



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 19.05.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 18.05.2023 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.9.2023.7.AKP. Pierwotnie analiza została zakończona 12.08.2023 r. Zgodnie z uwagami w analizach uwzględniono informacje z aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq™, a także uwzględniono dwa dodatkowe komparatory (ozanimod i filgotinib), zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w ramach *Programu lekowego B.55*, który obowiązuje od 1 maja 2023 r. Zaktualizowano również informacje dotyczące *Programu lekowego B.55*.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis niezaspokojonej potrzeby; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	9
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny.....	15
3.1. Populacja docelowa.....	15
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	16
3.3. Etiologia i patogenezę	19
3.4. Rozpoznawanie	22
3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG.....	26
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	34
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	34
3.5.2. Rokowanie i powikłania.....	35
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	37
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	38
3.7. Aktualne postępowanie medyczne.....	40
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	41
3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce	61
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	62

4. Interwencja – upadacytynib	69
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu	74
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	74
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	75
5. Komparatory	78
5.1. Opis komparatorów	80
6. Efekty zdrowotne	90
7. Rodzaj i jakość dowodów	94
7.1. Kierunki analiz – PICOS	95
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	98
8. Załącznik	99
8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów	99
8.2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje	103
8.3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	104
9. Spis tabel	119
10. Spis rysunków	121
11. Bibliografia	122

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> — kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> — Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADCY7	ang. <i>Adenylate Cyclase 7</i> — cyklaza adenylowa typu 7
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> — Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologów
AI	ang. <i>Activity Index</i> — skala aktywności
ALC	ang. <i>Absolute Lymphocyte Count</i> — Bezwzględna Liczba Limfocytów
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> — Bezwzględna Liczba Neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCRS	ang. <i>The American Society of Colon and Rectal Surgeons</i> — Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Okrężnicy i Odbytnicy
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	adenozynotrifosforan
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> — walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> — Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> — kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> — skala aktywności klinicznej
CARD9	ang. <i>Caspase Recruitment Domain Family Member 9</i> – domena rekrutacji kaspazy 9
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	ang. <i>cytomegalovirus</i> — cytomegalowirus
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> — białko C-reaktywne
CsA	cyklosporyna
DAI	ang. <i>Disease Activity index</i> — skala aktywności choroby
DALY	ang. <i>disability adjusted life-years</i> – lata życia skorygowane niesprawnością
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> — Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> — Europejska Agencja Leków
ESR	ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> — Szybkość Sedymentacji Erytrocytów
FIL	filgotynib

Skrót	Rozwinięcie
FNCCG	ang. <i>French national consensus clinical guidelines or the management of ulcerative colitis</i> — francuskie wytyczne dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, oparte na konsensusie
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> — Wspólna Komisja Federalna
GETECCU	hiszp. <i>Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa</i> — hiszpańska grupa robocza ds. leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
GRKK	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> — francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA	ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> — Ludzki Antygen Leukocytarny
HR	ang. <i>heart rate</i> – tętno
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> — jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> — ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> — nieswoiste zapalenie jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> — Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL	interleukina
IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23	odpowiednio interleukina — 2, 4, 6, 7, 9, 12, 15, 21, 23
IL-23R	receptor interleukiny-23
INF	infliksymab
IPAA	ang. <i>ileo-pouch-anal anastomosis</i> — proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem pomiędzy zbiornikiem krętniczym a odbytem
iv	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – kinazy janusowe
JAK1, JAK2, JAK3	ang. <i>Janus-activated kinases</i> - kinaza janusowa 1, 2, 3
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MACE	ang. <i>major adverse cardiac event</i> – ciężki niepożądany incydent sercowy
MadCAM-1	ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i> — śluzówkowa cząsteczka adhezyjna komórki-1
m.c.	masa ciała
MES	ang. <i>Mayo Endoscopic Score</i> – Kategoria endoskopowa według Mayo
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> — rezonans magnetyczny
Muc2	mucyna 2
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> — agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NRI	ang. <i>Nutrition Risk Index</i> — Żywnościowy Wskaźnik Ryzyka
OB	odczyn Biernackiego
OZA	ozanimod
pANCA	ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i> — przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii
pASCA	ang. <i>anti-saccharomyces cerevisiae antibodies</i> — przeciwciała IgA przeciwko <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> — australijska agencja oceny technologii medycznych
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> — reakcja łańcuchowa polimerazy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> — populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPAR	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i> — receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów
PTWOzNZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> — pediatryczna skala oceny aktywności choroby
REL μ	ang. resistin-like molecule β — cząsteczki β podobne do rezystyny
RRMS	ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i> – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>risk sharing schemes</i> — schemat podziału ryzyka
RTG	rentgen
S1P	ang. <i>sphingosine-1-phosphate</i> — sfingozyno-1-fosforan
S1P ₁ , S1P ₂ , S1P ₃ , S1P ₄ , S1P ₅	ang. <i>sphingosine-1-phosphate type 2, 3, 4, 5</i> — sfingozyno-1-fosforan o podtypie 1, 2, 3, 4, 5
SBC	port. <i>Sociedade Brasileira de Coloproctologia</i> — brazylijskie stowarzyszenie koloproktologiczne
sc	ang. <i>subcutaneous</i> — podanie podskórne
SCCAI	ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i> — prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
SCFA	ang. <i>short chain fatty acids</i> — krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> — Szkockie Konsorcjum ds. Leków
Th1	limfocyt Th1
Th17	limfocyt Th17
TK	tomografia komputerowa
TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> — czynnik martwicy nowotworu alfa
TNF- β	ang. <i>tumor necrosis factor beta</i> — czynnik martwicy nowotworu beta
TNFSF18	ang. <i>TNF Receptor Superfamily Member 18</i> — 18 członek receptora należącego do nadrodziny receptorów błonowych czynnika martwicy nowotworów

Skrót	Rozwinięcie
TOF	tofacytynib
TORONTO	ang. <i>Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group</i> — konsensus wypracowany przez kanadyjskie środowisko gastroenterologiczne
UCDAI	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> — skala aktywności WZJG
UCEIS	ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i> — endoskopowa skala nasilenia WZJG
UPA	upadacytynib
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
VTE	ang. <i>venous thromboembolism</i> – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
VZV	ang. <i>varicella zoster virus</i> — wirus ospy wietrznej i półpaśca
WED	wedolizumab
WGO	ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> — Światowa Organizacja Gastroenterologiczna
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Cel Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) stanowi określenie kierunków, zakresów oraz metod dalszych analiz oceny technologii medycznych. Będą one stanowić część wniosku dotyczącego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytinib) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którzy spełniają kryteria włączenia do programu lekowego.

Analiza zawiera opis problemu zdrowotnego, a także wnioskowanej interwencji. Dodatkowo opierając się o wytyczne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz danych z praktyki klinicznej w Polsce dokonano wyboru technologii opcjonalnych. W rezultacie określono kryteria włączania badań do analizy klinicznej na podstawie schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego stanowi chorobę przewlekłą, która według danych epidemiologicznych jest najczęściej występującą jednostką chorobową wśród grupy chorób zapalnych przewodu pokarmowego. Wśród najważniejszych cech charakterystycznych tego schorzenia można wymienić deregulację odpowiedzi immunologicznej i przewlekły stan zapalny w obrębie błony śluzowej jelita grubego. Obraz kliniczny może różnić się w zależności od stopnia nasilenia choroby, a także rozległości zmian chorobowych.

W opisywanym wniosku populację docelową stanowią dorośli chorzy z WZJG, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego B.55, czyli chorzy z rozpoznanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego, u których:

- występuje niedostateczna odpowiedź na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- nietolerancja leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- istnieją przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- wystąpiła utrata odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną lub azatiopryną.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA

Według Europejskiej Agencji Leków **pomimo postępu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, niestety nadal istnieje duże zapotrzebowanie na wdrożenie leczenia, które wykorzystywałoby nowe mechanizmy działania, a jednocześnie charakteryzowałoby się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.** EMA zaznacza, że mimo przyczynienia się terapii biologicznych do istotnej poprawy opieki nad chorymi z WZJG oraz stania się integralną częścią standardowego postępowania medycznego, nie u wszystkich chorych terapie te są wystarczająco skuteczne. W zależności od czynników takich jak czas trwania leczenia oraz określonych definicji punktów końcowych, aż u 1/3 chorych nie uzyskuje się pierwotnej odpowiedzi na zastosowaną terapię biologiczną. Natomiast wśród osób, które początkowo wykazują odpowiedź na leczenie terapią biologiczną, odsetek chorych z wtórnym brakiem odpowiedzi, czyli utratą odpowiedzi na leczenie stanowi aż od 30 do 50%. W tej grupie chorych istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych bez uzyskania trwałej korzyści klinicznej [EMA 2021].

Należy zauważyć, że Europejska Agencja Leków stwierdziła, że terapie doustne mogłyby być stosowane u chorych, u których zastosowanie terapii konwencjonalnej

nie prowadzi do uzyskania odpowiedzi na to leczenie lub uzyskana odpowiedź jest niewystarczająca. Terapie o doustnej drodze podania mogłyby być także skuteczne u chorych, u których wystąpił pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na terapię anty-TNF lub inną terapię biologiczną, a także wśród osób nietolerujących żadnego z tych leków [EMA 2021].

W licznych publikacjach podkreśla się również, że **WZJG w znacznym stopniu wpływa na jakość życia chorych**, ponieważ w przebiegu tej jednostki chorobowej dochodzi do rozwinięcia wyniszczających objawów, zaś choroba ma charakter postępujący. Dodatkowo WZJG powoduje znaczne ograniczenie aktywności społecznej i zawodowej, a także skutkuje wyższym odsetkiem wystawiania zwolnień lekarskich oraz bezrobocia. Co więcej, konsekwencje tej choroby, to również znaczne obciążenie emocjonalne chorego, przyczyniające się do stygmatyzacji społecznej i poczucia odseparowania od społeczności. Niezwykle istotny jest fakt, że **WZJG często rozpoznawane jest w młodym wieku i trwa zazwyczaj przez większą część życia. Podczas okresu aktywności choroby powoduje ona istotne obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem co utrzymuje się nawet w czasie remisji** [Armuzzi 2021, Calviño-Suárez 2021, Reves 2021, Uzdicki 2021, Van Assche 2016].

Dostosowanie metody leczenia dla chorego jest zależne od kilku czynników takich jak stopień zaawansowania choroby, rozległość zmian zapalnych w obrębie jelita grubego, wiek chorego, obecność chorób współistniejących, a także czas trwania i częstość nawrotów WZJG. Niezależnie od przypadku, główny cel terapii stanowi uzyskanie i utrzymanie długotrwałej remisji klinicznej oraz endoskopowej. Przyczyną tego jest potrzeba zminimalizowania stopnia niepełnosprawności oraz uniknięcia wykonania kolektomii lub prewencja rozwoju nowotworu jelita grubego [Armuzzi 2021]. Co więcej, przy wyborze odpowiedniej ścieżki terapeutycznej, coraz częściej bierze się pod uwagę preferencje chorego. Należy również zauważyć, że wyniki europejskiego badania wskazują, że preferowaną drogą podania leku w przypadku chorych z WZJG jest podanie doustne, które przeważa względem drogi dożylniej czy też podskórnej [Armuzzi 2021].

