zgodnie z MCS wynoszący 0 lub 1 (podwymiar badania endoskopowego równy 0 zdefiniowano jako prawidłową lub nieaktywną postać choroby, a podwymiar 1 zdefiniowano jako obecność rumienia, zatarty rysunek naczyń i brak kruchości), podwymiar dotyczący krwawienia z odbytnicy wynoszący 0 (brak krwawienia z odbytnicy) oraz przynajmniej jednopunktowy spadek w podwymiarze częstości oddawania stolca w stosunku do punktu wyjściowego w celu uzyskania wyniku równego 0 lub 1.
- Analiza podgrupy w oparciu o udział pacjentów w badaniu UC-1 (pacjenci nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi) lub UC-2 (pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi; blokerem TNF i (lub) wedolizumabem).
- Remisję wg MCS zdefiniowano jako MCS \leq 2, przy braku indywidualnego podwymiaru wynoszącego $>$ 1.
- Trwałą remisję kliniczną zdefiniowano jako remisję kliniczną zarówno w tygodniu 10., jak i tygodniu 58.
- Remisja bez przyjmowania kortykosteroidów przez 6 miesięcy zdefiniowano jako remisję kliniczną w tygodniu 58. u pacjentów, którzy otrzymywali kortykosteroidy w punkcie wyjściowym badania UC-3 i którzy nie otrzymywali kortykosteroidów przez przynajmniej 6 miesięcy przed tygodniem 58.
- Remisję w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako podwymiar w badaniu endoskopowym wg MCS równy 0.
- Remisję w badaniu histologicznym oceniano za pomocą indeksów histologicznych Geboesa oraz zdefiniowano jako stopień 0 równy \leq 0,3, stopień 1 równy \leq 1,1, stopień 2a równy \leq 2A,3, stopień 2b równy 2B,0, stopień 3 równy 3,0, stopień 4 równy 4,0, oraz stopień 5 równy 5,0.

Odpowiedź w badaniu endoskopowym

Odpowiedź w badaniu endoskopowym zdefiniowano jako podwyznik w badaniu endoskopowym równy 0 lub 1. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź w badaniu endoskopowym w badaniach UC-1 oraz UC-2 w tygodniu 10., wyniósł odpowiednio 33,9% i 17,2% u pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg oraz odpowiednio 20,4% i 7,7% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu UC-3, 40,7% pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg i 15,3% pacjentów otrzymujących placebo uzyskało odpowiedź w badaniu endoskopowym w tygodniu 58.

Wyniki dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL)

U pacjentów otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg zaobserwowano wzrost (poprawę) w wyniku ogólnej oceny oraz w wynikach dotyczących wszystkich czterech domen oceny, przeprowadzonej według kwestionariusza Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ([IBDQ] 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.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Jyseleca):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym

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.

Zakażenia

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:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na TB;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali po terenach endemicznego występowania TB lub grzybic, lub
- ze współistniejącymi chorobami, które mogą predysponować do zakażeń.

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.

Gruźlica

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.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

Podczas badań klinicznych zgłaszano reaktywację zakażeń wirusowych, w tym przypadki reaktywacji zakażenia wirusem Herpes (np. półpasiec). W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów ryzyko wystąpienia półpaśca wydawało się być wyższe u kobiet, pacjentów pochodzenia azjatyckiego, pacjentów w wieku ≥ 50 lat, pacjentów, u których występował półpasiec w wywiadzie, pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc w wywiadzie oraz pacjentów leczonych filgotynibem w dawce 200 mg raz na dobę. Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, należy czasowo przerwać leczenie filgotynibem do czasu wyleczenia.

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 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.

Nowotwory złośliwe

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. Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC) lub decydując o kontynuacji leczenia filgotynibem u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

Rak skóry niebędący czerniakiem

U pacjentów leczonych filgotynibem zgłaszano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.

Nieprawidłowe wyniki badań krwi

Obserwowano ANC < 1×10^9 komórek/l oraz ALC < $0,5 \times 10^9$ komórek/l u $\leq 1\%$ pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz u < 3% pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je czasowo przerwać u pacjentów z ANC < 1×10^9 komórek/l, ALC < $0,5 \times 10^9$ komórek/l lub stężeniem Hb < 8 g/dl, obserwowanym w badaniach przeprowadzanych rutynowo podczas leczenia pacjenta.

Szczepienia

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, w tym profilaktyczne szczepienie przeciwko półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Lipidy

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.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

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.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich (ang. Deep Venous Thrombosis, DVT) i zatorowości płucnej (ang. Pulmonary Embolism, 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 długotrwale unieruchomionych. W razie wystąpienia klinicznych cech DVT/PE, należy przerwać leczenie filgotynibem, a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom, a następnie zastosować odpowiednie leczenie.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na filgotynib

Filgotynib jest metabolizowany głównie przez karboksylesterazę 2 (CES2), której działanie w warunkach *in vitro* może być hamowane przez takie produkty lecznicze, jak fenofibrat, karwedilol, diltiazem lub symwastatyna. Kliniczne znaczenie tej interakcji jest nieznane.

Wpływ filgotynibu na inne produkty lecznicze

Filgotynib nie jest klinicznie istotnym inhibitorem ani induktorem enzymów lub transporterów często biorących udział w interakcjach, np. enzymów cytochromu P450 (CYP) oraz UDP-glukuronylotransferaz (UGT).

Wyniki badań *in vitro* dotyczących możliwości indukowania CYP2B6 przez filgotynib są nierozstrzygające. Nie można wykluczyć działania indukującego *in vivo*.

Wyniki badań *in vitro* dotyczących możliwości indukowania lub hamowania CYP1A2 przez filgotynib są nierozstrzygające. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających interakcje z substratami CYP1A2, w związku z czym nieznany jest możliwy wpływ jednoczesnej indukcji ani hamowania CYP1A2 przez filgotynib. Zaleca się ostrożność w razie podawania filgotynibu razem z substratami CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym.

W klinicznym badaniu farmakologicznym nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę złożonego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel podawanego równocześnie z filgotynibem, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały, że filgotynib może być szkodliwy dla płodu i w związku z tym jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgotynib przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produktu Jyseleca nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie płodności, upośledzenie spermatogenezy oraz działanie histopatologiczne na męskie narządy płciowe (patrz punkt 5.3). Dane pochodzące z dwóch dedykowanych badań klinicznych fazy II (MANTA i MANTA RAy, n = 240), w których oceniano bezpieczeństwo stosowania w odniesieniu do czynności jąder u mężczyzn z chorobami zapalnymi stawów lub chorobami zapalnymi jelit, nie wykazują różnicy w zakresie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano co najmniej 50% spadek wartości parametrów nasienia, w stosunku do wartości wyjściowych, w 13. tygodniu (zbiorczy pierwszorzędowy punkt końcowy: filgotynib 6,7%, placebo 8,3%) i w 26. tygodniu między poszczególnymi grupami badania. Ponadto dane te nie wykazują żadnych istotnych zmian w zakresie stężenia hormonów płciowych ani też zmian w parametrach nasienia w stosunku do wartości wyjściowych w poszczególnych grupach badania. Uogólniając, te dane kliniczne nie wskazują, aby stosowanie filgotynibu wywierało jakikolwiek wpływ na czynność jąder.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u kobiet.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą przedstawiono w punkcie 6.1 ChPL. Informacje na temat aktywnej gruźlicy (ang. Tuberculosis, TB) lub aktywnych ciężkich zakażeń oraz ciąży przedstawiono powyżej.

Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się, aby monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych. Leczenie w przypadku przedawkowania filgotynibu obejmuje ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Nie wiadomo, czy filgotynib można usunąć za pomocą dializy.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności (3,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ZGDO, 3,3%), zakażenie dróg moczowych (ZDM, 1,7%), zawroty głowy (1,2%) oraz limfopenia (1,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane podano w oparciu o badania kliniczne. Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są określone w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 19. Zestawienie działań niepożądanych – ChPL Jyseleca

Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie dróg moczowych (ZDM)	Często
Zakażenie górnych dróg oddechowych (ZGDO)	Często
Półpasiec	Niezbyt często
Zapalenie płuc	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Limfopenia	Często
Neutropenia	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipercholesterolemia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Badania diagnostyczne	
Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	Niezbyt często

* Częstości występowania obserwowane w badaniu SELECTION u pacjentów w wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego otrzymujących filgotynib w dawce 200 mg były zasadniczo spójne z tymi zgłaszanymi w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

Opis wybranych działań niepożądanych**Zakażenia**

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rodzaje ciężkich zakażeń były zasadniczo podobne do zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów w grupach terapeutycznych, gdzie filgotynib stosowano w monoterapii.

Zakażenia oportunistyczne (z wyłączeniem gruźlicy)

W badaniu FINCH 3 z grupą kontrolną otrzymującą metotreksat, częstość występowania zakażeń oportunistycznych w okresie 24 tygodni wyniosła odpowiednio 0, 0,2% oraz 0 w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg w monoterapii, w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg plus MTX oraz w grupie przyjmującej MTX. Ogólna EAIR oportunistycznych zakażeń w grupie przyjmującej filgotynib w dawce 200 mg we wszystkich siedmiu badaniach klinicznych fazy II i III dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów (2 267 pacjentów) wyniosła 0,1 na 100 PYE.

Nudności

Zasadniczo nudności miały charakter przejściowy i zgłaszano je w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia filgotynibem.

Fosfokinaza keratynowa

Zależne od dawki zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) obserwowano w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia filgotynibem, a po tym okresie jej wartości pozostawały bez zmian. W tygodniu 24., w badaniach fazy III (FINCH 1, 2 oraz 3) średni (SD) wzrost aktywności CPK od punktu wyjściowego wyniósł odpowiednio -16 (449), 61 (260) oraz 33 (80) j./l dla placebo, filgotynibu w dawce 200 mg oraz filgotynibu w dawce 100 mg.

W kontrolowanych placebo badaniach fazy III z zastosowaniem leczenia podstawowego lekami z grupy DMARDs (FINCH 1 oraz FINCH 2), przez okres 12 tygodni zwiększenie aktywności CPK $> 5 \times$ górnej granicy normy (GGN) zgłaszano u odpowiednio 0,5%, 0,3% oraz 0,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, filgotynib w dawce 200 mg oraz filgotynib w dawce 100 mg. W większości przypadków zwiększenie aktywności $> 5 \times$ GGN nie wymagało przerwania leczenia.

Doświadczenia z długoterminowych badań będących kontynuacją wcześniejszych badań

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

W długoterminowym badaniu będącym kontynuacją leczenia (SELECTION LTE) dla pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu SELECTION, pacjenci otrzymywali filgotynib w dawce 200 mg (N = 871), filgotynib w dawce 100 mg (N = 157) lub placebo (N = 133) przez medianę czasu wynoszącą odpowiednio 55, 36 oraz 32 tygodnie. Profil bezpieczeństwa filgotynibu był podobny do tego obserwowanego w badaniach SELECTION dotyczących leczenia indukującego oraz podtrzymującego.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Jyseleca przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów na temat oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib).

Na stronie EMA odnaleziono komunikat Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z dnia 28.10.2022 r. dot. zalecanych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka poważnych działań niepożądanych przy stosowaniu inhibitorów JAK w przewlekłych chorobach zapalnych. W dokumencie wskazano, że powyższe poważne działania niepożądane obejmują zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, zakrzepy krwi, nowotwory oraz poważne zakażenia. Komitet zalecił stosowanie inhibitorów JAK wyłącznie w przypadku, gdy odpowiednie leczenie alternatywne nie jest dostępne u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, u pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca lub udar mózgu), u pacjentów, którzy obecnie palą papierosy lub palili papierosy przez dłuższy okres w przeszłości oraz u pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworu. Komitet zalecił również ostrożne stosowanie inhibitorów JAK u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka niż powyższe, które obejmują powstawanie zakrzepów krwi w płucach i w żyłach głębokich (ang. venous thromboembolism, VTE). Ponadto zalecono zmniejszenie dawki dla niektórych pacjentów, którzy mogą być narażeni na wystąpienie VTE, nowotworu lub poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych³.

Ponadto w obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyka wymieniono półpasiec (Herpes zoster) oraz poważne i oportunistyczne zakażenia. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się śmiertelność embrionów (ang. embryoletality) i tetragenność, złośliwość (ang. malignancy), żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną), perforację przewodu pokarmowego, nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. non-melanoma skin cancer, NMSC), poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), hiperlipamię oraz ospę wietrzną (Varicella zoster). Brakujące informacje dotyczą stosowania filgotynibu u pacjentów z objawami nieleczzonego przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, wpływu na skuteczność szczepień oraz stosowania u osób w podeszłym wieku (> 75 lat)⁴.

W toku prac odnaleziono również informację prasową z sierpnia 2020 r. dot. otrzymanego przez firmę Gilead listu z pełną odpowiedzią FDA dla filgotynibu w leczeniu umiarkowanego lub ciężko aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). FDA zażądała danych z badań MANTA i MANTA-RAY przed zakończeniem przeglądu NDA. Badania MANTA i MANTA-RAY mają na celu ocenę wpływu filgotynibu na parametry nasienia. FDA wyraziła również obawy dotyczące ogólnego profilu korzyści do ryzyka filgotynibu w dawce 200 mg⁵. Nie odnaleziono oficjalnego komunikatu dot. powyższej informacji na stronie FDA.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na portalu FDA⁶, na dzień zakończenia prac nad AWA, filgotynib nie jest zarejestrowany na terenie USA w leczeniu pacjentów z WZJG.

³<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic> [dostęp: 22.11.2022 r.]

⁴https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jyseleca-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [dostęp: 22.11.2022 r.]

⁵<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/8/gilead-receives-complete-response-letter-for-filgotinib-for-the-treatment-of-moderately-to-severely-active-rheumatoid-arthritis> [dostęp: 24.11.2022 r.]

⁶<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> [dostęp: 30.11.2022 r.]

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁷, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Jyseleca od czasu wprowadzenia leku na rynek to 539.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zakażenia i zarażenia (w tym COVID-19 – 27, półpasiec – 23, zakażenie dróg moczowych – 15); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym lek nieskuteczny – 30, złe samopoczucie – 16, zmęczenie – 15); zaburzenia żołądka i jelit (w tym nudności – 46, biegunka – 13, dyskomfort w jamie brzusznej – 8); zaburzenia układu nerwowego (w tym zawroty głowy – 45, ból głowy – 35, incydent mózgowo-naczyniowy – 3).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących filgotynib odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 20. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	83
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	80
Zaburzenia żołądka i jelit	56
Zaburzenia układu nerwowego	53
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	41
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	39
Badania diagnostyczne	35
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	34
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	29
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	20
Zaburzenia naczyniowe	19
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	14
Zaburzenia serca	11
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	10
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	8
Zaburzenia psychiczne	8
Zaburzenia w obrębie oka	8
Zaburzenia układu immunologicznego	7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia ucha i błędnaka	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1
Uwarunkowania społeczne	1
Kwestie związane z produktem	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0

Z danych na dzień 22.11.2022⁸ r. wśród chorych stosujących filgotynib (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 83; zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 80; zaburzeniami żołądka i jelit – 56 oraz zaburzeniami układu nerwowego – 53.

⁷<http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 22.11.2022 r.]

⁸ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for JYSELECA (up to 19/11/2022) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 22.11.2022 r.]

4.3. Komentarz Agencji

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do analizowanego produktu leczniczego, zapewne ze względu na niedawną rejestrację FIL we wnioskowanym wskazaniu (data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu WZJG przez EMA: 12.11.2021 r.). Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, iż brak jest jednolitego algorytmu leczenia WZJG, który uwzględniałby wszystkie dostępne leki stosowane po leczeniu standardowym. Zgodnie z najnowszymi, europejskimi wytycznymi ECCO 2022 najważniejszym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem i uniknięcie niesprawności. Aby to osiągnąć, ważne jest nie tylko zapewnienie szybkiego złagodzenia objawów klinicznych, ale także wygojenie błony śluzowej (poprawa endoskopowego obrazu jelita), ponieważ wiąże się to z poprawą długoterminowych wyników.

Analiza kliniczna opiera się głównie na dwóch przeglądach systematycznych z metaanalizami sieciowymi porównujących pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych i małych cząsteczkowych u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG (Lasa 2021 i Li 2022). Badanie Lasa 2021 zostało ocenione przez Wnioskodawcę narzędziem AMSTAR II jako badanie o wysokiej jakości metodologicznej. Badanie Li 2022 zostało ocenione przez analityków Agencji narzędziem AMSTAR II jako badanie o niskiej jakości metodologicznej (końcowa ocena jakości metodologicznej przeglądu systematycznego krytycznie niska). W AKL Wnioskodawcy opisano także: badanie rejestracyjne FIL o akronimie SELECTION, 2 abstrakty konferencyjne Lu 2021 z wynikami porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej FIL względem wybranych komparatorów, abstrakt konferencyjny Panaccione 2022 zawierający wyniki metaanalizy sieciowej efektów klinicznych stosowania leków ukierunkowanych molekularnie (w tym FIL), abstrakty konferencyjne Lu 2021 i Lu 2022 zawierające wyniki pośredniego porównania FIL z odpowiednio: WED oraz TOF (z wykorzystaniem wspólnego komparatora placebo) oraz 2 nieopublikowane opracowania wtórne Wnioskodawcy będące metaanalizami sieciowymi (zawierającymi pośrednie porównanie FIL z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów chorych na WZJG, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia biologicznego oraz u pacjentów poddanych wcześniej terapii za pomocą leków biologicznych).

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Lasa 2021 odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,12 [95% CI: 1,34; 3,35]; p=0,001) dla remisji klinicznej oraz w przypadku poprawy endoskopowej FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,30; 6,12]; p=0,009) w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna). Ponadto wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,56 [95% CI: 0,32; 0,97]) dla remisji klinicznej w tożsamej populacji. Odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=4,68 [95% CI: 2,34; 9,33]; p=0,0001) dla utrzymania remisji klinicznej oraz istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,13; 7,03]; p=0,03) dla utrzymania poprawy endoskopowej. Uzyskane wyniki dla utrzymującej się remisji wolnej od GKS w badaniach z randomizacją wskazują również na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=5,47 [95% CI: 1,55; 19,22]; p=0,008). W przypadku analizy wykonanej w podgrupach odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36]) dla remisji klinicznej oraz istotną statystycznie wyższość FIL (200 mg) vs PLC (OR=3,68 [95% CI: 1,39; 9,72]) dla poprawy endoskopowej w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego. Ponadto w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,52 [95% CI: 0,28; 0,98]). W populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym odnotowano wyłącznie istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,93 [95% CI: 1,18; 7,22]) dla remisji klinicznej. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem FIL (200 mg), a pozostałymi komparatorami.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Li 2022 odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,52 [95% CI: 0,34; 0,76]) dla remisji klinicznej oraz istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,36 [95% CI: 0,16; 0,73]) dla poprawy endoskopowej. Ponadto wyniki wskazują również na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,70]) dla wygojenia błony śluzowej jelita. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem FIL (200 mg), a TOF (10 mg).

W analizowanych przeglądach systematycznych z metaanalizami sieciowymi nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dot. bezpieczeństwa stosowania FIL (200 mg) w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG. W pracy Lasa 2021 nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) pomiędzy FIL vs PLC (OR=0,84 [95% CI: 0,64; 1,09]) i względem pozostałych komparatorów oraz nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla ciężkich zdarzeń niepożądanych w tożsamej populacji pomiędzy FIL vs PLC (OR=1,00 [95% CI: 0,53; 1,87]) i względem pozostałych komparatorów. W pracy Li 2022 nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,05 [95% CI: 0,92; 1,19]) i względem pozostałych komparatorów oraz nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla wycofania z powodu zdarzeń

niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,10 [95% CI: 0,56; 2,08]) oraz względem pozostałych komparatorów.

Podsumowując, na podstawie włączonych przeglądów systematycznych (Lasa 2021 i Li 2022), w ramach których przeprowadzono porównania pośrednie, można wskazać, iż FIL cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo względem przyjętych komparatorów (jedynie w przypadku porównania z IFX odnotowano istotne statystycznie różnice wskazujące na przewagę IFX dla punktu końcowego: indukcja remisji klinicznej). Należy mieć na uwadze, że brak jest badań bezpośrednio porównujących FIL z wybranymi komparatorami, a poszczególne badania pierwotne włączone do przeglądów systematycznych cechuje heterogeniczność, stąd istnieje niepewność co do rzeczywistej relatywnej efektywności klinicznej FIL vs IFX, TOF, UST i WED w leczeniu pacjentów z WZJG.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania filgotynibu (Jyseleca) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZGJ) (ICD-10: K51).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizy kosztów-konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii wnioskowanym lekiem Jyseleca (FIL) uznano leki stosowane w ramach programu lekowego B.55, tj.:

- aktualnie refundowany inhibitor JAK - tofacytynib (TOF);

oraz dostępne leki biologiczne w ramach programu lekowego B.55:

- infliksymab (IFX);
- ustekinumab (UST);
- wedolizumab (WED).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz świadczeniobiorców (perspektywa wspólna).

W analizach przedstawiono wyniki bez podziału na perspektywy, wskazując na tożsame wyniki obu perspektyw.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy kosztów ustalono na poziomie 5 lat (okres, w którym manifestować się będą różnice w koszcie między interwencjami i w którym większość pacjentów zakończy leczenie daną substancją czynną w programie, oceniając na podstawie wyników zdrowotnych etapu indukcji i ryzyka utraty odpowiedzi obserwowanych w warunkach polskich). W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w okresie od długości etapu indukcji do 10 lat.

Dyskontowanie

Przyjęte roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5% oraz roczną stopę dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Model

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model zawiera elementy stworzone w Visual Basic for Applications; VBA).

W wyniku modelowania dokonano oceny odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w programie lekowym, momentu podawania analizowanych leków i zużycia zasobów medycznych wpływających na koszty różniące porównywane schematy leczenia.

W modelu założono realizację kolejnych etapów leczenia:

- indukcja odpowiedzi na leczenie,
- podtrzymanie odpowiedzi na leczenie,

z zaprzestaniem leczenia u pacjentów:

- nieodpowiadających na leczenie po etapie indukcji,
- pacjentów tracących odpowiedź na etapie podtrzymania oraz
- pacjentów zmarłych na każdym etapie leczenia.

Zgodnie z powyższym, w modelu uwzględniono stosowanie FIL oraz innych leków z programu B.55. przez cały etap indukcji bez względu na efekty. Z uwagi na zapisy istniejącego programu lekowego B.55. oraz proponowanego programu lekowego umożliwiające kontynuację leczenia w programie tylko pacjentom z odpowiedzią kliniczną, kontynuacja leczenia na etapie podtrzymania umożliwiona została w modelu wyłącznie pacjentom z wyindukowaną odpowiedzią na leczenie.

Odpowiedź na leczenie

Definicję odpowiedzi klinicznej w ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono wykorzystując dostępne dane dotyczące odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w programie B.55. w warunkach praktyki klinicznej z Polski (badanie Pękala i Filip 2021) określając przy tym prawdopodobieństwo indukcji odpowiedzi i utraty odpowiedzi na etapie podtrzymania, odpowiednio: 81,8% pod koniec etapu indukcji oraz 1,2% jako tygodniowe ryzyko utraty odpowiedzi na etapie podtrzymującym. W opracowaniu Wnioskodawcy wszystkim interwencjom przypisano takie same odsetki prawdopodobieństwa odpowiedzi na kolejnych etapach leczenia.

Długość etapu indukcji

W sytuacji przejścia pacjentów na etap podtrzymania odpowiedzi na leczenie w modelu wzięto pod uwagę, że porównywane interwencje różnią się długością etapu indukcji odpowiedzi, czyli etapu podczas którego leczenie kontynuować mogą wszyscy pacjenci niezależnie od uzyskanych efektów klinicznych. Różnica w długości etapu indukcji odpowiedzi obserwowana w praktyce mieści się od 8 tygodni (tofacytynib, ustekinumab) do 14 tygodni (wedolizumab, infliksymab – przed pierwszą dawką leku na etapie podtrzymania). Mając na uwadze charakter modelu analitycznego założono, że utrata odpowiedzi może nastąpić dopiero od momentu zakończenia najdłuższego etapu indukcji odpowiedzi (14 tygodni). Tym samym uwzględnienie takiej samej długości etapu indukcji dla wszystkich leków zapewnia możliwość kontynuacji leczenia u takiego samego odsetka pacjentów na etapie podtrzymania odpowiedzi.

Należy przy tym podkreślić, że w analizie podstawowej i we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy koszt 12-tygodniowego stosowania wnioskowanej technologii u wszystkich (100%) pacjentów z brakiem odpowiedzi w 10. tygodniu leczenia. Dodatkowy etap indukcji odpowiedzi wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię może przełożyć się w praktyce klinicznej na dodatkowe odpowiedzi na leczenie. Uwzględnienie dodatkowych pacjentów uzyskujących odpowiedź po 10. tygodniu leczenia filgotynibem wiązałoby się z przyjęciem wyższej skuteczności wnioskowanej technologii od komparatorów. Z braku porównawczych danych klinicznych dla leczenia indukcyjnego przekraczającego okres 10 tygodni odstąpiono od analizy zakładającej dodatkowe odpowiedzi wśród chorych leczonych filgotynibem względem komparatorów.

Kontynuacja leczenia

Przy oszacowywaniu odsetka pacjentów kontynuujących leczenie (pacjenci z odpowiedzią na leczenie, w tym również pacjenci z remisją kliniczną) w programie lekowym z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych tygodniach, w analizie uwzględniono również średnie ryzyko zgonu na podstawie zależnego od wieku i płci średniego ryzyka zgonu w populacji ogólnej Polski. Wykorzystano w tym celu tablice trwania życia z 2020 roku. Tym samym przyjęto, że pacjentów odpowiadających na leczenie i kontynuujących stosowanie porównywanych opcji terapeutycznych nie cechuje podwyższone ryzyko zgonu względem osób z populacji generalnej Polski. Przyjęto takie same ryzyko zgonu, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne oraz prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi dla wszystkich porównywanych interwencji.

Ze względu na niskie ryzyko zdarzeń niepożądanych wiążących się z dyskontynuacją leczenia w analizie pominięto ten aspekt.