Upadacytynib ze względu na cechy takie jak doustna droga podania, skuteczność wykazana w badaniach klinicznych i jednocześnie akceptowalny profil bezpieczeństwa, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą wśród chorych na WZJG. Dotychczas głównym celem terapeutycznym w WZJG było leczenie objawów choroby. W ostatnim czasie nastąpiła zmiana podejścia w zakresie optymalnego celu terapeutycznego w postaci wygojenia błony śluzowej, które wiąże się z poprawą wyników, w tym zwiększoną długotrwałą remisją, zmniejszoną liczbą hospitalizacji i zmniejszoną częstością zabiegów chirurgicznych. Wykazano, że wygojenie błony śluzowej wiąże się z poprawą długoterminowych wyników leczenia chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Chorzy z wygojeniem błony śluzowej i bez wygojenia błony śluzowej krótko po rozpoczęciu leczenia w porównaniu z tymi, u których nie odnotowano wygojenia błony śluzowej znacznie częściej uzyskiwali długotrwałą remisję kliniczną (odpowiednio z częstością 65% vs 34%) oraz długotrwałe wygojenie błony śluzowej (odpowiednio z częstością 62% vs 21%). **Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują, że chorzy otrzymujący upadacytynib uzyskują utrzymującą się w długim okresie remisję i wygojenia błony śluzowej, które świadczą o wysokiej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania upadacytynibu.**

INTERWENCJA

Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.

	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dawka indukcyjna</i></p> <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni. Upadacytynib należy odstawić u każdego chorego, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka 15 mg jest zalecana u chorych z wyższym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), ciężkiego niepożądanego incydentu sercowego (MACE) i nowotworu złośliwego; • dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych chorych, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę; • należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. <p>U chorych w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę. U chorych odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Według najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w przebiegu WZJG, w przypadku niedostatecznej odpowiedzi, braku tolerancji lub utraty odpowiedzi na leczenie standardowe rekomendowane jest zastosowanie w kolejnej linii leczenia leków biologicznych lub inhibitorów JAK. Należy jednak zauważyć, że w momencie wydania wytycznych klinicznych upadacytynib nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p>Aktualnie w Polsce leki biologiczne i inhibitory JAK finansowane są ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.55. W ramach wspomnianego Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego aktualnie w Polsce finansowane są następujące leki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) infliksymab (INF) w dawce zalecanej w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>; 2) wedolizumab (WED) w dawce zalecanej w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>; 3) tofacytynib (TOF) w dawce zalecanej w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>; 4) ustekinumab (UST) w dawce zalecanej w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>; 5) ozanimod (OZA) w dawce zalecanej w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>; 6) filgotynib (FIL) w dawce zalecanej w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>.

<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja histologiczna; • wygojenie błony śluzowej; • poprawa endoskopowa; • trwała remisja kliniczna; • utrzymanie remisji klinicznej; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • czas do nawrotu choroby; • zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)¹. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Publikacje pełnotekstowe². • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

² Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

1. Cel analizy

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

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

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

2. Metodyka

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.

Ponadto, Rinvoq™ wskazany jest również

- w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego;
- w leczeniu dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby;
- w leczeniu dorosłych chorych z czynnym łuszczykowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby;
- w leczeniu dorosłych chorych (z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego) i/lub wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego) z czynną nieradiograficzną spondyloartropatią osiową, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi;
- w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne;
- w leczeniu dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż. chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata

odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego [ChPL Rinvoq™] w ramach programu lekowego, co zapewni możliwość systematycznego monitorowania leczenia oraz oceny jego skuteczności.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego chorzy kwalifikujący się do programu muszą spełnić łącznie poniższe kryteria:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- ciężka lub umiarkowana postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób ≥ 18 r.ż.):
 - niedostateczna odpowiedź na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub
 - nietolerancja leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub
 - przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub
 - utrata odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA.

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

3.2. Definicja i klasyfikacja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego należy do nieswoistych chorób zapalnych jelit. WZJG charakteryzuje się nieswoistym, rozlanym, przewlekłym stanem zapalnym oraz występowaniem okresów remisji i ostrych nawrotów z różnym czasem trwania. Etiologia tej choroby jest nadal niewyjaśniona, jednak wiadomo, że składa się na nią wiele czynników [Glinkowski 2018]. Zmiany zapalne najczęściej obejmują końcowy odcinek jelita grubego, w większości przypadków zajęta jest błona śluzowa odbytnicy, natomiast rzadko zajęte są wszystkie segmenty jelita grubego. Stan zapalny jest ograniczony do jelita grubego i nie rozprzestrzenia się do jelita cienkiego [Buchner 2002, Peppercorn 2021]. Zmiany zlokalizowane są w błonie śluzowej i powierzchniowej warstwie błony podśluzowej. W przypadkach o ciężkim nasileniu dochodzi do powstania owrzodzeń [Gonciarz 2017].

W 2005 roku w Montrealu, podczas Światowego Kongresu Gastroenterologii zaprezentowano dwie klasyfikacje WZJG:

- pierwsza z nich to skala rozległości zmian zapalnych w jelicie grubym, na jej podstawie rozróżnia się trzy typy choroby, które oznaczono symbolami E1, E2 i E3:
 - Symbol E1 oznacza lokalizację zmian w odbytnicy;
 - E2 zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego;
 - E3 zmiany zlokalizowane proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy;
- druga z zaprezentowanych klasyfikacji opiera się na ciężkości rzutu choroby, a stopnie oznaczono jako S0, S1, S2, S3 (gdzie symbol S0 oznacza najłagodniejszy rzut, remisję kliniczną z brakiem objawów, natomiast symbol S3 oznacza najcięższy rzut choroby) [Glinkowski 2018].

W tabelach poniżej przedstawiono opis podgrup wyróżnionych w obrębie obydwu klasyfikacji.


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

Zasięg zmian	Zmiany	Symbol
Zapalenie odbytnicy	Ograniczone do odbytnicy	E1
Postać dystalna/lewostronna	Położone dystalnie do zagięcia śledzionowego okrężnicy	E2
Postać rozległa	Sięgają proksymalnie poza zagięcie śledzionowe okrężnicy, czasem obejmując nawet całe jelito grube (ang. <i>pancolitis</i>), a niekiedy mogą sięgać dalszego odcinka jelita krętego	E3

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Glinkowski 2018*

W tabeli poniżej przedstawiono rozległość zmian w jelicie grubym w WZJG w zależności od rozległości stanu zapalnego, zgodnie z klasyfikacją zaprezentowaną w Montrealu [Ungaro 2017].

Tabela 2.
Fenotypy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według klasyfikacji montrealskiej

Zasięg zmian (symbol)	Schemat	Opis
Zapalenie odbytnicy (E1)		30-60% chorych Objawy: krwawienie z odbytnicy, bolesne parcie na mocz lub stolec



Zasięg zmian (symbol)	Schemat	Opis
Postać dystalna (E2)		16-45% Objawy: krwawienie z odbytnicy, bolesne parcie na mocz lub stolec
Postać rozległa (E3)		15-35% Objawy: gorączka, zmęczenie, objawy konstytucjonalne

Tabela 3.
Klasyfikacja z Montrealu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od ciężkości nasilenia rzutu choroby

Rzut choroby	Opis objawów	Symbol
Remisja kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> postać bezobjawowa 	S0
Łagodny rzut WZJG	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 stolców na dobę z krwią lub bez krwi, bez objawów ogólnych, OB w normie. 	S1
Umiarkowany rzut WZJG	<ul style="list-style-type: none"> >4 stolce na dobę z krwią, miernie nasilone objawy ogólne. 	S2
Ciężki rzut WZJG	<ul style="list-style-type: none"> ≥6 lub więcej stolców na dobę, tętno >90/min, temperatura ≥37,5°C, poziom hemoglobiny w surowicy krwi <10,5 g%, OB ≥30 mm/godz. 	S3

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Dodatkowo, w przypadku pojawienia się poważnych objawów, takich jak ≥10 stolców na dobę, tkliwego i rozdętego brzucha, nieustających krwawień, potrzeby przetaczania krwi oraz

widocznie rozszerzonej okrężnicy na obrazach RTG, ciężkość rzutu choroby określa się jako piorunującą [Silverberg 2005].

3.3. Etiologia i patogenezą

Chociaż etiologia WZJG nie jest do końca znana, to przyjmuje się, że za stan zapalny odpowiada nie jeden a wiele czynników, zarówno zewnętrznych, takich jak środowisko, oraz wewnętrznych, takich jak np. wiek, czynniki genetyczne czy też obecność innych chorób [Guo 2020, Kestheli 2020, Porter 2020, Tatiya-aphiradee 2018]. Dodatkowo istotne znaczenie mają czynniki środowiskowe. W literaturze można odnaleźć informacje wskazujące, że standardowy sposób odżywiania się w krajach zachodnich to dieta bogata w białko lecz uboga w błonnik pokarmowy, co może sprzyjać nagromadzeniu się w organizmie szkodliwych związków, takich jak siarkowodór oraz zmniejszaniu produkcji substancji korzystnie wpływających na mikroflorę jelitową, takich jak maślan [Gajendar 2019, Kestheli 2020, Lynch 2021, Porter 2020, Teigen 2019]. Istnienie tych czynników powoduje nie tylko zaburzenia bariery śluzówkowej, (w konsekwencji do zmiany prawidłowego składu mikroflory jelitowej) ale również prowadzi do nadmiernej i niewłaściwej odpowiedzi immunologicznej [Tatiya-aphiradee 2018, Porter 2020, Du 2020].

Poszczególne czynniki ryzyka zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Czynniki ryzyka zwiększonej podatności na wystąpienie WZJG

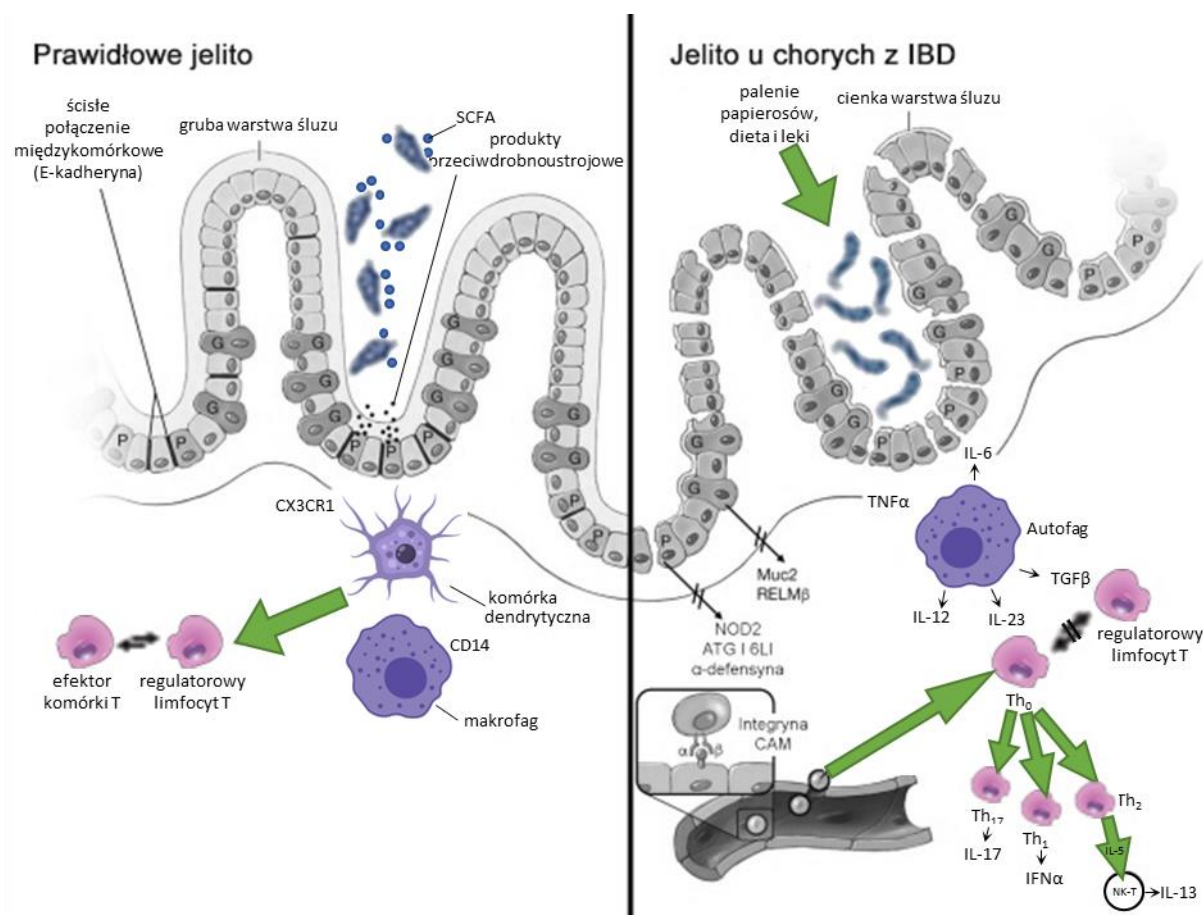
Czynniki ryzyka zwiększonej podatności na wystąpienie WZJG	Opis
Czynniki genetyczne oraz prozapalne	<p>m.in.: HLA (ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> – Ludzki Antygen Leukocytarny), ADCY7 (ang. <i>Adenylate Cyclase 7</i> – cyklaza adenylowa 7) – specyficzne dla WZJG i najsilniej powiązane z powstaniem WZJG oraz IL-23 (interleukina-23), Th17 (limfocyt Th17), JAK-STAT (kinaza Janusowa/przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji), IL-23R (receptor interleukiny-23), IL-12 (interleukina 12), JAK2 (ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinaza janusowa 2), CARD9 (ang. <i>Caspase Recruitment Domain Family Member 9</i> – domena rekrutacji kaspazy 9), TNFSF18 (ang. <i>TNF Receptor Superfamily Member 18</i> – 18 członek receptora należącego do nadrodziny receptorów błonowych czynnika martwicy nowotworów) – współdzielone z chorobą Crohna.</p> <p>Polimorfizmy w obrębie genów interleukin i receptorów interleukin a także innych genów odgrywają zasadniczą rolę w modulowaniu stanu zapalnego w organizmie, a tym samym mogą być podstawową przyczyną rozwoju WZJG. Również wzrost stężenia cytokin prozapalnych może odgrywać istotną rolę w powstaniu reakcji zapalnej błony śluzowej – cytokiny te odpowiadają za początek i podtrzymanie stanu zapalnego.</p> <p>Wykazano również na istnienie korelacji, zgodnie z którą u 15% chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, choroby te występują także u krewnych pierwszego stopnia. Ponadto ryzyko zachorowania na nieswoiste choroby zapalne jelit wynosi 8,9%, 8,8% i 3,5%, gdy choroba ta wystąpiła odpowiednio u potomstwa, u rodzeństwa i u rodziców. Jednoczesne występowanie WZJG u bliźniąt monozygotycznych wynosi 6,3% (dla porównania współczynnik zgodności wynosi prawie 60% w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna). WZJG występuje częściej w populacji żydowskiej niż w innych grupach etnicznych.</p>
Czynniki zakaźne (zakażenia wirusowe i bakteryjne)	<p>Są one potencjalnymi czynnikami mogącymi mieć wpływ na powstanie WZJG – jednak rola bakterii i wirusów stanowiących drobnoustroje zewnątrzopodne jako prowodzyrów WZJG nie została dotąd udowodniona. Wskazuje się na odwrotną zależność – rozwój nieswoistych chorób zapalnych uwarunkowany jest powstaniem nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na działanie bakterii zwanych komensalami, stanowiących skład prawidłowej flory jelitowej człowieka. Reakcja ta jest uwarunkowana m.in. przez mutacje w genach, w tym na genie <i>NOD2</i>. Zakażenia bakteryjne, np. zakażenia bakteriami <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Escherichia</i> oraz <i>Campylobacter</i> mogą wpływać na zaostrzenia WZJG. Również zmiany w składzie flory jelitowej mogą przyczyniać się do powstania WZJG.</p>
Wiek	<p>Odnotowuje się wzrost zachorowalności u osób starszych.</p>
Obecność innych chorób	<p>m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Parkinsona, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych oraz choroby nowotworowe</p>
Czynniki środowiskowe	<p>tj.: zamieszkiwanie w krajach rozwijających się, przejmowanie zachodnich wzorców stylu życia (np. zmniejszona aktywność fizyczna), nieprawidłowe nawyki żywieniowe, zanieczyszczenie środowiska.</p>

W wyniku działania czynników środowiskowych u chorych z nieswoistymi chorobami jelit dochodzi do rozwoju dysbiozy mikrobiologicznej. Następuje spadek liczby bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) i wzrost liczby bakterii białkowych. Dochodzi do obniżenia regulacji kadheriney nabłonkowej (E-kadheriney) i zmniejszenia grubości warstwy śluzu, natomiast komórki ząbkowe, takie jak mucyna 2 (Muc2) i białka β podobne do rezystyny (RELM β , ang. *resistin-like molecule β*) pracują w sposób nieprawidłowy. Mają również miejsce procesy związane z komórkami Panetha – wydzielanie

produktów przeciwdrobnoustrojowych a także patologię procesów związanych z autofagią. W błonie śluzowej chorych stwierdza się także zmniejszenie liczby makrofagów jelita grubego wykazujących ekspresję białka CD14 [Ramos 2019].

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

Rysunek 1.
Błona śluzowa jelita u zdrowych osób oraz u chorych z IBD



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Ramos 2019

WZJG charakteryzuje się aktywowaniem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przez antygeny poprzez komórki prezentujące antygen oraz limfocyty T. Komórki te inicjują kaskadę zapalną, obejmującą również aktywację adaptacyjnego układu odpornościowego, w wyniku czego dochodzi do wytwarzania prozapalnych cytokin, w głównej mierze czynnika martwicy nowotworu α (TNF-α) oraz interleukin (IL) 12 i 23, których jedną z funkcji jest transmisja

informacji przez białka wewnątrzkomórkowe (tj. białko JAK), nasilając na dodatek pobudzenie i ekspansję limfocytów. W przebiegu choroby występuje również wzmożona ekspresja dojrzałych komórek dendrytycznych, co może wskazywać na ich istotną rolę w inicjowaniu stanu zapalnego [Du 2020]. Stopień aktywacji komórek, które biorą udział w odpowiedzi immunologicznej występującej w przebiegu choroby jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby oraz indywidualnych cech każdego chorego [Nakase 2021].

Również kolonocyty, których działanie często ogranicza rozległość zmian chorobowych w WZJG do warstwy śluzówkowej i podśluzówkowej okrężnicy odgrywają kluczową rolę w patogenezie tej choroby. W komórkach kolonocytów dochodzi do zaburzonej ekspresji receptora PPAR γ (receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów gamma), który wpływa na zmniejszenie stanu zapalnego [Du 2020].

Dodatkowo najbardziej zewnętrzna warstwa błony śluzowej jelit, pokryta jest grubą warstwą mucyny, zapewniającej fizyczne oddzielenie antygenów od komórek odpornościowych jelit. Wykazuje ona także właściwości przeciwdrobnoustrojowe. W WZJG dochodzi do upośledzenia syntezy i wydzielania mucyny, prowadzi to do zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej dla różnego rodzaju patogenów do światła jelit, co następnie skutkuje stymulacją układu odpornościowego jelit [Du 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Proces rozpoznania WZJG jest złożony, podstawą jest ocena kliniczna, na którą składa się badanie podmiotowe oraz przedmiotowe. Chorobę potwierdza się za pomocą wyników badań biochemicznych, radiologicznych czy histologicznych [Conrad 2014, Eder 2018]. Zmiany chorobowe w jelicie grubym ocenia się za pomocą endoskopii w połączeniu z biopsją okrężnicy i końcowego odcinka jelita krętego. Dodatkowo oznacza się stężenia markerów stanu zapalnego jelit – kalprotektyny i laktoferyny w kale. Rozległość zmian chorobowych, aktywność choroby i obecność powikłań można ocenić za pomocą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego [ECCO 2018].

W obrazie histologicznym charakterystyczne dla fazy aktywnej WZJG są ogniskowe nacieki granulocytarne i ropnie w kryptach jelitowych, nadmierna liczba limfocytów i plazmocytozy w blaszce właściwej błony śluzowej, przekrwienie, zmniejszenie liczby komórek kubkowych i przerwanie ciągłości nabłonka w miejscach owrzodzeń [Swora 2012].

Objawy WZJG są niespecyficzne, jednakże najczęstszymi z nich, pozwalającymi na rozpoznanie choroby są: przewlekła biegunka, trwająca ponad cztery tygodnie oraz zmiany chorobowe świadczące o aktywnym stanie zapalnym. W związku z brakiem charakterystycznych objawów WZJG, podczas diagnostyki różnicowej należy wykluczyć inne choroby jelit z obecnym procesem zapalnym [Peppercorn 2021].