Intensyfikacja leczenia

W trakcie przygotowania modelu zwrócono także uwagę na fakt, iż filgotynib cechuje się mniej intensywnym etapem indukcji odpowiedzi w odniesieniu do pozostałych leków. Stopień ekspozycji na filgotynib i konsumpcja dzienna filgotynibu na etapie indukcji jest taka sama jak na etapie podtrzymania. Natomiast stosowanie

pozostałych leków cechuje się wyższym stopniem ekspozycji i zużyciem tych leków na etapie indukcji (większa częstotliwość dawkowania i/lub wyższa dawka dzienna) niż w na etapie podtrzymania. Tym samym zdecydowano się na przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem obydwu etapów leczenia w programie B.55.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W opracowaniu w punkcie początkowym analizy uwzględniono:

- pacjentów pierwszorazowych (tj. pacjentów włączanych do programu B.55., rozpoczynających I linię leczenia celowanego) oraz
- pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem innych leków w programie B.55.

Mając na uwadze, iż uwzględniona technika analityczna nie zależy istotnie od charakterystyk wyjściowych pacjentów, w ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji wpływające na zużycie zasobów medycznych, tj. masę ciała do oceny zużycia infliksymabu (indukcja i podtrzymanie) i ustekinumabu (tylko indukcja) oraz wiek i odsetek mężczyzn przy ocenie ryzyka zgonu pacjentów z analizowanej populacji.

Tabela 21. Parametry kliniczne wykorzystane w AE Wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
Mediana wieku	35 lat	Charakterystyka pacjentów z WZJG z badania Cichoż-Lach 2021 (POLONEZ)
Odsetek mężczyzn	51 %	
Mediana masy ciała	67,5 kg	

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego, w którym nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z tofacytynibem, ustekinumabem, wedolizumabem lub infliksymabem. W ramach przeglądu zidentyfikowano pośrednie dowody naukowe pochodzące z opracowań wtórnych, w tym opublikowana metaanaliza sieciowa Lasa 2021 oraz nieopublikowane metaanalizy sieciowe Wnioskodawcy.

Z uwagi na przewagę metodologiczną w analizie wykorzystano wyniki skuteczności klinicznej metaanalizy sieciowej Wnioskodawcy, które przedstawiono dla 3 wariantów populacji docelowej – w populacji ogółem, a także w podziale na 2 subpopulacje – chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego i chorych po uprzednim leczeniu biologicznym (w wariacie tym nie uwzględniono infliksymabu). Powyższe grupy pacjentów zgodnie z aktualną wiedzą cechują się odmiennymi odpowiedziami na leczenie celowane.

Pomimo różnic metodologicznych wnioski ze wszystkich meta-analiz sieciowych były podobne:

- filgotynib wiązał się z podobnymi efektami klinicznymi etapu indukcji odpowiedzi jak wszystkie leki z programu B.55. z wyjątkiem infliksymabu (dotyczy wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie);
- filgotynib wiązał się z podobnymi efektami klinicznymi etapu podtrzymania odpowiedzi jak wszystkie leki z programu B.55.

Analizując wyniki zdrowotne na podstawie metaanalizy Wnioskodawcy (odpowieź na leczenie lub remisja kliniczna) dla filgotynibu i infliksymabu, dostarczają one sprzecznych wniosków. Wykazano, że infliksymab jest lepszy od filgotynibu na etapie indukcji, natomiast filgotynib jest lepszy od infliksymabu na etapie podtrzymania leczenia w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej, wyniki zdrowotne dla pozostałych interwencji uwzględnione w ocenie ekonomicznej dostępne są w rozdziale 4.1. tab. 9. analizy AE Wnioskodawcy.

Tabela 22. Wyniki zdrowotne ocenione na podstawie meta-analiz sieciowych Wnioskodawcy, FIL vs IFX

Parametr	Filgotynib			Inflixymab			
	Średnia	95% LCrl	95% UCrl	Średnia	95% LCrl	95% UCrl	
Populacja chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego (pierwszorazowi w programie B.55)							
Odpowiedź	po etapie indukcji	46,8%	37,3%	56,4%	60,5%	54,2%	66,2%
	na etapie podtrzymania	64,3%	37,9%	84,6%	54,5%	28,6%	79,7%
	w 12. miesiącu leczenia	30%	14%	48%	33%	16%	53%
Remisja	po etapie indukcji	14,3%	9,5%	20,6%	23,5%	18,8%	28,9%
	na etapie podtrzymania	44,0%	20,7%	68,8%	34,3%	13,8%	62,1%
	w 12. miesiącu leczenia	6%	2%	14%	8%	3%	18%

Skróty: LCrl – dolna granica przedziału ufności; UCrl – górna granica przedziału ufności

W AE Wnioskodawcy stwierdzono, że różnice między inflixymabem i filgotynibem wykazane w metaanalizie sieciowej Wnioskodawcy nie będą obserwowane w praktyce klinicznej, ze względu na wysoki stopień pokrywania się przedziałów wiarygodności tych danych oraz niwelowanie potencjalnie niższego prawdopodobieństwa indukcji odpowiedzi po stronie filgotynibu przez wyższe prawdopodobieństwo utrzymania tej odpowiedzi.

Mając na uwadze wysoką heterogenność charakterystyk uczestników badań, projektów badań uwzględnionych w meta-analizach sieciowych oraz przeciwstawne wnioski dla porównania z inflixymabem w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną wszystkich porównywanych interwencji. Pominięto również potencjalnie bardziej korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z uwagi na brak danych pozwalających ilościowo określić jej przewagę nad lekami z programu B.55 i tym samym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (porównano wyłącznie koszty stosowania ocenianych interwencji).

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na technikę analityczną (CMA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty wnioskowanej technologii i innych technologii lekowych (odmienne w okresie indukcji i w okresie podtrzymywania);
- koszty świadczeń szpitalnych związanych z wydaniem lub podaniem porównywanych leków.

Powyższe kategorie kosztu różniącego związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowano na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Pozostałe koszty określono jako nieróżniące i nie uwzględniono ich w przeprowadzonej analizie.

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednio dane wejściowe modelowania.

Koszty leków

W poniższej tabeli przedstawiono ceny za opakowanie leku Jyseleca

Tabela 23. Zestawienie cen technologii wnioskowanej (AE Wnioskodawcy)

Opakowanie	Cena zbytu netto (CZN) [PLN]	Urzędowa cena zbytu (UCZ) [PLN]	Cena hurtowa brutto (CHB) [PLN]
30 tabletek, 200 mg filgotynibu			

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w ChPL Jyseleca oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej uwzględniono stosowanie filgotynibu w dawce 1 tabletki na dzień (200 mg) niezależnie od etapu leczenia (indukcja oraz podtrzymanie).

Koszty komparatorów określono biorąc pod uwagę

szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie kosztu komparatorów uwzględnionych w analizie (AE Wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło danych
Infliksymab, fiol. 100 mg	277,59	Dane NFZ: • Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r.; • Okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r.; • Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022
Tofacytynib, tabl. 10 mg	70,93	
Tofacytynib, tabl. 5 mg	35,46	
Ustekinumab, fiol. 130 mg	4 259,82	
Ustekinumab, amp.-strz. 90 mg	2 949,11	
Wedolizumab, fiol. 300 mg	4 476,84	

Dawkowanie komparatorów określono na podstawie zalecanego schematu dawkowania oraz opisu kryteriów realizacji programu lekowego B.55, uwzględniając wyższy stopień ekspozycji i zużycia tych leków na etapie indukcji.

Szczegółowy opis dotyczący dawkowania porównywanych technologii zawarto w rozdziale 2.2. tab. 1. analizy AE Wnioskodawcy.

Koszt podania leków

W ramach analizy przyjęto zróżnicowane podejście do kosztów podania/wydawania leków:

- w przypadku leków stosowanych doustnie (FIL, TOF): zerowy koszt podania (leki wydawane są pacjentom z analizowanej populacji w ramach rutynowych pobytów w szpitalu związanych z realizacją programu lekowego i/lub konsultacji z lekarzem prowadzącym terapię). Niemniej jednak realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego w opracowaniu przyjęto jedną poradę ambulatoryjną, 108,16 PLN na miesiąc w celu wydania pacjentom opakowania wnioskowanej technologii;
- w przypadku leków podawanych podskórnie (UST w fazie podtrzymującej): porada ambulatoryjna, 108,16 PLN;
- w przypadku leków podawanych dożylnie (IFX, UST w fazie indukcji oraz WED): jednodniowa hospitalizacja, 486,72 PLN.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględniono wyłącznie w celu identyfikacji technologii lekowej o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. Average Cost-Utility Ratio, ACUR) celem oszacowania cen

progowych. Dane zaczerpnięto z badania Kawalec i Stawowczyk 2018, w którym przedstawiono informację na temat zależnej od stopnia aktywności wagi użyteczności chorych na WZJG z Polski:

- przyjęto, że w okresie indukcji leczenia oraz wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie waga użyteczności będzie na poziomie 0,646 (waga raportowana dla pacjentów z aktywną chorobą);
- wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie przyjęto wagę użyteczności na poziomie 0,898 (waga raportowana dla pacjentów z chorobą w remisji).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania produktu leczniczego Jyseleca w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego względem leków z programu B.55. oraz wyniki inkrementalne w porównaniu z komparatorami dla populacji ogółem. Poniżej zaprezentowano wartości [redacted]. Pełne wyniki analizy przedstawiono w rozdziale 4. AE Wnioskodawcy.

Tabela 25. Zestawienie kosztów terapii oraz wyników inkrementalnych w horyzoncie analizy (AE Wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	FIL	TOF	UST	WED	IFX
Koszt leków [redacted] [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków [redacted] [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowity koszt różniący [redacted] [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny FIL [redacted] [PLN]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ACUR [redacted] [PLN/QALY]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]	[redacted] / [redacted]

*przyjęto wartość użyteczności na stałym poziomie, w zależności od etapu leczenia i odpowiedzi na leczenie
Skróty: ACUR – Średni współczynnik kosztów-użyteczności (ang. Average Cost-Utility Ratio); IFX – infliksymab; FIL – filgotynib; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years); [redacted] Scheme); TOF – tofacytynib; UST – ustekinumab; WED – wedolizumab

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawcy, [redacted] stosowanie filgotynibu w miejsce komparatorów w horyzoncie 5 lat jest [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość filgotynibu względem porównywanych komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jyseleca, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [redacted] (za opak. 30 tabletek). Powyższa cena progowa została oszacowana przez Analityków Agencji na podstawie wyznaczonej progowej ceny zbytu netto w AE Wnioskodawcy (rozdział 4.1. tab. 10) równej [redacted] z uwzględnieniem stawki VAT (8%) mogącej przedstawiać progową urzędową cenę zbytu.

Zaproponowana przez Wnioskodawcę CZN [redacted], przekształcona przez Analityków Agencji w UCZ równą [redacted] niż przedstawiona wyżej urzędowa cena zbytu.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę kierunkową, w której testowano alternatywne wartości parametrów (w tym wartości skrajnych) oraz analizę scenariuszową, w której testowano alternatywne założenia modelu.

Tabela 26. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Nr	Opis scenariusza		Źródło
DSA 00	Analiza podstawowa		
DSA 00	Masa ciała: 95% CI [mediana]	Dolna granica: 64,31	Badanie Cichoż-Lach 2021 (POLONEZ)
DSA 01		Górna granica: 70,69	
DSA 02	Wiek: IQR [mediana]	Dolna granica: 26	
DSA 03		Górna granica: 43	
DSA 04	% mężczyzn: 95% CI	Dolna granica: 41,3	
DSA 05		Górna granica: 60,7	
DSA 06	Uwzględnienie ryzyka zgonu		Założenie Wnioskodawcy
DSA 07	Pominięcie ryzyka zgonu		
DSA 08	Horyzont czasowy analizy - tylko etap indukcji		
DSA 09	Horyzont czasowy: od 1 do 10 lat z rocznym interwałem	Alter: 1 rok	
DSA 11		Alter: 2 lata	
DSA 12		Alter: 3 lata	
DSA 13		Alter: 4 lata	
DSA 14		Alter: 5 lat	
DSA 15		Alter: 6 lat	
DSA 16		Alter: 7 lat	
DSA 17		Alter: 8 lat	
DSA 18		Alter: 9 lat	
DSA 19		Alter: 10 lat	
DSA 20	Koszt leków refundowanych ██████████: oficjalny		<p>Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopad 2022 r.</p> <p>Dane NFZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r.; Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.; Komunikat NFZ o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021
DSA 21	Koszt podawania leków doustnych [PLN]	Alter.: 0	Założenie Wnioskodawcy
DSA 22		Alter.: 486,72	
DSA 23	Koszt podawania leków podskórnych [PLN]	Alter.: 0	
DSA 24		Alter.: 486,72	
DSA 25	Koszt podawania leków dożylnych [PLN]	Alter.: 108,16	
DSA 26		Alter.: 486,72	
DSA 27	Uwzględnienie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów		
DSA 28	Taka sama długość etapu indukcji dla wszystkich leków.	Alter: 8 tygodni	Charakterystyki produktów leczniczych z programu B.55
DSA 29		Alter: 14 tygodni	
DSA 31	% odpowiedzi na indukcję: 95% CI	Dolna granica: 67,2	Badanie Pękala i Filip 2021 (dane dostępne dla infliksymabu, przyjęto takie same odsetki dla pozostałych interwencji na podstawie założeń Wnioskodawcy)
DSA 32		Górna granica: 92,8	
DSA 33	Tygodniowe ryzyko utraty odpowiedzi: 95% CI	Dolna granica: 0,6	
DSA 34		Górna granica: 2,1	

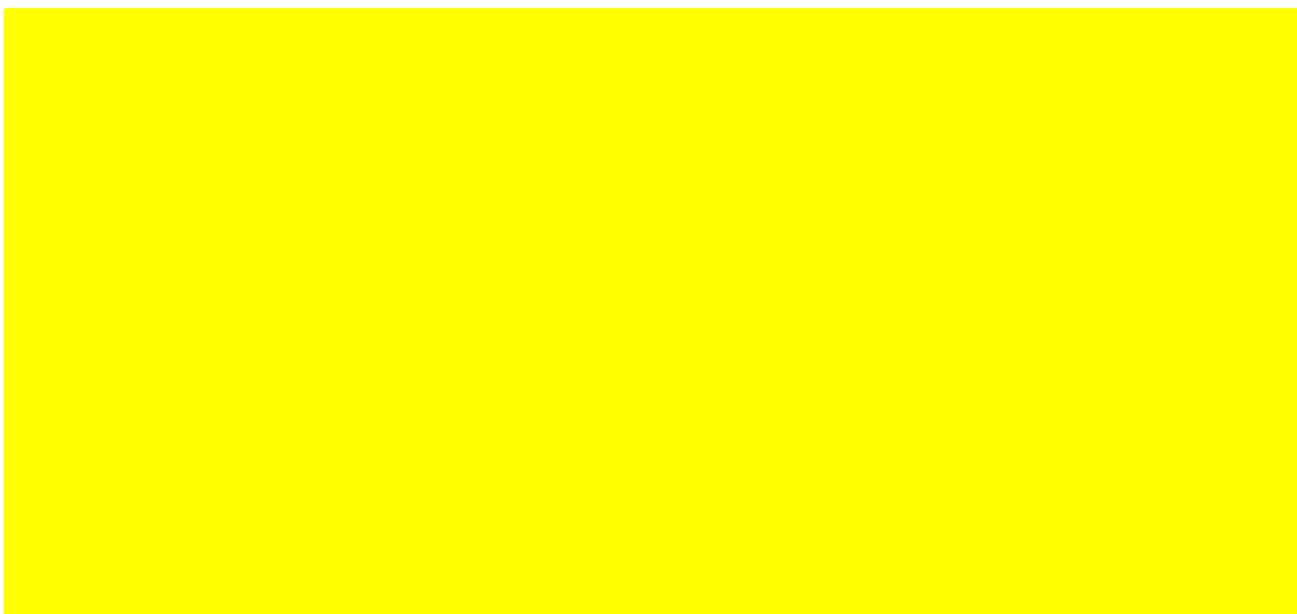
Nr	Opis scenariusza		Źródło
DSA 35	Roczna stopa dyskontowa: 0% - 10%	Alter: 0%	Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, Rozporządzenie MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie wymagań minimalnych
DSA 36		Alter: 10%	
DSA 37	Ustekinumab: częstotliwość podawania, faza podtrzymująca	Alter: co 8 tygodni	Charakterystyki produktów leczniczych z programu B.55
DSA 38		Alter: co 16 tygodni	
DSA 39	Wedolizumab: częstotliwość podawania, faza podtrzymująca	Alter: co 4 tygodnie	
DSA 40		Alter: co 12 tygodni	
DSA 41	Inflixymab: częstotliwość podawania, faza podtrzymująca	Alter: co 4 tygodnie	
DSA 42		Alter: co 12 tygodni	
DSA 43	Infl ksymbab: dawka 5 - 10 mg/kg m.c.	Alter: 5 mg/kg m.c.	
DSA 44		Alter: 10 mg/kg m.c.	
DSA 45	Pełne fiołki infliksymbabu		Aktualna praktyka kliniczna wykorzystania leku, oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara
DSA 46	Pominięcie niewykorzystanej części fiołek infl ksymbabu: uwzględniono tylko część fiołki wynajająca z dawkowania infl ksymbabu (tj. 5 mg na kg masy ciała)		Założenie Wnioskodawcy
DSA 47	Intensyfikacja dawkowania refundowanych leków w przypadku 26,8% podań leku		Badanie Pękala i Filip 2021

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała w większości scenariuszy stabilność wniosków z analizy podstawowej z perspektywy NFZ (wyniki analizy w perspektywie NFZ oraz wspólnej są zbieżne).

Największe różnice w zakresie inkrementalnego kosztu terapii [redacted] stwierdzono w przypadku:

- vs tofacytynib: założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted] ryzyka utraty odpowiedzi, uwzględnienia intensyfikacji schematu dawkowania tofacytynibu u części pacjentów, horyzontu czasowego analizy [redacted]
- vs ustekinumab: założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted] kosztu podawania leków doustnych, długości etapu indukcji, ryzyka utraty odpowiedzi, częstotliwość podawania ustekinumabu w leczeniu podtrzymującym, horyzontu czasowego analizy [redacted]
- vs wedolizumab: częstotliwości podawania wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym [redacted] horyzontu czasowego analizy, kosztu podawania leków doustnych, kosztu podawania leków dożylnych, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, długości etapu indukcji, ryzyka utraty odpowiedzi, uwzględnienia intensyfikacji schematu dawkowania wedolizumabu u części pacjentów;
- vs infliksymbab: założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted] ryzyka utraty odpowiedzi, częstotliwości podawania infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym, horyzontu czasowego analizy [redacted]

Poniżej przedstawiono diagramy tornado dla kosztu inkrementalnego w wyniku porównań filgotynibu z każdym komparatorem osobno. Przedstawione diagramy tornado ograniczono [redacted]





Należy podkreślić, że scenariusz analizy wrażliwości zakładający kontynuację leczenia u wszystkich pacjentów (tj. pomijający przede wszystkim pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na leczenie i pacjentów tracących tą odpowiedź), który generuje znaczny wzrost kosztów w przypadku porównań ocenianej technologii medycznej z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi, pomija istotny aspekt związany ze stosowaniem wnioskowanej technologii, tj. mniej intensywny etap indukcji w odniesieniu do pozostałych leków. Stopień ekspozycji na filgotynib i konsumpcja dzienna filgotynibu na etapie indukcji jest taka sama jak na etapie podtrzymania. Natomiast stosowanie pozostałych leków cechuje się wyższym stopniem ekspozycji i zużyciem tych leków na etapie indukcji niż w na etapie podtrzymania. Co więcej scenariusz ten nie odzwierciedla praktyki klinicznej – w programie B.55. nie jest dozwolone stosowanie leków poza okres indukcji w przypadku braku odpowiedzi na leczenie.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Jyseleca (filgotynib) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dla porównania technologii wykorzystano metaanalizę sieciową dostarczoną przez Wnioskodawcę.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów, w tym przede wszystkim braku zadawalającej odpowiedzi na leczenie lub utraty tej odpowiedzi. Przyjęto prawidłowy horyzont w kontekście przeprowadzonej CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu wartości użyteczności. Przyjęte wartości nie mają wpływu na wyniki analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania filgotynibu (Jyseleca) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZGJ) (ICD-10: K51).

W kontekście porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano dostępność danych klinicznych dla porównania wnioskowanej technologii z innymi interwencjami dostępnymi w programie B.55. w Polsce. Analizę przeprowadzono przy dostępności pośrednich dowodów naukowych dla poszczególnych porównań, które cechują się szeregiem ograniczeń.

Co więcej, nie odnaleziono danych świadczących o skuteczności klinicznej niektórych z uwzględnionych interwencji wśród chorych po niepowodzeniu jakiegokolwiek leczenia z programu B.55. Brak tych danych jednoznacznie świadczy, że refundacja niektórych technologii lekowych w obrębie programu B.55. odbywała się bez dowodów naukowych dotyczących wszystkich chorych, u których możliwe jest stosowanie tych leków w programie B.55. W przeciwieństwie do tych leków, wnioskowana technologia posiada dowody naukowe potwierdzające jej skuteczność również wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Komentarz Analityków Agencji:

Przedstawiona w ramach analiz Wnioskodawcy metaanaliza dostarczona przez podmiot odpowiedzialny charakteryzuje się wysoką heterogenicznością projektów badań i ich wyników oraz charakterystyk populacji biorącej udział w badaniach. Część porównań przedstawionych w dokumencie wykazuje na istotne statystycznie różnice między filgotynibem a komparatorami (wykazano niższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie lub remisji klinicznej w przypadku stosowania filgotynibu względem infliksymabu, infliksymab lepszy od filgotynibu na etapie indukcji wśród pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie, filgotynib lepszy od infliksymabu na etapie podtrzymania leczenia). Biorąc pod uwagę powyższe, zastosowanie techniki analizy minimalizacji kosztów może budzić wątpliwości. Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z wykonanym porównaniem pośrednim, jednakże w zakresie porównania technologii Wnioskodawca wykorzystał najlepsze dostępne dane.

- Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz informacje na temat długości stosowania leków w programie B.55. w Polsce (zidentyfikowano tylko jednośrodkowe badanie dotyczące warunków polskich, które zostało przeprowadzone w okresie stosowania leków w programie B.55. tylko przez 12 miesięcy). Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

Wybór komparatorów

Wybór IFX, TOF, UST i WED jako komparatora uznano za zasadny. Komparatorem szczególnej uwagi ze względu na taki sam mechanizm działania i taką samą drogę podania jak wnioskowana technologia medyczna jest w analizie tofacytynib.

Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie produktów leczniczych. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dokładne informacje na temat dawkowania analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Struktura modelu zakłada brak możliwości przechodzenia pacjentów z jednej terapii na inną dostępną w programie lekowym B.55. Obserwowana w praktyce klinicznej sekwencyjność leczenia z zastosowaniem wielu linii terapii (zgodnie z zapisami UPL odpuszcza się zamianę leków w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej) może stanowić ograniczenie wnioskowania dotyczące ocenianej technologii medycznej w horyzoncie analizy.
- W nawiązaniu do powyższego ograniczenia należy dodać, iż w modelu nie założono możliwości uwzględnienia pacjentów, którzy po niepowodzeniu leczenia wracają ponownie do terapii indukującej tym samym lekiem. Należy przy tym podkreślić, że kryteria kwalifikacji do leczenia w programie nie odnoszą się wprost do opisanego wyżej praktyki klinicznej. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym

byłoby uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości możliwości włączenia puli pacjentów do ponownego leczenia tym samym lekiem, by ocenić jej wpływ na wielkość ponoszonych kosztów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł.

Koszty

Dane dotyczące kosztu stosowania technologii będących komparatorami przyjęto na podstawie danych NFZ. W trakcie weryfikacji podanych przez Wnioskodawcę danych wejściowych z informacjami pozyskanymi z bazy rozliczeniowej SWIAD znaczne rozbieżności w zakresie kosztu stosowania refundowanych komparatorów stwierdzono jedynie w przypadku ustekinumabu stosowanego w ampułko-strzykawce do podawania podskórnego, należy jednak podkreślić, że uwzględnienie alternatywnego kosztu ustekinumabu w analizie progowej Wnioskodawcy nie powoduje zmiany komparatora o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektów i tym samym zmiany progowej urzędowej ceny zbytu produktu Jyseleca.

Użyteczności

Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął wartości użyteczności, dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu na podstawie badania Kawalec i Stawowczyk 2018. Należy zaznaczyć, że wysokość wagi użyteczności nie ma żadnego wpływu na wyniki i wnioski analizy ekonomicznej ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów; zbliżone efekty kliniczne wszystkich technologii).

Analiza wrażliwości

Z oszacowań analizy wrażliwości (z perspektywy NFZ [redacted]) wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej ma:

- vs tofacytynib: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted]
- vs ustekinumab: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted]
- vs wedolizumab: częstotliwość podawania wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym [redacted]
- vs infliksymab: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że testowane w analizie wrażliwości założenia [redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

W ramach oceny zgodność wyników niniejszej analizy z wynikami opublikowanych analiz, autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego. W wyniku przeszukania nie zidentyfikowano analogicznych opracowań ekonomicznych. Tym samym nie porównano wyników niniejszej analizy z wynikami analiz opublikowanych.

Jedynie Irlandzka Agencja HTA oceniła wstępnie wniosek dla filgotynibu w WZJG i sprecyzowała, że pełna ocena nie jest wymagana tylko porównanie kosztów leczenia, zgodnie z aktami prawnymi obowiązującymi w Republice

Irlandii (<https://www.ncpe.ie/drugs/filgotinib-jyseleca-hta-id21048/>) – ta opinia potwierdza wykorzystanie analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej niniejszego opracowania.

Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W rozdziale 5.2.2. „Wyniki analizy progowej” analitycy Agencji dokonali obliczeń progowej urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jyseleca na podstawie wyznaczonej progowej ceny zbytu netto w AE Wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania filgotynibu (Jyseleca) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZGJ) (ICD-10: K51)”.