Poniżej przedstawiono opisy chorób, które uwzględniane są podczas diagnostyki różnicowej WZJG [Peppercorn 2021]:

- 1) Choroba Leśniowskiego-Crohna – w diagnostyce różnicowej na obecność choroby Leśniowskiego-Crohna wskazuje: brak krwawienia z odbytu, obecność choroby okołoodbytniczej (np. szczeliny odbytu, ropień odbytu) i przetok, stan zapalny w innej lokalizacji niż w odbytnicy, stan zapalny jelita krętego, obecność ziarninaków widocznych w badaniu endoskopowym.
- 2) Wsteczne zapalenie jelita krętego (ang. *backwash ileitis*) – w niektórych przypadkach może się pojawiać u chorych z aktywnym prawostronnym zapaleniem jelita grubego. Zmiany chorobowe powstałe u chorych ze wstecznym zapaleniem jelita krętego związanym z WZJG mają charakter rozproszony, natomiast w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna – nieregularny.
- 3) Infekcyjne zapalenie jelita grubego – obraz endoskopowy i objawy infekcyjnego zapalenia jelita grubego przypominają te występujące w przebiegu WZJG. Różnicowanie przeprowadza się za pomocą posiewu kału i biopsji okrężnicy.
- 4) Popromienne zapalenie jelit – w przypadku popromiennego zapalenia jelita z obecnością stanu zapalnego w odbytnicy lub esicy obraz endoskopowy przypomina obraz w WZJG. Popromienne zapalenie jelit występuje od kilku tygodni do kilku lat po napromienianiu powierzchni miednicy i jamy brzusznej. Diagnostyka różnicująca opiera się na obecności nacieków eozynofilowych, atypii nabłonka, zwłóknienia oraz teleangiektazji włóściczek, jednak obecność tych zmian nie jest specyficzna dla popromiennego zapalenia jelita.
- 5) Zapalenie uchyłka jelita grubego – na obecność zapalenia uchyłka jelita grubego wskazuje chirurgiczne usunięcie pętli jelita i hiperplazja limfoidalna w obrazie histologicznym.
- 6) Zespół samotnego wrzodu odbytnicy – w zespole samotnego wrzodu odbytnicy, tak jak w WZJG w obrazie endoskopowym może być widoczne owrzodzenie błony śluzowej. Diagnostyka różnicowa opiera się na badaniu histologicznym, w zespole samotnego

wrzodu odbytnicy występuje pogrubiona warstwa błony śluzowej i zniekształcone są krypty jelitowe. Dodatkowo objawami charakterystycznymi dla zespołu wrzodu odbytnicy są krwawienia, bóle brzucha oraz zmiany nawykowe w czynności jelit.

- 7) Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi – u chorych z przeszczepem szpiku kostnego w wywiadzie, z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi w postaci jelitowej może wystąpić przewlekła biegunka. Mogą być obecne objawy charakterystyczne dla zajęcia proksymalnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak dysfagia i bolesne owrzodzenia oraz innych narządów (np. zajęcie wątroby, o czym świadczy podwyższona wartość prób wątrobowych, zajęcie skóry przypominające zmiany liszajowate). Obraz endoskopowy WZJG i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi nie pozwala na ich jednoznaczne odróżnienie. W badaniu histologicznym u chorych z przewlekłą postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w postaci jelitowej obecna jest uwidocznioma martwica komórek krypt jelitowych z kumulacją materiału zwyrodnieniowego.
- 8) Zapalenie jelita grubego związane z przyjmowanymi lekami – zapalenie jelita grubego może być spowodowane przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także kwasu retinowego, inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, mykofenolanu mofetylu, związków złota. Leki te mogą powodować przewlekłą biegunkę i krwawienie. Diagnostykę różnicową przeprowadza się za pomocą wywiadu z chorym (informacje o stosowanych lekach) i biopsji, w zapaleniu jelita grubego związanym z przyjmowanymi lekami obecne jest nieswoiste zapalenie lub nadżerki błony śluzowej.

Badanie endoskopowe:

W WZJG badanie endoskopowe jelita grubego z pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej jest podstawą do rozpoznania choroby, dodatkowo badanie to umożliwia ocenę rozległości zmian, nadzór nad aktywnością choroby czy zaobserwowania zmian onkologicznych [Glinkowski 2018, Mokrowiecka 2014].

Objawami WZJG najczęściej obserwowanymi w obrazie endoskopowym są: przekrwienie błony śluzowej i zanik siateczki naczyniowej [Glinkowski 2018]. Obraz endoskopowy typowy dla rozpoznania WZJG obejmuje zmiany chorobowe z początkiem w odbytnicy i rozciągające się (w sposób ciągły) do kolejnych segmentów jelita grubego. W łagodnej postaci choroby, w obrazie endoskopowym naczynia błony śluzowej są niewyraźne oraz występuje obrzęk

i granulowanie błony. Wraz z postępującą chorobą zwiększa się kruchość błony śluzowej, wpływając tym samym na wyższe ryzyko wystąpienia krwotoków, co można zaobserwować w trakcie badania podczas kontaktu błony z endoskopem [Swora 2012]. Dla WZJG o ciężkim nasileniu charakterystyczne są obszary głęboko i nieregularnie owrzodzone, obecne są także fragmenty błony śluzowej pozbawionej nabłonka, dodatkowo może pojawić się krwisto-ropny wysięk. Dla postaci przewlekłej WZJG charakterystyczna jest obecność polipów zapalnych i wygładzenie fałdów błony śluzowej [Mokrowiecka 2014]. Wraz z zaawansowaniem choroby możliwe jest rozwinięcie się polipów rzekomych [Glinkowski 2018]

Badanie laboratoryjne i serologiczne:

W celu rozpoznania choroby wykonuje się podstawowe badania laboratoryjne, badania te nie są specyficzne dla WZJG, pozwalają jednak na wykrycie procesów zapalnych oraz ocenę aktywności choroby i jej powikłań [Conrad 2014]. Wykonuje się morfologię krwi obwodowej, oznaczenie białka CRP w surowicy krwi i OB. Dodatkowo wykonuje się proteinogram i oznacza poziom elektrolitów. W diagnostyce IBD oznacza się przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (pANCA) oraz przeciwciała IgA przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (pASCA) [Swora 2012]. Należy także oznaczyć stężenie markerów zapalenia jelit – kalprotektyny i laktoferyny w kale [ECCO 2018].

Badanie obrazowe:

Wykonanie badań obrazowych takich jak: zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej, tomografia komputerowa, USG jamy brzusznej, wlew kontrastowy doodbytniczy, obrazowanie za pomocą MRI, testy wchłaniania jelitowego, pozwala na rozpoznanie zmian pozajelitowych oraz powikłań u chorych z WZJG [Mokrowiecka 2014, Swora 2012]. Pogrubienie ściany jelita i zanik haustracji widoczny jest w obrazach TK, MRI i USG jamy brzusznej. Dodatkowo za pomocą badania USG ocenia się rozległość zmian zapalnych, a za pomocą TK głębokie owrzodzenia i obecność polipów zapalnych. W obrazie TK u chorych z WZJG można również rozpoznać zwężenie światła odbytnicy ze współistniejącym poszerzeniem przestrzeni przedkrzyżowej (>2 cm) oraz ostre rozdęcie okrężnicy. Również obraz RTG pozwala na rozpoznanie rozdęcia okrężnicy, gdzie średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej wynosi $\geq 5,5$ cm [Rydzewska 2021].

W diagnostyce WZJG nie zaleca się wykonywania kontrastowego wlewu doodbytniczego, szczególnie w ciężkiej postaci choroby, ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego rozdęcia

okreźnicy. Kontrastowy wlew doodbytniczy można wykonać jedynie w początkowym i umiarkowanym etapie choroby w celu wykrycia ziarnistości i płytkich owrzodzeń błony śluzowej, natomiast w bardziej zaawansowanym stadium WZJG w celu uwidocznienia polipów zapalnych. W postaci przewlekłej badanie to umożliwi uwidocznienie zaniku haustracji i skrócenia jelita [Rydzewska 2021].

Badanie histologiczne:

Do typowych objawów histologicznych występujących w WZJG zalicza się ostry stan zapalny w przypadku aktywnej postaci choroby oraz rozszerzenie przewlekłego stan zapalnego błony śluzowej. Obraz histologiczny zależy od zaawansowania choroby. Początkowo występujące ostre zapalenie krypt, obecne w łagodnej postaci aktywnej choroby, w umiarkowanej postaci aktywnego WZJG przechodzi w powstanie ropni w kryptach. Ostry stan zapalny prowadzi do rozwinięcia się owrzodzeń błony śluzowej w ciężkiej postaci choroby. Odcinki, w których nie występują owrzodzenia i błona śluzowa jest względnie zachowana określa się pseudopolipami, ze względu na charakterystyczny polipowaty wygląd. WZJG może prowadzić do rozwoju dysplazji błony śluzowej jelita grubego, dysplazja natomiast zwiększa ryzyko rozwoju gruczolakoraka jelita grubego [Rowe 2020].

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG

Na podstawie wskaźników aktywności WZJG opracowano skale, mające na celu ujednoczenie i ułatwienie prawidłowego sklasyfikowania zaawansowania choroby [D’Haens 2007, Conrad 2014, Glinkowski 2018]. Wybrane skale zostały wymienione w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Wybrane skale aktywności klinicznej WZJG

Skala
skala Schroedera (nazywana skalą Mayo lub skalą aktywności choroby – DAI);
zmodyfikowana skala Mayo;
skala Truelove’a i Wittsa;
skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego;
skala Sutherlanda (nazywana skalą aktywności WZJG – UCDAI, ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i>);
skala Rachmilewicza (skala aktywności klinicznej – CAI, ang. <i>Clinical Activity Index</i>);
skala Lichtigera (nazywana zmodyfikowaną skalą Truelove’a i Wittsa);
skala Seo (nazywana skalą aktywności – AI, ang. <i>Activity Index</i>);

Skala
skala Powella-Tucka (nazywana skalą św. Marka);
skala SCCAI (ang. <i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i> – prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego);
endoskopowa skala nasilenia WZJG (UCEIS, ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i>);
klasyfikacja Barona będąca skalą endoskopową;
indeks Geboesa (histologiczna ocena nasilenia WZJG);
Klasyfikacja Montrealska Nasilenia WZJG;
oraz skale oceniające stopień odżywienia (np. NRI ang. <i>Nutrition Risk Index</i> – Żywieniowy Wskaźnik Ryzyka).

W ramach programu lekowego B.55 za pomocą skali Mayo ocenia się aktywność choroby, dlatego też poniżej jako pierwszą opisano tą skalę. Dodatkowo uwzględniono również charakterystykę innych skal używanych do oceny aktywności WZJG.

Skala Schroedera (skala Mayo)

W skali Schroedera (skala Mayo) pod uwagę brane są cztery zmienne, które oceniają aktywność choroby. Do zmiennych tych należą:

- dobową liczbą wypróżnień,
- krwawieniem z jelita grubego,
- stanem jelita ocenianym na podstawie badania endoskopowego,
- oceną stanu i objawów występujących u chorego, której dokonuje lekarz.

Oceny dokonuje się za pomocą punktów, od 0 do 3, przy czym wyższym wartościom przyporządkowuje się aktywniejszy typ choroby. W skali tej oceniane jest także samopoczucie chorego, chociaż ocena ta nie ma wpływu na zdefiniowaną 12-punktową skalę punktacji [Glinkowski 2018].

W skali Mayo całkowita remisja definiowana jest jako wynik równy 0 punktów, co oznacza: standardową częstotliwość wypróżnień, brak krwi w stolcu, poprawne wyniki endoskopowe oraz brak objawów stwierdzony na podstawie oceny ogólnej lekarza i funkcjonowanie chorego oceniane jako dobre [Glinkowski 2018].

W całkowitej skali Mayo przy uzyskaniu 3-5 pkt stwierdza się łagodną postać choroby, wynik 6-10 pkt świadczy o postaci umiarkowanej WZJG, natomiast w przypadku wyniku 11-12 pkt rozpoznaje się ciężkie nasilenie choroby [Glinkowski 2018].