W kontekście porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z wykonanym porównaniem pośrednim (wysoka heterogeniczność włączonych badań). Jednakże w zakresie porównania tych dwóch technologii Wnioskodawca wykorzystał najlepsze dostępne dane.

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawcy, [redacted] stosowanie filgotynibu w miejsce komparatorów w horyzoncie 5 lat jest [redacted]

Zaproponowana przez Wnioskodawcę [redacted], dla porównania z refundowaną technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [redacted].

Z oszacowań analizy wrażliwości ([redacted]) wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej ma:

- vs tofacetynyb: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted]
- vs ustekinumab: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted]
- vs wedolizumab: częstotliwość podawania wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym [redacted]
- vs infliksymab: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że testowane w analizie wrażliwości założenia [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), odpowiadającej perspektywie wspólnej (brak dopłat pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (założenie realizacji proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii od stycznia 2023 do grudnia 2024).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Jyseleca ze środków publicznych w ramach odrębnej grupy limitowej we wnioskowanym programie lekowym leczenia dorosłych chorych z WZJG. Wniosek dotyczy rozszerzenia dostępu do nowej terapii w leczeniu pacjentów z WZJG.

Populacja

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Jyseleca dotyczącym leczenia dorosłych chorych na WZJG (dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postaci wrzodzącego 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). Szczegółowe wskazania refundacyjne definiują kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Jyseleca nie jest refundowany ze środków publicznych w populacji docelowej, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Jyseleca będzie finansowana ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

W opracowaniu przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji. W punkcie początkowym analizy uwzględniono zarówno pacjentów pierwszorazowo leczonych w ramach programu jak i pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem innych leków w programie B.55.

Uwzględniono stosowanie interwencji przez cały etap indukcji bez względu na jej efekty; kontynuacja leczenia na etapie podtrzymywania odpowiedzi umożliwiona została wyłącznie pacjentom z wyindukowaną odpowiedzią na leczenie.

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym w rozważanym wskazaniu refundowane są: tofacytynib, wedolizumab, ustekinumab i infliksymab w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

W scenariuszu nowym w analizie podstawowej założono wprowadzenie FIL do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu WZJG, co spowoduje zmiany w udziałach innych leków finansowanych w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny i maksymalny – różniące się oszacowaną wielkością populacji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano dodatkowe warianty.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Podstawowe charakterystyki populacji docelowej, tj. masę ciała do oceny zużycia infliksymabu (indukcja i podtrzymanie) i ustekinumabu (tylko indukacja) oraz wiek i odsetek mężczyzn przy ocenie ryzyka zgonu pacjentów z analizowanej populacji, określono na podstawie badania POLONEZ przedstawionego w pracy Cichoż-Lach 2021, w której zaprezentowano charakterystykę pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych wedolizumabem (wyniki polskiego wieloośrodkowego, prospektywnego, obserwacyjnego badania praktyki rzeczywistej).

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie odnalezionych źródeł danych: epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz danych refundacyjnych dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia, przy uwzględnieniu:



Dane NFZ nt. liczby pacjentów leczonych w PL B.55. dotyczą okresu, w którym pacjenci mogli być leczeni w programie B.55. przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy. Od stycznia 2022 roku, w programie możliwe jest jednak stosowanie analizowanych leków bez ograniczeń czasowych. Autorzy analiz zastosowali modyfikację prognoz z uwzględnieniem zniesienia ograniczenia czasowego leczenia od początku 2022 roku poprzez przyjęcie kontynuacji leczenia pacjentów w programie poza 12 miesięczny okres.

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Odsetek wykorzystania poszczególnych leków: ustekinumabu, wedolizumabu, infliksymabu i tofacytynibu w scenariuszu istniejącym określono na podstawie ekstrapolacji dostępnych danych na temat wykorzystania tych leków w programie B.55. w latach 2020 – 2021 (przyjęto liniowy wzrost wykorzystania tofacytynibu oraz dopełnienie udziałów do 1 przez infliksymab i wedolizumab zgodnie z ich udziałem w 2021 roku) oraz wyników analizy wpływu na budżet refundacji ustekinumabu (uwzględniono liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie ustekinumabem i odniesiono ją do liczebności populacji pacjentów, u których możliwe byłoby jego zastosowania, zgodnie z wyliczeniami w niniejszym opracowaniu). Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przyjęte wykorzystanie leków w scenariuszu istniejącym w ramach PL B.55.

Lek	Rok 1	Rok 2
Infliksymab	29,7 %	26,5 %
Wedolizumab	35,5 %	31,6 %
Tofacytynib	21,9 %	28,2 %
Ustekinumab	12,9 %	13,7 %

Wielkość populacji chorych, u których technologia wnioskowana zostanie zastosowana określono przy założeniu, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii nie spowoduje istotnego napływu nowych pacjentów do programu, zakładając stopniowy wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.55.

W ramach analizy podstawowej konserwatywnie przyjęto, że wnioskowana technologia będzie zastępować wszystkie opcje terapeutyczne dostępne w programie B.55., zgodnie z ich udziałem w rynku scenariuszu istniejącym.

Docelowy odsetek wykorzystania filgotynibu wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.55 osiągnąć będzie w 2. roku refundacji; w pierwszym przyjęto połowę wartości tego parametru. Odsetek wykorzystania filgotynibu wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie określono na podstawie danych dla ustekinumabu i tofacytynibu.

Tabela 29. Wykorzystanie wnioskowanej technologii wśród rozpoczynających leczenie w danym roku

Lek	Rok 1	Rok 2
Filgotynib	11,2 %	22,4 %

Koszty

W ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano wygenerowane w modelu dla analizy ekonomicznej wyniki pod postacią tygodniowego kosztu lub zużycia zasobu medycznego przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji



























Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 chorych z WZJG	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej – wariant prawdopodobny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mIn PLN]		
Koszty całkowite		
Koszt filgotynibu		
Koszt pozostałych leków		
Koszt podawania		
Scenariusz nowy [mIn PLN]		
Koszty całkowite		
Koszt filgotynibu		
Koszt pozostałych leków		
Koszt podawania		
Wydatki inkrementalne [mIn PLN]		
Koszty całkowite		
Koszt filgotynibu		
Koszt pozostałych leków		
Koszt podawania		

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Jyseleca w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariacie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – wariant minimalnym i maksymalnym

Wariant	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [mln PLN]		
Prawdopodobny		
Minimalny		
Maksymalny		
Koszty refundacji filgotynibu [mln PLN]		
Prawdopodobny		
Minimalny		
Maksymalny		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie wpływu na budżet posłużono się aktualnym na dzień złożenia uzupełnień Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (1 listopada 2022 r.) oraz danymi NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W ramach analizy podstawowej przyjęto, że wnioskowana technologia będzie zastępować wszystkie opcje terapeutyczne dostępne w programie B.55., zgodnie z ich udziałem w rynku scenariuszu istniejącym. Prof. prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła w opinii wskazał, że „Prawdopodobnie nieco zmniejszy się odsetek użycia wszystkich innych leków w podobnym stopniu.” Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska dodatkowo wskazała, że FIL będzie mógł być stosowany w populacji pacjentów, która jest „nieodpowiadająca na inne leki”. Co przemawiałoby za uwzględnieniem w oszacowaniach dodatkowej puli pacjentów, która otrzymała już wszystkie leki dostępne w programie, co wiązałoby się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Należy podkreślić, że powyższe założenie dotyczyłoby niewielkiego odsetka pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[Redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB: (minimalny i maksymalny), AWB zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki (przyjęcie wartości skrajnych i alternatywnych wartości).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „W ramach niniejszej analizy dane kosztowe określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”
- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (...).”
- „W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.55. Pomimo, iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentów stosujących dany lek, nie uwzględnia dokładnych danych na temat zużycia leku w grupie chorych leczonych w programie w danym roku. Co więcej dostępne dane nie umożliwiają jednoznacznej oceny wpływu zniesienia ograniczenia czasowego leczenia w programie na liczebność populacji docelowej.”
- „Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach oceny liczebności populacji pacjentów przyjęto założenia zwyżających skalkulowane wydatki z budżetu płatnika publicznego poprzez zwiększenie liczebności populacji docelowej. W ramach pierwszego etapu oceny liczebności populacji docelowej przyjęto, że wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie w programie na początku każdego roku. Założenie to mogło spowodować zwiększenie liczebności populacji chorych włączanych do programu lekowego i w konsekwencji zwyżczyć prognozy tej liczby pacjentów na kolejne lata. Niemniej jednak aspekt ten wpływał na liczebność populacji pacjentów w obydwu scenariuszach i miał znacznie niższy wpływ na wyniki inkrementalne.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Jyseleca. W analizie wpływu na budżet założono przejęcie przez FIL części udziałów wszystkich poprawnie przyjętych komparatorów.

Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie produktów leczniczych. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dokładne dane na temat dawkowania analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Liczebność populacji / udziały poszczególnych leków

Oszacowana liczebność populacji ze wskazaniem określonym we wniosku na rok 2022 i 2023 jest zgodna z danymi dot. liczebności populacji leczonych w ramach programu lekowego B.55 w latach 2017 – 2021 (dane przedstawione w tabeli nr 6 niniejszej AWA).

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że wnioskowana technologia będzie zastępować wszystkie opcje terapeutyczne dostępne w programie B.55., zgodnie z ich udziałem w rynku scenariuszu istniejącym.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska dodatkowo wskazała, że FIL będzie mógł być stosowany w populacji pacjentów, która jest „nieodpowiadająca na inne leki”. Przemawiałoby to za uwzględnieniem w oszacowaniach dodatkowej puli pacjentów, która otrzymała już wszystkie leki dostępne w programie, co wiązałoby się z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Należy podkreślić, że powyższe założenie dotyczyłoby niewielkiego odsetka pacjentów. Prof. prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła w opinii wskazał, że „Prawdopodobnie nieco zmniejszy się odsetek użycia wszystkich innych leków w podobnym stopniu.”.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska w odpowiedzi na pytanie, która technologia w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu, odpowiedziała, że „Podzielony rynek małych cząsteczek z tofacytynibem oraz ozanimodem (następna w trakcie oceny)”.

Wątpliwości może budzić przyjęty udział infliksymabu w stosunku do jego obecnego udziału w rynku. Istnieje niepewność co do przyszłego udziału poszczególnych leków stosowanych w ramach PL B.55.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne wartości dla parametrów kosztowych. Szczegóły opisano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy

Nr	Scenariusz / parametr	Wartość parametru / założenie	Wariant oceny liczebności populacji
BIA_SA 00	Analiza podstawowa		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 01			Wariant minimalny
BIA_SA 02			Wariant maksymalny
BIA_SA 03	Udział ustekinumabu w kolejnych latach odpowiednio: 20% i 30%		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 04			Wariant minimalny
BIA_SA 05			Wariant maksymalny
BIA_SA 06	Pominięcie korekty stosujących więcej niż 1 lek w danym roku w programie		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 07			Wariant minimalny
BIA_SA 08			Wariant maksymalny
BIA_SA 09	Masa ciała: 95% CI	64,3	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 10		70,7	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 11	Wiek pacjent: IQR	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 12		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 13	% mężczyzn: 95% CI	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 14		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 15	Uwzględnij ryzyko zgonu		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 16	Pomiń ryzyko zgonu		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 17			Wariant prawdopodobny
BIA_SA 18	Koszt podawania leków doustnych	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 19		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 20	Koszt podawania leków podskórnych	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 21		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 22	Koszt podawania leków dożylnych	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 23		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 24	Kontynuacja leczenia u wszystkich pacjentów		Wariant prawdopodobny

Nr	Scenariusz / parametr	Wartość parametru / założenie	Wariant oceny liczebności populacji
BIA_SA 25	Taka sama długość etapu indukcji dla wszystkich leków: 8 - 14 tyg.	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 26		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 27	Pominięto zgodnie z uwagami AOTMiT		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 28	% odpowiedzi na indukcję: 95% CI	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 29		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 30	Ryzyko utraty odpowiedzi: 95% CI	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 31		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 32	Ustekinumab: częstotliwość podawania: 8 - 16 tyg.	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 33		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 34	Wedolizumab: częstotliwość podawania: 4 - 12 tyg.	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 35		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 36	Inflixymab: częstotliwość podawania: 4 - 12 tyg.	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 37		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 38	Infl ksymbab: dawka 5 - 10 mg/kg m.c.	Dolna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 39		Górna	Wariant prawdopodobny
BIA_SA 40	Pełne fiołki infliksymbabu		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 41	Tylko część fiołki wynająca z dawkowania infliksymbabu		Wariant prawdopodobny
BIA_SA 42	Intensyfikacja dawkowania refundowanych leków w przypadku 26,8% podań leku		Wariant prawdopodobny

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego, z perspektywy płatnika publicznego [redacted]. Najmniejsze i największe wartości uzyskane w danym roku analizy przedstawiono pogrubioną czcionką.



Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w roku, ogółem		Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie filgotynibem		[redacted]		[redacted]	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
BIA_SA 00								
BIA_SA 01								
BIA_SA 02								
BIA_SA 03								
BIA_SA 04								
BIA_SA 05								
BIA_SA 06								
BIA_SA 07								
BIA_SA 08								
BIA_SA 09								
BIA_SA 10								
BIA_SA 11								
BIA_SA 12								
BIA_SA 13								
BIA_SA 14								
BIA_SA 15								
BIA_SA 16								
BIA_SA 17								
BIA_SA 18								
BIA_SA 19								
BIA_SA 20								

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w roku, ogółem		Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie filgotynibem		[Redacted]		[Redacted]	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
BIA_SA 21	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 22	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 23	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 24	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 25	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 26	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 27	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 28	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 29	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 30	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 31	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 32	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 33	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 34	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 35	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 36	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 37	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 38	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 39	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 40	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 41	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BIA_SA 42	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Jyseleca dotyczącym leczenia dorosłych chorych na WZJG (dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postaci 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). Szczegółowe wskazania refundacyjne definiują kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Jyseleca w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

[Redacted content]

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Jyseleca. W analizie wpływu na budżet założono przejęcie przez FIL części udziałów wszystkich poprawnie przyjętych komparatorów.

Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie produktów leczniczych. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. Nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dokładne dane na temat dawkowania analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, przyjęte udziały poszczególnych leków mają wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet. Wątpliwości może budzić przyjęty udział infliksymabu w stosunku do jego obecnego udziału w rynku. Istnieje niepewność co do przyszłego udziału poszczególnych leków stosowanych w ramach PL B.55.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Jyseleca spowoduje

Zaproponowane w analizie rozwiązania generujące uwolnienie środków finansowych polegają na:

- „wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w latach 2017-2020, tj. 15%)”;
- „objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej)”.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwaga nr 1

Jednym z kryteriów stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie jest ciężka, przewlekła niewydolność nerek. W ChPL Jyseleca w rozdziale dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku w szczególnych grupach pacjentów wskazano, że w przypadku pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl od 15 do < 60 ml/min) zaleca się podawanie filgotynibu w dawce 100 mg raz na dobę. Jednocześnie wskazano, że nie badano czy tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połykać w całości

Zapisy UPL umożliwiają włączenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, jednak nie będą oni mogli przyjmować filgotynibu w niższej dawce – 100 mg (przedmiotem niniejszej oceny jest wyłącznie FIL w dawce 200 mg).

Uwaga nr 2

W kryteriach kwalifikacji do UPL brak jest podanego górnego limitu wieku pacjentów, którzy mogą być włączeni do programu, ustalono jedynie dolną granicę wiekową dla poszczególnych leków, odpowiednio: ≥ 6 r.ż. w przypadku infliksymabu lub ≥ 18 r.ż. w przypadku filgotynibu lub wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu. Należy przy tym wskazać, że w ChPL Jyseleca w rozdziale dotyczącym dawkowania i sposobu podawania leku w szczególnych grupach pacjentów wskazano, że nie zaleca stosowania filgotynibu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych z uwagi na brak danych dla tej populacji.

Uwaga nr 3

W ChPL Jyseleca wskazano, że 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. Należy przy tym wskazać, że zapisy UPL dotyczące monitorowania leczenia filgotynibem nie zawierają zapisu dotyczącego wykonywania badań i monitorowania pacjenta w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Uwaga nr 4

W kwestii uwag do treści proponowanego programu lekowego Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła w opinii odniósł się do punktu „2.6 Optymalizacja leczenia” podkreślając, że oznaczenia poziomu leków przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi mające na celu optymalizację leczenia, powinny dotyczyć wyłącznie leków biologicznych. Ekspert dodał również, że obecnie nie prowadzi się monitorowania stężenia leków drobnocząsteczkowych, wskazując jednocześnie że nie ma dowodów na to, że indukują one produkcję przeciwciał.

Uwaga nr 5

Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska w swojej opinii zwraca uwagę, że „program leczenia WZJG dawno powinien być zmodyfikowany, konieczność stosowania cyklosporyny (zarezerwowanej wyłącznie do najcięższych rzutów) w leczeniu postaci także średniociężkim, gdzie zastosować można preparaty doustne jest stosunkowo mało logiczne.”

Uwaga nr 6

Ekspert prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka jak i Prezes stowarzyszenia pacjentów dr hab. Małgorzata Mossakowska w swoich opiniach wskazują, że wprowadzone do programu w monitorowaniu leczenia ważne parametry, jak oznaczenie stężenia kalprotektyny w stolcu, nie zostały uwzględnione w wycenie realizacji programu i tym samym nie są finansowane. Należy przy tym podkreślić, że monitorowanie oceny stężenia kalprotektyny może ograniczyć liczbę badań endoskopowych, które są obciążające dla pacjenta i personelu ochrony zdrowia.

Uwaga nr 7

Prezes Małgorzata Mossakowska w zaproponowanej opinii zwróciła uwagę na zbyt rygorystyczne kryteria kwalifikacji, proponując obniżenie kwalifikacji w całościowej skali Mayo o co najmniej 1 pkt.. Ocena 6 pkt w skali Mayo oznacza, że kwalifikowani są tylko pacjenci z ciężką postacią WZJG, pomijając tym samym pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. Zbyt późne wdrożenie „ponadstandardowego” leczenia zmniejsza jego skuteczność, zwiększając szansę komplikacji oraz powoduje wzrost ryzyka kolektomii.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG, 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/lub tofacytynib, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Jyseleca i filgotynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 4 agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

W rekomendacjach pozytywnych (NICE 2022 i SMC 2022) zaleca się finansowanie FIL zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jeżeli firma dostarczy FIL zgodnie z ustaleniami handlowymi. NICE wskazuje, że porównanie pośrednie sugeruje, iż FIL jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak inne terapie oferowane po leczeniu konwencjonalnym. SMC określił, że FIL zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną w obrębie inhibitorów kinazy janusowej.

W rekomendacji HAS z 2022 roku pozytywnie oceniono zastosowanie FIL u dorosłych kobiet w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem anty-TNF α i wedolizumabem oraz negatywnie oceniono zastosowanie leku u mężczyzn w zakresie całego wskazania rejestracyjnego i kobiet w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej, lecz u których nie stosowano przynajmniej jednego anty-TNF α i wedolizumabu. Główne argumenty HAS to: brak danych klinicznych pozwalających na określenie korzyści terapeutycznej względem odpowiednich komparatorów, niewielka siła działania określona w porównaniu z placebo i niezidentyfikowane potencjalne i prawdopodobnie nieodwracalne ryzyko zaburzeń spermatogenezy.

Niemiecki IQWiG wskazał w 2022 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w analizowanych obszarach. Jednocześnie to G-BA ostatecznie decyduje o dodatkowej korzyści. W czerwcu 2022 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania FIL w ocenianym wskazaniu.

Walijska AWMSG w 2021 r.⁹ uznała, że Jyseleca (filgotynib) spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Dodatkowo na stronie internetowej NCPE¹⁰ w 2021 r., wskazano, że przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest zalecane oraz rekomendowano, aby nie refundować FIL po wnioskowanej cenie. Ostatecznie, po negocjacjach cenowych w maju 2022 r. zatwierdzono refundację leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁹ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/filgotinib-jyseleca2/> [dostęp: 21.10.2022 r.]

¹⁰ <https://www.ncpe.ie/drugs/filgotinib-jyseleca-hta-id21048/> [dostęp: 21.10.2022 r.]

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Jyseleca (filgotynib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2022	<p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji tylko u dorosłych kobiet w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, które już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną, na co najmniej jeden lek anty-TNFα i na wedolizumab.</p> <p>Negatywna opinia na rzecz refundacji u mężczyzn w całym wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym oraz u dorosłych kobiet w pozostałych sytuacjach objętych wskazaniem rejestracyjnym, tj. u dorosłych pacjentek, które wykazały niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na konwencjonalne, lecz nie stosowały uprzednio przynajmniej jednego anty-TNFα i wedolizumabu.</p> <p>Oceniana technologia nie stanowi postępu w leczeniu WZJG u dorosłych pacjentów.</p> <p>Miejsce leku w ścieżce terapeutycznej:</p> <p>U dorosłych pacjentów z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na konwencjonalne leczenie, biorąc pod uwagę brak danych klinicznych pozwalających na określenie korzyści terapeutycznych ze stosowania filgotynibu (JYSELECA) w porównaniu z :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anty-TNFα (infl ksymab, adalimumab i golimumab) oraz wedolizumabem (ENTYVIO), - ustekinumabem (STELARA) i tofacitynibem (XELJANZ), <p>oraz biorąc pod uwagę niewielką siłę działania określoną w porównaniu z placebo oraz profil bezpieczeństwa filgotynibu, Komitet uważa, że filgotyn b (JYSELECA) powinien być stosowany u dorosłych kobiet, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na konwencjonalne terapii, na co najmniej jeden anty-TNFα i wedolizumab. Filgotynib jest przeciwwskazany w czasie ciąży.</p> <p>U mężczyzn JYSELECA (filgotyn b) nie ma miejsca w strategii postępowania w przypadku umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci WZJG ze względu na niezidentyfikowane potencjalne i prawdopodobnie nieodwracalne ryzyko zaburzeń spermatogenezy tak jak w przypadku innych leków anty-JAK. Niniejsza opinia jest wydana w oczekiwaniu na ostateczne wyniki trwających badań klinicznych oceniających wpływ filgotyn bu na spermatogenezę.</p>
IQWIG 2022	<p>Ocena korzyści dotyczy wyłącznie następującego obszaru zastosowania: leczenie czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, brak odpowiedzi na leczenie konwencjonalne lub leki biologiczne lub którzy wykazali nietolerancję na odpowiednią terapię.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wskazanie:</u> Dorośli pacjenci z czynnym WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy niewystarczająco zareagowali na terapię konwencjonalną, nie odpowiadają już na nią lub mają nietolerancję lub przeciwwskazania; <u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> Antagonista TNF-α (adalimumab lub infliksymab lub golimumab) lub wedolizumab lub tofacitynib lub ustekinumab; <u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. • <u>Wskazanie:</u> Dorośli pacjenci z czynnym WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których odpowiedź na czynnik biologiczny (antagonista TNF-α lub inhibitor integryny lub inhibitor interleukiny) była niewystarczająca; <u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> Wedolizumab lub tofacitynib lub antagonistę TNF-α (adalimumab lub infliksymab lub golimumab) lub ustekinumab, każdy z uwzględnieniem wskazania rejestracyjnego i wcześniejszego leczenia pacjenta; <u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. <p>O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA.</p> <p>G-BA wydało pozytywną opinię¹¹ na temat finansowania FIL w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, pacjent przestał odpowiadać lub wykazano nietolerancję na terapię konwencjonalną lub lek biologiczny.</p>
NICE 2022	<p>Filgotynib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kiedy leczenie konwencjonalne lub biologiczne nie może być tolerowane, lub • jeśli choroba nie zareagowała wystarczająco dobrze lub przestała reagować na te leki, oraz • jeśli firma dostarcza filgotynib zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowe leczenie WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po leczeniu konwencjonalnym to inhibitory TNF-alfa (adalimumab, golimumab lub infliksymab), tofacitynib, ustekinumab lub wedolizumab; • Dowody z badań klinicznych pokazują, że filgotynib jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących filgotynib z terapiami oferowanymi po leczeniu konwencjonalnym. Pośrednie porównanie sugeruje, że filgotynib jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak większość z nich.

¹¹ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_BAnz.pdf [dostęp: 21.10.2022 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności dla filgotynibu w porównaniu z innymi metodami leczenia mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego rekomenduje się finansowanie filgotynibu.
<p>SMC 2022</p>	<p>Filgotynib został zaakceptowany do stosowania w obrębie NHS Scotland 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.</p> <p>Filgotynib zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną w obrębie inhibitorów kinazy janusowej (JAK).</p> <p>Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono wyniki dotyczące opłacalności, zgodnie z którymi podjęto decyzję lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>

G-BA - Der Gemeinsame Bundesausschuss; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** – Scottish Medicine Consortium.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.1410.2022.14.PTO (data wpływu do AOTMiT 19.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jyseleca (filgotynib), tabletki powlekane, 200 mg, 30, tabl. w butelce, kod GTIN: 05391507146779;

w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Jyseleca definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Jyseleca obejmuje leczenie 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. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Jyseleca.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Jyseleca, definiowane przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego, w przypadku objęcia refundacją, rozszerzałoby zakres refundowanych opcji terapeutycznych u pacjentów z WZJG leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.55. „Leczenie Pacjentów z Wrzodziejącym Zapaleniem Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Problem zdrowotny

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 wrzodziejące zapalenie jelita grubego klasyfikowane jest pod kodem: K51.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

WZJG jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających kilka tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów, mogą nimi być: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (zwłaszcza NSLPZ), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami (*C. difficile* i wirusem cytomegalii).

Choroba objawia się najczęściej biegunką, której towarzyszy również świeża krew. Do pozostałych symptomów chorobowych zalicza się: bóle brzucha, gorączkę, odwodnienie, niedożywienie oraz niedokrwistość.

W aktywnym zapaleniu całej okrężnicy krwawienie jest znaczne, a liczba wypróżnień może sięgać 20/dobę. U chorych ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy rytm wypróżnień może być prawidłowy, a nawet występuje zaparcie (jedynym objawem choroby jest wówczas krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego).