Szczegółową punktację w skali Mayo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Skala Schroedera (skala Mayo)

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

0 pkt – remisja;

3-5 pkt – łagodna postać choroby

6-10 pkt – umiarkowana postać choroby

11-12 pkt (lub w opisie >10 pkt) – WZJG o ciężkim nasileniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Zmodyfikowana skala Mayo

W 2007 r. skala Mayo została zaktualizowana w wyniku czego powstała skala zmodyfikowana [Glinkowski 2018].

Szczegółową punktację w zmodyfikowanej skali Mayo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Zmodyfikowana skala Mayo

Punktacja	Parametr			
	Częstość wypróżnień	Krwawienie z jelita grubego	Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Ogólna ocena lekarza*
0	Prawidłowa	Brak	Prawidłowa	Norma

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

*ocena subiektywna – głównie obecność bólu brzucha, ogólne samopoczucie, wynik badania przedmiotowego

Interpretacja wyniku:

0 pkt – remisja;

1-4 pkt – łagodna postać choroby

5-8 pkt – choroba o średniej aktywności

9-12 pkt – ciężki rzut WZJG

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Istnieje również kliniczna skala Mayo, nazywana też częściową skalą Mayo (PMS, ang. *Partial Mayo Score*). Ocenia się w niej tylko nieinwazyjne domeny ze wszystkich domen skali Mayo, do których należy częstość wypróżnień, krwawienie z odbytu i ogólna ocena lekarza. W skali tej nie uwzględnia się oceny dokonanej za pomocą badania endoskopowego. Analogicznie do skali Mayo dokonuje się oceny za pomocą punktów w przedziale 0-3. Wynik uproszczonej skali Mayo koresponduje z wynikiem pełnej skali Mayo w identyfikowaniu odpowiedzi klinicznej. [Lewis 2008, Dhanda 2012]. Według grupy ds. badań nad nieswoistymi zapaleniami jelit (IG-IBD, ang. *The Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease*) zakres punktowy określający stopień aktywności choroby w klinicznej skali Mayo przedstawia się następująco:

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

Skala Truelove'a i Wittsa

Skala ta wykorzystywana jest do oceny ciężkości rzutów choroby w praktyce klinicznej – jest to najczęściej używana klasyfikacja aktywności WZJG, a uzyskane wyniki dobrze przekładają

się na stan ogólny chorego. Rozpatrywanych jest sześć cech, z których większość jest badana rutynowo u wszystkich chorych z WZJG [Glinkowski].

Według skali Truelove'a i Wittsa można stwierdzić remisję kliniczną, jeżeli u chorego zostaną spełnione wszystkie z podanych kryteriów:

- 1 lub 2 stolce na dzień bez śladu krwisto-ropnego;
- brak gorączki;
- brak tachykardii (HR <100/min);
- poziom hemoglobiny w normie;
- prawidłowe OB;
- wzrost masy ciała [Glinkowski 2018].

Tabela 8.
Skala Truelove'a i Wittsa (klasyfikacja ciężkości rzutów WZJG)

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2019

Skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego

Chorych z WZJG, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź na leczenie zachowawcze kwalifikuje się do leczenia operacyjnego. W celu oceny nasilenia choroby u tych chorych opracowano skalę nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego [Glinkowski 2018]. Do stosowanych chirurgicznych sposobów postępowania należą: proktokolektomia, kolektomia z wytworzeniem ileostomii końcowej lub operacje odtwórcze. Najczęstszym powikłaniem zabiegów chirurgicznych u chorych z WZJG jest zapalenie w obrębie wytworzonego zbiornika zwane *pouchitis*. W skali tej przeprowadza się ocenę kliniczną, endoskopową oraz histologiczną. Zapalenie zbiornika rozpoznawane jest, jeśli suma punktów w tej skali >7 [Glinkowski 2018].

Skala Sutherlanda

Skala Sutherlanda zwana również Skalą Aktywności Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (UCDAI) ocenia aktywność choroby za pomocą czterech parametrów (w skali punktowej 0-3), przy czym wyższym wartościom przyporządkowuje się bardziej nasilone zmiany. Osiągnięcie wyniku 12 pkt świadczy o najbardziej nasilonej postaci choroby. W skali tej odpowiedź na leczenie stwierdza się, jeśli nastąpi zmniejszenie wyniku o co najmniej 2 pkt [Kucharski 2012].

Tabela 9.
Skala Sutherlanda (UCDAI)

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

Źródło: Kucharski 2012

Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewita (CAI)

Kolejną skalą oceniającą aktywność WZJG jest Skala Aktywności Klinicznej (CAI), która została opracowana przez Rachmilewita i współpracowników. Na ocenę w tej skali składa się siedem parametrów: liczba stolców, obecność krwi w stolcu, całkowita ocena stanu i objawów chorego dokonana przez lekarza, obecność bólów brzucha, podwyższonej temperatury (spowodowanej zapaleniem okrężnicy), objawy pozajelitowe i badania laboratoryjne [Kucharski 2012]. W skali tej przyznaje się punkty w zakresie 0-29 (wyższe wyniki wskazują na większą aktywność choroby) [Kucharski 2012].

Tabela 10.
Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewita (CAI)

Objawy	Punktacja
Liczba stolców w tygodniu	

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

Indeks Geboesa

Do oceny histologicznego wygojenia błony śluzowej u chorych z WZJG wykorzystuje się Indeks Geboesa opracowany w 2000 roku. Indeks ten składa się z 6 stopni klasyfikacji [Geboes 2000, D'Haens 2007]. Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG

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

Stopień	Indeks
5.2	Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta
5.3	Jednoznaczna nadżerka
5.4	Owrzodzenie lub ziarnina

Źródło: opracowanie własne na podstawie Geboes 2000

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, która charakteryzuje się rozregulowaniem odpowiedzi immunologicznej oraz przewlekłym stanem zapalnym w błonie śluzowej jelita grubego [Cichoż-Lach 2021, Sandborn 2021, Uździcki 2021]. W obrazie klinicznym WZJG widoczna jest kruchość błony śluzowej oraz obecność nadżerek na powierzchni ściany jelita grubego, a związane z tym krwawienia są najbardziej specyficznymi cechami choroby [Lynch 2021].

Zespół objawów manifestujących WZJG może się różnić w zależności od rozległości zmian i stopnia nasilenia choroby. U chorych ze stanem zapalnym zlokalizowanym w odbytnicy jest to głównie parcie na mocz i uczucie niepełnych wypróżnień, z kolei przy rozległym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (*pancolitis*) – krwawa biegunka i bóle brzucha [Lynch 2021, Ungaro 2017].

Zmiany chorobowe najczęściej mają początek zlokalizowany w odbytnicy i mogą rozszerzać się w kierunku proksymalnym w stronę okrężnicy [Gonciarz 2017, Ungaro 2017]. Wskazuje się, iż stan zapalny w przebiegu WZJG obejmujący obszar odbytnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego występuje u około 40-50% chorych, obszar odbytnicy i lewej części okrężnicy u około 30-40% chorych, a zmiany chorobowe występujące w całej okrężnicy u 20% chorych [Gonciarz 2017].

Najczęstsze objawy występujące u chorych z WZJG to biegunka, często z krwią i śluzem, ból brzucha, stany podgorączkowe lub gorączka, upośledzona aktywność fizyczna, złe samopoczucie i utrata masy ciała. Jednak bóle brzucha są mniej specyficznym objawem niż w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Chorzy z WZJG mogą doświadczać wystąpienia szczeliny

lub wyrosli odbytu z powodu podrażnień związanych z biegunką [Gonciarz 2017, Lynch 2021, Ungaro 2017].

W obrazie klinicznym WZJG można również wyróżnić objawy pozajelitowe, występujące u 10% do 30% chorych. Objawy związane z tą chorobą obejmują zapalenie nadtwardówki i błony naczyniowej oka, artropatię obwodową, rumień guzowaty i piodermię zgorzelinową. Objawy występujące niezależnie od stopnia aktywności zapalnej choroby jelit obejmują artropatie osiowe, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Wśród objawów tego typu wyróżnić można również pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Wykazano, że rozwój tego schorzenia wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego [Lynch 2021].

Stopień zaawansowania choroby determinuje również zastosowanie odpowiedniego leczenia. Chorzy z WZJG o ciężkim nasileniu wymagają leczenia szpitalnego, podczas gdy leczenie chorych z łagodną postacią WZJG (zwłaszcza jeśli zmiana dotyczy tylko odbytnicy i/lub lewej części okrężnicy), może być prowadzone w trybie ambulatoryjnym, również przez lekarza rodzinnego, jeśli istnieje pewność co do postawionego rozpoznania [Gonciarz 2017].

WZJG charakteryzuje się ostrymi nawrotami, które mogą trwać od tygodni do kilku miesięcy. Pomiedzy nawrotami występują okresy całkowitej remisji. Choroba ta zwykle rozwija się stopniowo, a czynniki predysponujące do zaostrzenia WZJG obejmują: stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stres emocjonalny, zmiany diety i stosowanie antybiotyków (z powodu infekcji jelitowych i innych narządów), a także obecność *Clostridium difficile*. Zakażenie *Clostridium difficile* wiąże się również ze znacznie zwiększonym ryzykiem chirurgicznym i śmiertelnością. Nawroty choroby występują częściej w populacji chorych <40 r.ż., z ciężkim przebiegiem pierwszego rzutu lub rozwinięciem stanu zapalnego w całej okrężnicy podczas pierwszego epizodu [Lynch 2021, Szczeklik 2020, Ungaro 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

WZJG wiąże się z niepewnym rokowaniem, jego przebieg został opisany jako trudny do przewidzenia, a samo WZJG jako poważna choroba [Szczeklik 2020]. Całkowite wyleczenie WZJG prawdopodobnie nie jest możliwe, choroba ta trwa całe życie. Jak wspomniano we wcześniejszych rozdziałach, przebieg WZJG obejmuje okresy remisji i zaostrzeń, które wpływają na sprawność chorego, a tym samym prowadzą do obniżenia jakości życia [Chrobak-Bień 2018, Mokrowiecka 2014].

Wskaźniki dotyczące umieralności wśród chorych z WZJG są zbliżone do tych raportowanych w populacji ogólnej [Szczeklik 2020]. Większą śmiertelność odnotowuje się w populacji chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych [Uździcki 2021]. Również wyniki badań oceniających śmiertelność w WZJG są niejednoznaczne. Większość z tych badań została przeprowadzona przed wprowadzeniem do leczenia leków biologicznych, dodatkowo jako ograniczenia wskazać można fakt, iż badania te nie oceniały oczekiwanej długości życia ani długości życia skorygowanej o stan zdrowia. Wskazano jednak, że w wyniku rozwoju opieki specjalistycznej wzrosła skuteczność leczenia a tym samym zmniejszyła się śmiertelność wśród chorych [Kuenzig 2020].

Chorzy z WZJG są dwukrotnie bardziej narażeni na rozwój zakrzepów krwi oraz zgon związany z zakrzepicą w stosunku do osób bez rozpoznania WZJG. Czas trwania leczenia jest czynnikiem wpływającym na rokowanie chorych z WZJG, a wytyczne ECCO podkreślają, że nieodpowiedni czas trwania leczenia prowadzi do zwiększonego ryzyka szybkich zaostrzeń choroby. Ponadto kontynuacja przerwanej wcześniej leczenia może nie przynieść oczekiwanego efektu terapeutycznego [ECCO 2018].