W cięższych przypadkach mogą być obecne cechy odwodnienia, tachykardia, obrzęki oraz rozlana lub miejscowa bolesność uciskowa jamy brzusznej, a także gorączka.

W celu ułatwienia oraz ujednoczenia oceny aktywności klinicznej WZJG stworzono szereg skal ułatwiających prawidłowe sklasyfikowanie objawów choroby. Spośród wielu proponowanych klasyfikacji zmodyfikowana skala Mayo (inaczej nazywaną skalą Schroedera) oprócz kryteriów klinicznych uwzględnia także badanie endoskopowe i jest coraz powszechniej używana do oceny aktywności zmian zapalnych bony śluzowej jelita grubego we WZJG.

WZJG występuje na całym świecie, przy czym znacznie częściej w rozwiniętych krajach Europy oraz Ameryki Północnej. Wskaźnik zapadalności w Europie wynosi ok. 10/100 000 mieszkańców/rok. Większość przypadków WZJG jest diagnozowana u nastolatków lub u młodych dorosłych, szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, w raporcie IZWOZ 2017 podano, że liczba chorych w Polsce wynosi około 35-40 tys. W raporcie zwrócono uwagę, iż wg starszych danych wskaźniki zapadalności w Polsce są niższe niż w krajach Europy Zachodniej, niemniej obserwuje się wyraźne narastanie częstości zachorowań na nieswoiste choroby zapalne – w latach 2013-2015 odnotowano

coroczny wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem K51 (wrzodzące zapalenie jelita grubego) o blisko 20% wymagających opieki szpitalnej.

Celem leczenia jest wygojenie błony śluzowej, tj. ustąpienie zmian zapalnych. Do zalecanych leków należą:

- aminosalicylany (cząsteczka czynna – kwas 5-aminosalicylowy [5-ASA]): sulfasalazyna p.o.; mesalazyna, czopki, zawiesina doodbytnicza i inne, np. olsalazyna, balsalazyd). W czasie leczenia sulfasalazyną należy suplementować kwas foliowy, szczególnie u kobiet w ciąży (2 mg/d);
- glikokortykosteroidy (GKS): p.r. – hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewek, budezonid; p.o. – budezonid, prednizon lub prednizolon, metyloprednizolon; i.v. – hydrokortyzon, metyloprednizolon;
- leki immunosupresyjne – azatiopryna, merkaptopuryna, cyklosporyna, takrolimus, tofacytynib;
- leki biologiczne – infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab, ustekinumab.

W postaci dystalnej dopuszcza się stosowanie leków miejscowych: w przypadku zmian ograniczonych do odbytnicy – czopki, piankę lub wlewki; w przypadku zmian w okrężnicy zstępującej – wlewki.

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu.

Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne.

Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok. 13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Jyseleca Wnioskodawca wskazał tofacytynib (TOF), wedolizumab (WED), ustekinumab (UST) i infliksymab (IFX) stosowane w ramach programu lekowego B.55. W ocenie analityków Agencji wybór komparatorów jest właściwy.

Komparatorem szczególnej uwagi ze względu na taki sam mechanizm działania i taką samą drogę podania jak wnioskowana technologia medyczna jest tofacytynib.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do analizowanego produktu leczniczego, zapewne ze względu na niedawną rejestrację FIL we wnioskowanym wskazaniu (data zatwierdzenia produktu leczniczego w leczeniu WZJG przez EMA: 12.11.2021 r.). Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, iż brak jest jednolitego algorytmu leczenia WZJG, który uwzględniałby wszystkie dostępne leki stosowane po leczeniu standardowym. Zgodnie z najnowszymi, europejskimi wytycznymi ECCO 2022 najważniejszym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem i uniknięcie niesprawności. Aby to osiągnąć, ważne jest nie tylko zapewnienie szybkiego złagodzenia objawów klinicznych, ale także wygojenie błony śluzowej (poprawa endoskopowego obrazu jelita), ponieważ wiąże się to z poprawą długoterminowych wyników.

Analiza kliniczna opiera się głównie na dwóch przeglądach systematycznych z metaanalizami sieciowymi porównujących pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych i małych cząsteczkowych u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG (Lasa 2021 i Li 2022). Badanie Lasa 2021 zostało ocenione przez Wnioskodawcę narzędziem AMSTAR II jako badanie o wysokiej jakości metodologicznej. Badanie Li 2022 zostało ocenione przez analityków Agencji narzędziem AMSTAR II jako badanie o niskiej jakości metodologicznej (końcowa ocena jakości metodologicznej przeglądu systematycznego krytycznie niska). W AKL Wnioskodawcy opisano także: badanie rejestracyjne FIL o akronimie SELECTION, 2 abstrakty konferencyjne Lu 2021 z wynikami porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej FIL względem wybranych komparatorów, abstrakt konferencyjny Panaccione 2022 zawierający wyniki metaanalizy sieciowej efektów klinicznych stosowania leków ukierunkowanych molekularnie (w tym FIL), abstrakty konferencyjne Lu 2021 i Lu 2022 zawierające wyniki pośredniego porównania FIL z odpowiednio: WED oraz TOF (z wykorzystaniem wspólnego komparatora placebo) oraz 2 nieopublikowane opracowania wtórne Wnioskodawcy będące metaanalizami sieciowymi (zawierającymi pośrednie porównanie FIL z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów chorych na WZJG, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia biologicznego oraz u pacjentów poddanych wcześniej terapii za pomocą leków biologicznych).

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Lasa 2021 odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,12 [95% CI: 1,34; 3,35]; p=0,001) dla remisji klinicznej oraz w przypadku poprawy endoskopowej FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,30; 6,12]; p=0,009) w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna). Ponadto wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,56 [95% CI: 0,32; 0,97]) dla remisji klinicznej w tożsamej populacji. Odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=4,68 [95% CI: 2,34; 9,33]; p=0,0001) dla utrzymania remisji klinicznej oraz istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,82 [95% CI: 1,13; 7,03]; p=0,03) dla utrzymania poprawy endoskopowej. Uzyskane wyniki dla utrzymującej się remisji wolnej od GKS w badaniach z randomizacją wskazują również na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=5,47 [95% CI: 1,55; 19,22]; p=0,008). W przypadku analizy wykonanej w podgrupach odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=1,95 [95% CI: 1,13; 3,36]) dla remisji klinicznej oraz istotną statystycznie wyższość FIL (200 mg) vs PLC (OR=3,68 [95% CI: 1,39; 9,72]) dla poprawy endoskopowej w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego. Ponadto w populacji bez wcześniejszego leczenia biologicznego wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie niższą skuteczność FIL (200 mg) vs IFX (OR=0,52 [95% CI: 0,28; 0,98]). W populacji z wcześniejszym leczeniem biologicznym odnotowano wyłącznie istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (OR=2,93 [95% CI: 1,18; 7,22]) dla remisji klinicznej. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem FIL (200 mg), a pozostałymi komparatorami.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Li 2022 odnotowano istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,52 [95% CI: 0,34; 0,76]) dla remisji klinicznej oraz istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,36 [95% CI: 0,16; 0,73]) dla poprawy endoskopowej. Ponadto wyniki wskazują również na istotną statystycznie wyższość stosowanego FIL (200 mg) vs PLC (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,70]) dla wygojenia błony śluzowej jelita. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem FIL (200 mg), a TOF (10 mg).

W analizowanych przeglądach systematycznych z metaanalizami sieciowymi nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dot. bezpieczeństwa stosowania FIL (200 mg) w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG. W pracy Lasa 2021 nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG (populacja ogólna) pomiędzy FIL vs PLC (OR=0,84 [95% CI: 0,64; 1,09]) i względem pozostałych komparatorów oraz nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla ciężkich zdarzeń niepożądanych w tożsamej populacji pomiędzy FIL vs PLC (OR=1,00 [95% CI: 0,53; 1,87]) i względem pozostałych komparatorów. W pracy Li 2022 nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla zdarzeń niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,05 [95% CI: 0,92; 1,19]) i względem pozostałych komparatorów oraz nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy FIL (200 mg) vs PLC (RR=1,10 [95% CI: 0,56; 2,08]) oraz względem pozostałych komparatorów.

Podsumowując, na podstawie włączonych przeglądów systematycznych (Lasa 2021 i Li 2022), w ramach których przeprowadzono porównania pośrednie, można wskazać, iż FIL cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo względem przyjętych komparatorów (jedynie w przypadku porównania z IFX odnotowano istotne statystycznie różnice wskazujące na przewagę IFX dla punktu końcowego: indukcja remisji klinicznej). Należy mieć na uwadze, że brak jest badań bezpośrednio porównujących FIL z wybranymi komparatorami, a poszczególne badania pierwotne włączone do przeglądów systematycznych cechuje heterogeniczność, stąd istnieje niepewność co do rzeczywistej relatywnej efektywności klinicznej FIL vs IFX, TOF, UST i WED w leczeniu pacjentów z WZJG.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania filgotynibu (Jyseleca) w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZGJ) (ICD-10: K51)”.

W kontekście porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego, gdzie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Wybór techniki analitycznej jest zasadny. Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z wykonanym porównaniem pośrednim (wysoka heterogeniczność włączonych badań). Jednakże w zakresie porównania tych dwóch technologii Wnioskodawca wykorzystał najlepsze dostępne dane.

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawcy, [redacted] stosowanie filgotynibu w miejsce komparatorów w horyzoncie 5 lat jest [redacted]

Zaproponowana przez Wnioskodawcę

, dla porównania z refundowaną technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższą skuteczność filgotynibu względem porównywanych komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Z oszacowań analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej ma:

- vs tofacytynib: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów
- vs ustekinumab: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów
- vs wedolizumab: częstotliwość podawania wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym
- vs infliksymab: założenie kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że testowane w analizie wrażliwości założenia

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Jyseleca dotyczącym leczenia dorosłych chorych na WZJG (dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postaci 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). Szczegółowe wskazania refundacyjne definiują kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Jyseleca w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego:

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Jyseleca. W analizie wpływu na budżet założono przejęcie przez FIL części udziałów wszystkich poprawnie przyjętych komparatorów.

Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie produktów leczniczych. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów

lecniczych. Nie zidentyfikowano informacji pozwalających określić dokładne dane na temat dawkowania analizowanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce.

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, przyjęte udziały poszczególnych leków mają wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet. Wątpliwość może budzić przyjęty udział infliksymabu w stosunku do jego obecnego udziału w rynku. Istnieje niepewność co do przyszłego udziału poszczególnych leków stosowanych w ramach PL B.55.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwzględnione uwagi dot. nieściśłości pomiędzy zapisami uzgodnionego programu lekowego a ChPL Jyseleca, w zakresie możliwości leczenia pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, pacjentów powyżej 75 r.ż. oraz monitorowaniem pacjentów pod kątem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby.

Dodatkowo eksperci ankietowani przez Agencję wskazują na kwestie związane z:

- oznaczeniem poziomu leków przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi mające na celu optymalizację leczenia, które powinny dotyczyć wyłącznie leków biologicznych;
- konieczność stosowania cyklosporyny (zarezerwowanej wyłącznie do najcięższych rzutów) w leczeniu postaci także średniociężkich;
- brak uwzględnienia w wycenie realizacji programu oznaczenia stężenia kalprotektyny w stolcu.

Przedstawiciel stowarzyszenia pacjentów wskazał także na: zbyt rygorystyczne kryteria kwalifikacji, proponując obniżenie kwalifikacji w całościowej skali Mayo o co najmniej 1 pkt.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W rekomendacjach pozytywnych (NICE 2022 i SMC 2022) zaleca się finansowanie FIL zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jeżeli firma dostarczy FIL zgodnie z ustaleniami handlowymi. NICE wskazuje, że porównanie pośrednie sugeruje, iż FIL jest prawdopodobnie tak samo skuteczny jak inne terapie oferowane po leczeniu konwencjonalnym. SMC określił, że FIL zapewnia dodatkową opcję terapeutyczną w obrębie inhibitorów kinazy janusowej.

W rekomendacji HAS z 2022 roku pozytywnie oceniono zastosowaniu FIL u dorosłych kobiet w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym lekiem anty-TNF α i wedolizumabem oraz negatywnie oceniono zastosowanie leku u mężczyzn w zakresie całego wskazania rejestracyjnego i kobiet w leczeniu czynnego WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej, lecz u których nie stosowano przynajmniej jednego anty-TNF α i wedolizumabu. Główne argumenty HAS to: brak danych klinicznych pozwalających na określenie korzyści terapeutycznej względem odpowiednich komparatorów, niewielka siła działania określona w porównaniu z placebo i niezidentyfikowane potencjalne i prawdopodobnie nieodwracalne ryzyko zaburzeń spermatogenezy.

Niemiecki IQWiG wskazał w 2022 roku na brak udowodnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej w analizowanych obszarach. Jednocześnie to G-BA ostatecznie decyduje o dodatkowej korzyści. W czerwcu 2022 roku G-BA wydała pozytywną opinię na temat finansowania FIL w ocenianym wskazaniu.