Istotnym powikłaniem jest zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, szczególnie u chorych ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, nowotworami jelita występującymi u członków rodziny, z polipami pozapalnymi oraz z rozległym WZJG. Szacuje się, że u chorych z WZJG ryzyko zachorowania na raka jelita wynosi odpowiednio 2%, 8% i 18% po 10, 20 i 30 latach trwania choroby. Udowodniono, że ryzyko zachorowania na nowotwór jelita wzrasta wraz z rozprzestrzenianiem się zmian na większą część jelita – u chorych z zapaleniem zlokalizowanym wyłącznie w odbytnicy prawdopodobieństwo zachorowania na raka jelita jest takie samo jak w populacji ogólnej [ECCO 2018, Ungaro 2017].

Inne powikłania jelitowe obejmują również polipowatość (najczęstsze miejscowe powikłanie z powodu uszkodzenia błony śluzowej), ostre rozdęcie okrężnicy (powikłanie zagrażające życiu występujące u około 3% chorych) oraz inne powikłania jelitowe, takie jak np. perforacja okrężnicy, z którą może wiązać się ryzyko nagłej operacji, zwężenie jelita czy przetoki i ropnie [Rydzewska 2021].

Wielu chorych zmaga się ze stanami zapalnymi zlokalizowanymi pozajelitowo i obejmującymi inne układy. Część z nich rozwijają się podczas rzutów choroby, a ich ustąpienie wiąże się z ustąpieniem stanu zapalnego. Powikłania takie jak rumień guzowaty czy obwodowe zapalenie

stawów, nie wymagają oddzielnej terapii – leczenie ukierunkowane na WZJG zmniejsza stopień nasilenia objawów lub wymaga krótkotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Inna grupa powikłań, to w znacznej części schorzenia wątroby i dróg żółciowych, pojawiające się niezależnie od rzutu choroby. Ponadto występują takie powikłania jak zapalenie błony naczyniowej oka związane z WZJG, które jest poważnym stanem, wymagającym natychmiastowej porady specjalisty z dziedziny okulistyki, ponieważ może doprowadzić do utraty wzroku [ECCO 2017, Rydzewska 2021].

Należy podkreślić, że ważnym powikłaniem występującym u chorych z WZJG jest związane z chorobą obciążenie psychiczne. Podczas WZJG często dochodzi do rozwoju stanów depresyjnych i wzrostu poziomu stresu [ECCO 2017].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie chorych na WZJG obejmuje:

- badania rutynowe – morfologia krwi obwodowej, stężenie elektrolitów i frakcji białkowych OB, CRP;
- badania stanowiące nadzór onkologiczny – kolonoskopia (z pobraniem wycinków i badaniem histologicznym) lub chromoendoskopia.

Badania należy wykonać w czasie trwania remisji, po 8 latach trwania choroby, przy czym częstość monitorowania powinna być dostosowana od indywidualnego profilu ryzyka – w przypadku chorych, u których stan zapalny zajmuje całą okrężnicę, zalecane jest przeprowadzanie kolonoskopii co 2 lata lub co rok, jeżeli czas trwania choroby wynosi 20 lat, jednak jeżeli zajęta jest jedynie odbytnica, nie wskazuje się na konieczność wykonywania kolonoskopii jako badania kontrolnego – w tym wypadku chorzy powinni stosować się do standardowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych ukierunkowanych na raka jelita grubego.

- badania mające na celu wykrycie powikłań związanych z wątrobą i drogami żółciowymi – okresowe oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, aktywności fosfatazy zasadowej oraz glutamylotranspeptydazy.

Najczęściej przeprowadzanym testem diagnostycznym u chorych z WZJG, u których podejrzewana jest obecność pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych jest cholangiografia metodą rezonansu magnetycznego. Przy wystąpieniu

niejednoznacznych wyników – zalecane jest przeprowadzenie biopsji wątroby [Rydzewska 2021, Szczeklik 2020, Ungaro 2017].

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

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych:

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny choroby oraz jej przebieg, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie są: remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, remisja histologiczna, wygojenie błony śluzowej, poprawa endoskopowa i inne.

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

WZJG jest najczęściej występującą chorobą z grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego [Lynch 2021]. Częstość występowania WZJG wzrosła w czasie ostatnich kilku lat. Największe rozpowszechnienie choroby występuje wśród rasy białej krajów wysokorozwiniętych, głównie Europy i Ameryki Północnej. Jednakże w ostatnich latach znacznie wzrosła częstość występowania WZJG również w krajach nowo uprzemysłowionych, głównie w Azji, Ameryce Środkowej i Południowej. Obecnie WZJG jest chorobą o zasięgu ogólnosiwiatowym [Chrobak-Bień 2018, Cha 2019].

Rozpowszechnienie WZJG jest podobne wśród mężczyzn i kobiet, zachorować można w każdym wieku, jednakże szczyt zachorowalności przypada na 30-40 rok życia [Ungaro 2017, Du 2020, Cichoż-Lach 2021], natomiast według części badań rozkład częstości zachorowań przedstawiany jest jako dwumodalny, z pierwszym szczytem występującym między 30 a 40 rokiem życia (wyższy szczyt), oraz drugim szczytem między 60 a 70 rokiem życia (niższy szczyt) [Du 2020, Lynch 2021]. Według dostępnych danych powyżej 60 roku życia rozpoznaje się ok. 10%-15% nowych przypadków WZJG [Du 2020].

W Europie rozpowszechnienie WZJG należy do najwyższych na świecie i wynosi około 1,3-2,1 mln osób [Cichoż-Lach 2021]. Częstość występowania WZJG różni się w poszczególnych

krajach europejskich, w zależności od źródła zawiera się w przedziale od 0,9 lub 1,2 do 24,3 lub 20,3 przypadków na 100 000 osobolat [Cichoż-Lach 2021, Gajendran 2019]. Chociaż WZJG jest bardziej rozpowszechnione w krajach Europy Zachodniej i Północnej, to w ostatnich latach w krajach Europy Wschodniej obserwuje się wzrost występowania i zapadalności na tą chorobę [Cichoż-Lach 2021].

Z danych dotyczących lat 2009-2020, opublikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w Polsce, wynika, że na choroby należące do IBD łącznie cierpi 96 809 chorych w Polsce, co jest równe 0,25% całej populacji kraju (tj. około 1 na 400 osób cierpi na nieswoistą zapalną chorobę jelit). Natomiast w 2020 roku na WZJG w Polsce cierpiało 73 235 chorych, rozpowszechnienie choroby było większe wśród mężczyzn niż wśród kobiet (201,4 chorych mężczyzn na 100 000 osób vs 182,0 chorych kobiet na 100 000 osób). Najwięcej chorych było w wieku 60-69 lat (275,00 chorych na 100 000 osób), a liczba chorych najmłodszych, w wieku od 0 do 19 lat wynosiła 2 064. Dodatkowo na WZJG choruje trzy razy więcej osób, niż na chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC). W ostatnich latach, które obejmowały dane opublikowane przez NFZ zaobserwowano wzrostowy trend zachorowalności na WZJG w Polsce, chociaż większe tempo wzrostu zachorowalności zaobserwowano w latach 2012-2015 niż 2015-2018. Trend ten dotyczył każdej grupy wiekowej, która była analizowana oraz był niezależny od płci. W grupie osób powyżej 60 roku życia odnotowano najwyższy wzrost rozpowszechnienia choroby, natomiast najmniejszy wśród osób poniżej 20 roku życia [Zagórowicz 2022]. Według danych opublikowanych przez MZ, w 2014 roku wskaźnik zapadalności wyniósł 33,2 przypadków na 100 tys. osób, a wskaźnik chorobowości – 248,0 na 100 tys. osób [MZ 2018]. Współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*, lata życia skorygowane niesprawnością) dla IBD obliczony w 2019 roku stanowił 3,47% dla polskiej populacji [MZ 2019].

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

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

Obciążenie chorobą

Obciążenia związane z przebiegiem WZJG obejmują różne obszary funkcjonowania, jak również realnie wpływają na życie chorych i całego społeczeństwa. Wielopłaszczyznowość tych obciążeń prowadzi do narastania dyskomfortu psychicznego i fizycznego, który wynika z bólu, związanego z przebiegiem WZJG i z ograniczenia czy też utraty pełnionych wcześniej ról społecznych [Rydzewska 2019].

Choroba znacząco obniża jakość życia chorych, co spowodowane jest występującym bólem i wyniszczającymi objawami. Objawy choroby, jak częste biegunki, krwawienia z odbytu, bóle brzucha, czy obecność parcia naglącego dodatkowo przekładają się na wykluczenie społeczne oraz obciążenie psychiczne chorych z WZJG. Chorzy zmuszeni są do częstych wizyt w toalecie, dlatego też dodatkowo istotnym obciążeniem psychicznym, jest nieustanna obawa o brak szybkiego dostępu do toalety. Ze względu na częste wypróżnienia chorzy zmuszeni są ograniczyć życie towarzyskie, zajęcia rekreacyjne i aktywność fizyczną. Zwiększenie dostępu do toalety umożliwia zatrudnienie chorych na WZJG, jednak, ze względu na częste wypróżnienia, ich wydajność pracy jest zmniejszona. Dyskomfort psychiczny wśród chorych budzą również obawy przed postępem choroby, hospitalizacją i brakiem kontroli nad funkcjami organizmu [Yarlas 2018, Uździcki 2021]. Zmniejszenie aktywności społecznej może przyczyniać się do problemów związanych z izolacją, obniżonym samopoczuciem i depresją, które są częste w przypadku chorych z WZJG [Yarlas 2018].

W populacji chorych na WZJG nie odnotowuje się zwiększonej liczby zgonów w porównaniu z populacją ogólną, co zostało podkreślone w rozdziale 3.5.2. Mimo to należy podkreślić, że WZJG jako nieuleczalna, przewlekła choroba często prowadzi do niepełnosprawności, przez co chorzy nie są zdolni do pracy [Ungaro 2017].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

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

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, 2 dokumenty wydane przez Polską Grupę Roboczą Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z chorymi z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19. Odstąpiono od szczegółowego opisu obejmującego postępowanie podczas pandemii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również dokumenty wydane przez ECCO w 2017, 2021 oraz 2022 roku, wytyczne dotyczące leczenia WZJG przedstawione w tych dokumentach były zbieżne, dlatego też w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń zdecydowano się przedstawić jedynie informacje zawarte w dokumencie wydanym w 2022 roku.

Dodatkowo zidentyfikowano pięć dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje w latach 2013-2016 (*FNCCG 2016*, *WGO 2015*, *SBC 2015*, *TORONTO 2015*, *GETECCU 2013*)³, jednakże również w tym przypadku odstąpiono od ich opisu ze względu na możliwość przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

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

Wytyczne zagraniczne

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

Wytyczne polskie

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

Optymalne postępowanie z chorymi na WZJG wymaga zaangażowania wielu specjalistów m.in. chirurgów, gastroenterologów, radiologów, patologów oraz dietetyków [ASCRS 2021]. Jak stwierdzono w odnalezionych wytycznych, rodzaj zastosowanego leczenia WZJG należy dobierać na podstawie informacji o aktywności choroby, stopnia nasilenia objawów oraz zasięgu zmian zapalnych.