Dodatkowo na stronie internetowej NCPE w 2021 r., wskazano, że przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest zalecane oraz rekomendowano, aby nie refundować FIL po wnioskowanej cenie. Ostatecznie, po negocjacjach cenowych w maju 2022 r. zatwierdzono refundację leku.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizach posiłkowano się nieaktualnymi na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniami Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. <p>Podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej (AE), analizie wpływu na budżet (AWB) oraz analizie racjonalizacyjnej wykorzystano nieaktualny na dzień złożenia wniosku Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępny był Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r.</p> <p>Wyjaśnienie: W AE i AWB nie wykorzystano aktualnych na dzień złożenia wniosku komunikatów DGL: Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2021, a także nie uwzględniono Raport refundacyjny wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-marzec 2022 r.</p> <p>Agencja zwraca się z prośbą, aby w analizach uwzględnić aktualne na dzień złożenia uzupełnień dane NFZ oraz Obwieszczenie MZ.</p>	TAK	-
W ramach analizy klinicznej		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b. (§4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanej przed datą złożenia wniosku refundacyjnego:</p> <p>Li Y, Yao C, Xiong Q, Xie F, Luo L, Li T, Feng P. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. J Clin Pharm Ther. 2022 Jul;47(7):851-859. Doi: 10.1111/jcpt.13622. Epub 2022 Mar 6.</p>	TAK	-
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia wskazano na pacjentów, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny. Jednocześnie kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego umożliwiają zamianę terapii na inny lek biologiczny (infliksymab a bo wedolizumab albo ustekinumab) oraz tofacytynib.</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono poniższej pracy opublikowanych przed datą złożenia wniosku refundacyjnego:</p> <p>Hibi T, Motoya S, Hisamatsu T, Hirai F, Watanabe K, Matsuoka K, Saruta M, Kobayashi T, Feagan BG, Tasset C, Besuyen R, Yun C, Crans G, Zhang J, Kondo A, Watanabe M. Efficacy and safety of filgotinib as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a post-hoc analysis of the phase 2b/3 SELECTION trial. Intest Res. 2022 Mar 11;</p> <p>oraz pracy uwzględnionej w ramach AE Wnioskodawcy:</p> <p>LU X, Gray E, Xin Y, Zhou J, Jairath V, Lindsay JO. CO95 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Filgotinib Versus Tofacitinib for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Value in Health, Volume 25, Issue 6, S1 (June 2022).</p> <p>Dodatkowo Agencja prosi o uwzględnienie w ramach analizy klinicznej wyników dla Badania GS-US-418-3899 (SELECTIONLTE) przedstawionych w dokumencie EPAR dla produktu leczniczego Jyseleca .</p>	TAK	-
<p>Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W tabeli 11 AKL przedstawiono wyniki dot. porównania filgotynibu (dla dawki 100 mg, zamiast dla dawki 200 mg) względem tofacytynbu dla punktu końcowego „Remisja kliniczna”.</p> <p>Wyjaśnienie: W tabeli 40 AKL „Analiza klasyfikacyjna w zakresie skuteczności klinicznej filgotynibu w dawce 200 mg oraz wybranych komparatorów w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie” nie przedstawiono wyników dla leczenia indukcyjnego ustekinumabem. Również w ramach przedstawienia wyników pracy Panaccione 2022 [poz. 23 w bibliografii Wnioskodawcy] nie uwzględniono wyników w zakresie NNT.</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AKL nie przedstawiono wyników dla punktu końcowego MCS response dla fazy leczenia podtrzymującego oraz dla punktu końcowego wygojenie śluzówki jelita zaprezentowanych w suplemencie do pracy Feagan 2021.</p> <p>Wyjaśnienie: Wyniki dla punktu końcowego „zgon” na stronie 79 oraz 83 nie przedstawiono w postaci tabelarycznej.</p> <p>Wyjaśnienie: W Tabeli 74 AKL „Profil bezpieczeństwa filgotynibu względem placebo; wskaźniki EAER w czasie leczenia indukcyjnego, podtrzymującego oraz LTE” [poz. 13 w bibliografii Wnioskodawcy] nie przedstawiono wyników dla punktu końcowego „Zgon”.</p> <p>Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wyników poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu SELECTION zaprezentowanych na stronie https://clinicaltrials.gov [poz. 17 w bibliografii Wnioskodawcy].</p> <p>Wyjaśnienie: W AKL Wnioskodawcy wskazano, że w przypadku wyników, które osiągnęły istotność statystyczną „obliczano parametry NNT/ NNH”. Dla wyników badania SELECTION, które osiągnęły istotność statystyczną nie oszacowano wartości NNT oraz NNH.</p> <p>Należy wskazać, że w ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono charakterystyki pracy Lasa 2021 [poz. 19 w bibliografii Wnioskodawcy], na podstawie której w głównej mierze oparto wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie filgotynibu względem komparatorów. Agencja prosi o przedstawienie charakterystyki ww. badania wtórnego co najmniej z zakresie zgodnym z tabelą nr 84 AKL Wnioskodawcy.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione” • „Zaleca się przeprowadzenie dokładnej analizy metodyki badań oraz oceny różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia” <p>Agencji prosi o przedłożenie analizy zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego.</p>	TAK	Uzupełniono lub przedstawiono odpowiednie wyjaśnienia.
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>Nie przedstawiono analizy ekonomicznej, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy (§5 ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy podstawowej należy uwzględnić możliwość wydłużenia etapu indukcji do 22 tygodni, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania współczynników wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne, wyrażone jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, przy zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).</p>	TAK	<p>Wnioskodawca w analizie podstawowej i we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości uwzględnił dodatkowy koszt 12-tygodniowego stosowania wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów z brakiem odpowiedzi w 10. Tygodniu leczenia.</p> <p>W analizie wnioskodawca przyjął jednocześnie, że dodatkowy etap indukcji odpowiedzi wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie będzie generował dodatkowych odpowiedzi na leczenie wśród chorych leczonych filgotynibem względem komparatorów</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym w pkt 2, przy zachodzeniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>Analitycy Agencji przedstawili odpowiednie oszacowania.</p>
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie produktów leczniczych. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.</p> <div style="background-color: yellow; height: 40px; width: 100%;"></div>	NIE/TAK	<p>Komentarz przedstawiono w rodz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.</p> <p>Uwzględniono uwagę</p> <div style="background-color: yellow; height: 20px; width: 100%;"></div>
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. Ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AWB nie przedstawiono oszacowań wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana: pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia filgotynibem na podstawie ChPL Jyseleca, ale nie spełnialiby kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego.</p>	TAK	-
<p>AWB nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań dotyczących utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy. (§ 6. Ust. 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AWB nie odniesiono się do art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy, poruszono jedynie kwestie związane z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy.</p>	TAK	Przedstawiono odpowiednie wyjaśnienia.
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>W analizach źródła informacji powinny być wskazane w sposób jednoznaczny. W załączonych analizach (Analiza problemu decyzyjnego i AKL) w szeregu miejsc występują techniczne nieprawidłowości w stosowaniu odesłań, skutkujących pojawieniem się komunikatu: Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania (§ 8 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia).</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W AKL wskazano, że: „W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi (...) w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych.” W przedłożonych analizach nie przedstawiono imion i nazwisk ekspertów, z którym przeprowadzono konsultacje.</p>	TAK	Wyjaśniono, że jednak nie konsultowano się z ekspertami klinicznymi, a „konsultowano się jedynie z Zamawiającym”.
<p>Wyjaśnienie: W AKL uwzględniono dwa opracowania wtórne będące meta-analizami sieciowymi, zawierające wyniki pośredniego porównania filgotynibu z wybranymi interwencjami alternatywnymi, brak jest możliwości zidentyfikowania oraz zweryfikowania tych niepublikowanych źródeł (nie zostały one przekazane wraz z analizami):</p> <ul style="list-style-type: none"> • The comparison of the effectiveness of filgotinib versus alternative treatments for ulcerative colitis in induction and maintenance of biologic naïve patients. Network Meta-Analysis Results. Version 4.0. 19th February 2021. Health Economics & Outcomes Research (HEOR) Ltd for Galapagos NV and Gilead Sciences Europe Limited; • The comparison of the effectiveness of filgotinib versus alternative treatments for ulcerative colitis in induction and maintenance of biologic experienced patients. Network Meta-Analysis Results. Version 4.0. 19th February 2021. Health Economics & Outcomes Research (HEOR) Ltd for Galapagos NV and Gilead Sciences Europe Limited. 	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- D'Amico 2021** D'Amico F, Magro F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Positioning Filgotinib in the Treatment Algorithm of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2022 Jun 24;16(5):835-844.
- Lasa 2021** Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; November 29
- Li 2022** Li Y, Yao C, Xiong Q, Xie F, Luo L, Li T, Feng P. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Jul;47(7):851-859.
- Olivera 2020** Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, i wsp. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1554–1573.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACG 2019** American College of Gastroenterology, ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, *Am J Gastroenterol* 2019; 114: s. 384-413. https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/03000/ACG_Clinical_Guideline_Ulcerative_Colitis_in.10.aspx [dostęp: 14.11.2022 r.]
- AGA 2020** Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. et al., AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis, *Gastroenterology* 2020, 158: s. 1450-1461. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520300184?via%3Dihub> [dostęp: 14.11.2022 r.]
- BSG 2019** Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al., British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, *Gut* 2019, 68: s. 1-106. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6872448/> [dostęp: 14.11.2022 r.]
- DGVS 2019** Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al., Updated S3-Guideline Ulcerative Colitis. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Gastroenterol* 2019; 57: s. 162–241. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0824-0861> [dostęp: 14.11.2022 r.]
- ECCO 2022** Raine T, Bonovas S, Burisch J et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijab178> [dostęp: 14.11.2022 r.]
- FNC 2021** Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. et al., French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis*. 2021; 53(1):35-43. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865820309749?via%3Dihub> [dostęp: 14.11.2022 r.]
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. Synthèse D'avis. 1 JUIN 2022. Filgotinib JYSELECA 100 et 200 mg, comprimés pelliculés. Nouvelle indication. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/jyseleca_01062022_synthese_ct_19520.pdf [dostęp: 21.10.2022 r.]
- IG-IBD 2022** Macaluso FS, Orlando A, Papi C et al., Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD); Working panel; Review panel. Use of biologics and small molecule drugs for the management of moderate to severe ulcerative colitis: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis*. 2022 Apr;54(4):440-451. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865822001372> [dostęp: 14.11.2022 r.]
- IQWiG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Filgotin b (Colitis ulcerosa) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 2.0. 16.05.2022 https://www.iqwig.de/download/a21-155_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf [dostęp: 21.10.2022 r.]
- NICE 2019** The National Institute for Health and Care. Ulcerative colitis: management. NICE guideline. Published: 3 May 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130/resources/ulcerative-colitis-management-pdf-66141712632517> [dostęp: 14.11.2022 r.]
- NICE 2022** The National Institute for Health and Care. Filgotinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance. Published: 1 June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta792/resources/filgotinib-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82611613942981> [dostęp: 21.10.2022 r.]
- PTGE 2017** Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczy A., Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz POZ* 1/2017. https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/LPOZ_Art_29565-10.pdf [dostęp: 14.11.2022 r.]
- SMC 2022** Scottish Medicine Consortium. Filgotin b 100mg and 200mg film-coated tablets (Jyseleca®). SMC ID: SMC2467. Published 09 May 2022. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6862/filgotin_b-jyseleca-abbreviated-final-april-2022-for-website.pdf [dostęp: 21.10.2022 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Jyseleca** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca: Ostatnia aktualizacja 09.11.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.11.2022 r.]

- Cichoż-Lach 2021** Cichoż-Lach H, Michalak A, Kopertowska-Majchrzak M, Eder P, Stawczyk-Eder K, Waszak K, Talar-Wojnarowska R, Zatorski H, Solarska-Póthłopek A, Chmielnicki J, Filip R, Pękala A, Janiak M, Skrobot K, Kasińska E, Krogulecki M, Królikowski P, Kłopocka M, Liebert A, Poniewierka E, Smoła I, Gąsiorowska A, Kaczka A, Wypych J, Wojciechowski K, Drygała S, Zagórowicz E. Characteristics of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with vedolizumab: results from a Polish multicenter, prospective, observational real-life study (the POLONEZ study). *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Aug 30;14:17562848211036456
- EPAR Jyseleca** Assessment report. Jyseleca. 16 September 2021. EMA/553754/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jyseleca-h-c-005113-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 01.12.2022 r.]
- Kawalec i Stawowczyk 2018** Kawalec, Paweł, and Ewa Stawowczyk. "Relationship between physician-based assessment of disease activity, quality of life, and costs of ulcerative colitis in Poland." *Przegląd gastroenterologiczny* vol. 13,1 (2018): 61-68.
- Medycyna Praktyczna** Podręcznik Interna: Choroby przewodu pokarmowego, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – Medycyna Praktyczna <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17>. [dostęp: 02.11.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
- Pękala i Filip 2021** Pękala A, Filip R. Levels of Biosimilar Infliximab during and after Induction Treatment in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis-A Prospective Polish Population Study. *J Clin Med.* 2021 Nov 15;10(22):5311.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. ██████████. Kraków, kwiecień 2022.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. ██████████. Kraków, styczeń-luty 2022.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego. ██████████. Kraków, listopad 2022.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego. ██████████. Kraków, listopad 2022.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Jyseleca (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego. ██████████. Kraków, listopad 2022.
- Załącznik 6. Uzpełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo OT.4231.48.2022.MR.9