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

⁵ GRKK – Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

Standardowe leczenie we wszystkich postaciach WZJG to: kwas 5-aminosalicylowy np. mesalazyna, sulfasalazyna (w postaci doodbytniczej i/lub doustnej w przypadku WZJG o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym), a także miejscowe jak i układowe kortykosteroidy (np. prednizolon) oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (np. azatiopryna) w przypadku od umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby. Nie zaleca się długotrwałego stosowania kortykosteroidów. Długotrwała ekspozycja na kortykosteroidy jest związana z występowaniem istotnych zdarzeń niepożądanych. Ponadto u chorych może dojść do rozwoju oporności na kortykosteroidy, nietolerancji lub mogą wystąpić przeciwwskazania do ich stosowania [ECCO 2022]. Według polskich wytycznych, steroidooporność definiuje się jako brak poprawy klinicznej, pomimo stosowania sterydów przez 4 tygodnie w dawce do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon, natomiast steroidozależność definiuje się jako brak możliwości redukcji dawki steroidów <10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w czasie 3 mies. od rozpoczęcia terapii lub nawrót dolegliwości w czasie 3 mies. od przerywania terapii steroidami [GRKK 2013].

Jeżeli standardowa terapia jest nieskuteczna zaleca się stosowanie inhibitorów TNF- α (tj. infliksymabu, adalimumabu, golimumabu), ustekinumabu, wedolizumabu lub tofacytynibu. Terapia podtrzymująca powinna być kontynuowana tymi samymi lekami, które były z powodzeniem stosowane w trakcie indukcji remisji. Ponadto w wytycznych *ECCO 2022* podkreślono, iż stosowanie wedolizumabu jest bardziej korzystne w leczeniu mającym na celu indukcję remisji i w leczeniu podtrzymującym względem adalimumabu, natomiast w wytycznych *AGA 2020* rekomendowane jest stosowanie infliksymabu lub wedolizumabu zamiast adalimumabu w leczeniu indukcji remisji u chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. W publikacji *AGA 2020* rekomenduje się również, stosowanie w tofacytynibu lub ustekinumabu zamiast wedolizumabu lub adalimumabu, w celu wywołania remisji u chorych wcześniej leczonych infliksymabem, szczególnie tych chorych u których występuje brak odpowiedzi na infliksymab. W wytycznych *ACG 2019* i *BSG 2019* w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF- α rekomendowane jest stosowanie tofacytynibu lub wedolizumabu.

Leczenie chirurgiczne należy rozpocząć przy braku odpowiedzi na terapię ratunkową INF lub leczenie cyklosporyną po tygodniu stosowania lub w przypadku pogorszenia stanu lub powikłań (w tym toksycznego rozdęcia okrężnicy, dużego krwawienia lub perforacji). Strategie postępowania chirurgicznego u chorych z WZJG mogą obejmować między innymi: całkowitą kolektomię brzuszną z ileostomią końcową, zespolenie krętniczno-odbytnicze, całkowitą

proktokolektomię ze stałą ileostomią końcową oraz ileostomię z kontrolą wypróżnień [ASCRS 2021].

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

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

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

Tabela 12.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego			
ECCO 2022	Tofacytynib	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Tofacytynib zaleca się w indukcji remisji u chorych, którzy nie zareagowali odpowiednio na leczenie terapią standardową lub jej nie tolerowali [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>Tofacytynib zalecany jest do utrzymania remisji u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w czasie stosowania tego leku [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p>	<p>Program lekowy B.55: <i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</i></p> <p>Programy lekowe: B.33, B.35 .</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
ASCRS 2021		U chorych leczonych tofacytynibem powinno rozważyć się przedłużoną pooperacyjną profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].	
AGA 2020		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>U dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem WZJG leczonym w trybie ambulatoryjnym zamiast rezygnacji z jakiegokolwiek leczenia zaleca się rozpoczęcie leczenia tofacytynibem [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>Stosowanie tofacytynibu zamiast wedolizumabu lub adalimumabu wskazane jest, u chorych uprzednio leczonych infliksymabem, w szczególności u tych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie infliksymabem w celu indukcji remisji WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodu].</p> <p>Preferowanym sposobem leczenia w celu wywołania remisji u chorych w aktywnej fazie choroby jest stosowanie tofacytynibu w monoterapii względem tiopuryny również w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ACG 2019		<p>Doustny tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę przez 8 tyg. w celu uzyskania remisji jest zalecany u chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>U chorych, u których leczenie inhibitorami TNF-α zakończyło się niepowodzeniem, w celu indukcji remisji rekomenduje się stosowanie tofacytynibu [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>	
BSG 2019		<p>U chorych przyjmujących wysokie dawki mesalazyny oraz wymagających przyjęcia dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w poprzednim roku jak również u tych będących steroidozależnymi lub steroidoopornymi w ramach leczenia podtrzymującego zalecane jest stosowanie tofacytynibu [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>Ponadto, chorzy którzy doświadczyli niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-α w celu wywołania i podtrzymania remisji WZJG powinni stosować tofacytynib [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 91,1%].</p>	
ECCO 2022	Prednizolon	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Rekomenduje się stosowanie doustnego prednizolonu w celu wywołania remisji u chorych nie hospitalizowanych [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: bardzo niski].</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Wskazania pozarejestrowane: autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia, eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
			<ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: ryczałt
AGA 2020	Metotreksat	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego U dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych ambulatoryjnie metotreksat w monoterapii nie jest rekomendowany w celu indukcji lub utrzymania remisji [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Wskazanie pozarejestrycyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; Poziom odpłatności: ryczałt
ACG 2019		<p>Metotreksat w monoterapii nie jest wskazany do wywołania remisji u chorych z aktywnym WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości] oraz w leczeniu podtrzymującym u chorych z WZJG z umiarkowaną postacią lub aktywnym WZJG o nasileniu ciężkim [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].</p>	
GRKK 2013	Takrolimus	<p>W WZJG o ciężkim nasileniu przy braku skuteczności terapii steroidami po 3-4 dniach od ich zastosowania należy rozważyć terapię ratunkową INF lub CsA (w wyjątkowych przypadkach terapię takrolimusem).</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: stan po przeszczepieniu narządu unaczynionego bądź szpiku; Wskazania pozarejestrycyjne: stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
			<p>miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA; toczniowe zapalenie nerek, w przypadku nietolerancji CsA lub oporności na CsA</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatność: ryczałt <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
ECCO 2022	Infliksymab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Terapia infliksymabem jest zalecana w przypadku remisji u chorych, którzy nie zareagowali wystarczająco lub nie tolerują standardowej terapii [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Leczenie infliksymabem jest zalecane w celu utrzymania remisji u chorych, którzy zareagowali na indukcję tego leku [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]. Obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby móc zarekomendować lub wyeliminować monitorowanie stężenia leków we krwi, w celu poprawy wyników klinicznych.</p>	<p>Program lekowy B.55: <i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</i></p> <p>Programy lekowe: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47.</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
AGA 2020		<p>Chorzy z ostrym rzutem WZJG</p> <p>W przypadku chorych leczonych ambulatoryjnie nieotrzymujących dożylnie kortykosteroidów sugeruje się stosowanie infliksymabu [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Nie opracowano zaleceń dotyczących dawkowania (zintensyfikowanego w porównaniu ze standardowym) infliksymabu.</p> <p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<p>Rozpoczęcie leczenia infliksymabem zamiast braku leczenia jest zalecane u dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG leczonych w warunkach ambulatoryjnych [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W przypadku dorosłych chorych z WZJG leczonych ambulatoryjnie, którzy nigdy nie otrzymywali leku biologicznego, w celu uzyskania remisji zamiast adalimumabu należy zastosować infliksymab [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>Inhibitor TNF-α w monoterapii zaleca się w celu indukcji remisji u chorych z aktywną fazą choroby (jest to preferowana opcja leczenia w porównaniu z tiopuryną w monoterapii) [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>Inhibitor TNF-α w terapii skojarzonej z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem jest rekomendowana u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym leczenie biologiczne należy rozpocząć wcześniej, z towarzyszącą terapią immunomodulacyjną lub bez – jest to terapia preferowana w stosunku do schematu polegającego na stopniowym wzmacnianiu po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	
ACG 2019		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Zaleca się zastosowanie infliksymabu u chorych z czynną postacią WZJG w celu wywołania remisji [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>Infliksymab w skojarzeniu z tiopurynami jest zalecany w leczeniu indukcyjnym u chorych z aktywnym WZJG [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości dla azatiopryny].</p> <p>W celu utrzymania remisji po indukcji infliksymabem u chorych z aktywnym WZJG zaleca się jego dalsze stosowanie [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>Po uwzględnieniu braku odpowiedzi na leczenie immunomodulatorami lub inhibitorami TNF-α i poziomu stężenia albuminy w surowicy w wywiadzie należy rozpocząć leczenie infliksymabem zamiast cyklosporyną.</p> <p>Chorzy hospitalizowani z powodu nagłego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, którzy nie uzyskali odpowiedzi na dożylnie leczenie kortykosteroidami w czasie 3-5 dni wymagają rozpoczęcia leczenia ratunkowego przy pomocy infliksymabu lub cyklosporyny [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		U chorych hospitalizowanych z powodu nagłego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, którzy są w stanie remisji po leczeniu infliksymabem zaleca się utrzymanie remisji stosując ten sam lek [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].	
		<p>Umiarkowana do ciężkiej postać WZJG</p> <p>W umiarkowanym lub ciężki przebiegu WZJG zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-α u chorych otrzymujących wysokie dawki mesalazyny w leczeniu podtrzymującym. Ten schemat jest zalecany u chorych, którzy w ciągu ostatniego roku wymagali dwóch cykli leczenia kortykosteroidami lub u chorych steroidozależnych lub steroidoopornych [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG</p> <p>U chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie kortykosteroidami po 3 dniach leczenia (biorąc pod uwagę odpowiedni system punktacji) oraz u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia tiopurynami powinno się rozważyć terapię ratunkową podawaną w formie dożylnego infliksymabu [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].</p> <p>U chorych otrzymujących INF w dawce 5 mg/kg, którzy nie reagują na leczenie 3-5 dni po pierwszym wlewie, powinni otrzymać terapię indukcyjną w zwiększonej dawce. Takie leczenie należy rozpocząć po konsultacji chirurgicznej w celu potwierdzenia wskazania do kolektomii [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 95,7%].</p>	
		<p>Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>W przypadku braku skuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do standardowego leczenia (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) leczenie należy kontynuować tylko wtedy, gdy jego skuteczność zostanie odnotowana w corocznej ocenie potwierdzającej zasadność leczenia. W przypadku braku powodzenia leczenie należy przerwać (przymus leczenia chirurgicznego). Przerwanie leczenia należy rozważyć u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej, jednak w przypadku nawrotu choroby leczenie należy wznowić.</p> <p>W celu wywołania remisji u chorych hospitalizowanych z powodu ostrego zaostrzenia rzutu WZJG o ciężkim nasileniu, u których leczenie cyklosporyną A jest klinicznie nieodpowiednie lub przeciwwskazane (chorzy nie spełniający tych wymagań mogą być leczeni jedynie w badaniach klinicznych) zaleca się rozpoczęcie leczenia infliksymabem.</p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu należy przemyśleć ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem terapii. Chorzy otrzymujący infliksymab powinni być stale monitorowani.</p>	
NICE 2019			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
SBC 2015		<p>Chorzy na czynne WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Infliksymab jest zalecany jako leczenie ratunkowe w ostrym zaostrzeniu rzutu WZJG o ciężkim nasileniu, gdy pozajelitowa terapia kortykosteroidami jest nieskuteczna [B]. Wskazaniem do stosowania infliksymabu jest oporność na standardową terapię [A]. Infliksymab jest zalecany w skojarzeniu z azatiopryną lub w monoterapii u chorych z opornością na salicylany, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne.</p>	
GRKK 2013		<p>U chorych bez remisji klinicznej otrzymujących steroidy i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) oraz u chorych, u których terapia immunosupresyjna nie powiodła się lub nie jest wskazana, należy rozważyć infliksymab (iv w 3 dawkach indukcyjnych 5-10 mg/kg w tygodniach 0., 2. i 6). Kontynuacją leczenia są wlewy co 8 tyg. stosowane w ramach leczenia podtrzymującego, jeżeli chory uzyskana odpowiedź na leczenie.</p> <p>W przypadku rzutu WZJG o ciężkim nasileniu przy braku skuteczności terapii steroidami po 3-4 dniach leczenia należy rozważyć wdrożenie terapii ratunkowej infliksymabem (pojedyncza dawka 5-10 mg/kg) lub CsA (2 mg/kg dożylnie przez 4-7 dni) [poziom poparcia A – 86%, poziom poparcia B – 14%].</p> <p>Po osiągnięciu remisji dzięki terapii ratunkowej jako leczenie podtrzymujące stosuje się tiopuryny (jako leki pierwszego wyboru). U chorych leczonych INF należy rozważyć leczenie podtrzymujące w postaci INF w terapii skojarzonej z tiopurynami lub w monoterapii [poziom poparcia A – 100%].</p>	
ECCO 2022	Adalimumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Leczenie adalimumabem jest zalecane w przypadku remisji u chorych, którzy nie reagują odpowiednio lub nie tolerują konwencjonalnej terapii [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Zaleca się leczenie adalimumabem w celu utrzymania remisji u chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną tym lekiem [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]. Obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby zalecać lub wstrzymać monitorowanie leków we krwi w celu poprawy wyników klinicznych.</p>	<p>Programy lekowe: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.105. Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
AGA 2020		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Zaleca się rozpoczęcie leczenia adalimumabem zamiast braku leczenia u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<p>W aktywnej fazie choroby, w celu uzyskania remisji, zastosowanie inhibitora TNF-α w monoterapii jest bardziej zasadnym w przeciwieństwie do przyjmowania tiopuryny w monoterapii.</p> <p>Sugeruje się stosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-α wraz z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatu u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>Wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego z lub bez jednoczesnego leczenia immunomodulującego jest preferowane w stosunku do schematu stopniowej intensyfikacji po nieskutecznej terapii kwasem 5-aminosalicylowym u dorosłego chorego leczonego w trybie ambulatoryjnym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	
ACG 2019		<p>W celu uzyskania remisji u chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego rekomendowane jest leczenie adalimumabem [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów].</p> <p>W celu utrzymania remisji po rozpoczęciu leczenia inhibitorem TNF-α u chorych z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym WZJG, należy kontynuować leczenie adalimumabem [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>	
BSG 2019		<p>W terapii podtrzymującej zaleca się stosowanie inhibitora TNF-α u chorych otrzymujących duże dawki mesalazyny, którzy otrzymali dwa cykle kortykosteroidów w czasie ostatniego roku i u których rozwinęła się steroidozależność lub oporność na steroidy [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p>	
NICE 2019		<p>Adalimumab jest zalecany u dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, u których standardowe leczenie kortykosteroidami, merkaptopuryną lub azatiopryną nie powiodło się, było źle tolerowane lub wystąpiły przeciwwskazania do jego stosowania. Kontynuować leczenie należy w zależności od udokumentowanej skuteczności określonej na podstawie corocznej oceny. Leczenie powinno zostać przerwane, jeżeli dojdzie do niepowodzenia leczenia (przymus leczenia chirurgicznego). Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych będących w stabilnym stanie remisji klinicznej i wznowić je w przypadku nawrotu choroby.</p>	
GRKK 2013		<p>Istnieją dowody na skuteczność adalimumabu stosowanego u dorosłych chorych z aktywnym WZJG przy braku odnotowanej skuteczności steroidów i immunosupresantów. Sposób podania</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		sc w dawce 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2., a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie.	
ECCO 2022	Golimumab	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Leczenie golimumabem jest zalecane w celu wywołania remisji u chorych, którzy nie mieli wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalną terapię lub jej nie tolerowali [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>Zaleca się leczenie golimumabem w celu utrzymania stanu remisji u chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną tym lekiem [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].</p> <p>Obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby zalecać lub wstrzymać monitorowanie stężenia leków we krwi, w celu poprawy wyników klinicznych.</p>	<p>Programy lekowe: B.33., B.35., B.36.</p> <p>Lek nie jest finansowany w leczeniu WZJG.</p>
AGA 2020		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Leczenie golimumabem jest zalecane w porównaniu z brakiem jakiegokolwiek leczenia u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>Stosowanie inhibitora TNF-α jest w monoterapii bardziej zalecane w porównaniu z tiopuryn w monoterapii w celu uzyskania remisji u chorych z aktywną fazą choroby [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>Sugerowane jest połączenie inhibitora TNF-α z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym sugerowane jest wczesne wdrożenie terapii lekami biologicznymi z lub bez jednoczesnej terapii lekami immunomodulującymi – jest to preferowane bardziej niż zastosowanie schematu terapeutycznego o stopniowanej intensyfikacji po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	
ACG 2019		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>W celu wywołania remisji zalecane jest leczenie golimumabem chorych z aktywnym WZJG [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów].</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		Rekomendowane jest kontynuowanie leczenia golimumabem w celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNF u chorych z aktywnym WZJG [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].	
BSG 2019		Stosowanie inhibitorów TNF- α zalecane jest w ramach leczenia podtrzymującego u chorych otrzymujących wysokie dawki mesalazyny. Dotyczy to chorych, którzy otrzymywali dwa cykle leczenia kortykosteroidami w czasie poprzedniego roku, jak i tych, którzy wykazywali steroidozależność lub steroidooporność [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].	
NICE 2019		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Golimumab jest jedną z opcji terapeutycznych w terapii dorosłych chorych z aktywnym WZJG, u których standardowa terapia (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) okazała się nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwskazana (pod warunkiem obniżenia ceny).</p> <p>Leczenie GOL powinno się kontynuować jedynie przy udokumentowanej jego skuteczności (decyzja na podstawie corocznej oceny zasadności leczenia). Terapię należy jednak przerwać w przypadku niezbędności leczenia chirurgicznego.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie terapii z wykorzystaniem GOL u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej oraz umożliwić wznowienie terapii podczas nawrotu choroby.</p>	
GRKK 2015		<p>Chorym z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z brakiem tolerancji lub opornością na leczenie standardowe zalecane jest leczenie golimumabem.</p> <p>Zalecana dawka golimumabu to 200 mg w podaniu podskórnym, w następnym tyg. 100 mg, a następnie zależnie od m.c. 50 mg (przy m.c. <80kg) lub 100 mg (przy m.c. >80kg).</p> <p>Po przyjęciu przez chorego 4 dawek leku wymagana jest ocena odpowiedzi klinicznej na terapię golimumabem.</p> <p>Przy skuteczności terapii opartej na golimumabie powinno się go podawać również w terapii podtrzymującej.</p>	
GRKK 2013		Golimumab można podawać chorym wykazującym nietolerancję na leczenia immunosupresyjne lub u których jest ono niewskazane oraz zażywających leki steroidowe i tiopuryny (azatioprynę lub 6-merkaptopurynę) przy braku remisji klinicznej [poziom poparcia A – 100%].	
ECCO 2022	Wedolizumab	Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Program lekowy B.55:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<p>Leczenie wedolizumabem jest zalecane w przypadku indukcji remisji u chorych, którzy nie zareagowali wystarczająco dobrze na konwencjonalną terapię lub jej nie tolerują [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski].</p> <p>Wedolizumab jest zalecany do utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne wedolizumabem [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>W celu wywołania i utrzymania remisji wedolizumab wskazano jako bardziej preferowany niż adalimumab [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski].</p>	<p><i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</i></p> <p>Program lekowy: B.32.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
AGA 2020		<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Rozpoczęcie leczenia wedolizumabem zamiast braku jakiegokolwiek leczenia jest zalecane u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym z WZJG [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się wczesne leczenie lekami biologicznymi z lub bez równoczesnej terapii lekami immunomodulującymi – jest to leczenie preferowane względem leczenia 5-ASA uwzględniającego stopniowe podnoszenie dawki po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p> <p>U chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym sugerowane jest stosowanie wedolizumabu w skojarzeniu z lekami z grupy tiopuryn lub metotreksatem [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>Monoterapia wedolizumabem jest zalecana w celu wywołania remisji u dorosłych chorych z aktywną fazą choroby. Ta opcja leczenia jest preferowana w porównaniu z leczeniem tiopurynami w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>Sugeruje się, aby wedolizumab był stosowany zamiast adalimumabu w celu uzyskania remisji u dorosłych chorych z WZJG leczonych w trybie ambulatoryjnym, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p>	
ACG 2019		<p>Chorzy z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu uzyskania remisji rekomendowane jest stosowanie wedolizumabu [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> u chorych, z brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-α zaleca się terapię wedolizumabem w celu wywołania remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. w celu utrzymania remisji, należy kontynuować podawanie wedolizumabu (po uprzednim jego stosowaniu) [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <p>Przy wystąpieniu ostrego zaostrzenia WZJG o nasileniu ciężkim u hospitalizowanych chorych, w stanie remisji po leczeniu cyklosporyną w celu utrzymania remisji zaleca się stosowanie wedolizumabu [rekomendacja warunkowa, dowody bardzo niskiej jakości].</p> <p>Jednak przy braku zauważalnych efektów zdrowotnych po terapii indukcyjnej u chorych, u których wystąpił pierwotny brak odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-α zalecane jest rozważenie leczenia lekiem o odmiennym mechanizmie działania niż stosowanie leku z tej samej grupy.</p>	
BSG 2019		<p>U chorych otrzymujących w ramach terapii podtrzymującej wysokie dawki mesalazyny zalecane jest stosowanie wedolizumabu – szczególnie w przypadku chorych, którym podawano dwa cykle leczenia kortykosteroidami w poprzednim roku oraz u chorych steroidozależnych lub opornych na steroidy [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>W celu wywołania i podtrzymania remisji WZJG u chorych nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-α zaleca się zastosowanie wedolizumabu [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,7%].</p>	
NICE 2019		<p>Wedolizumab jest rekomendowaną opcją leczenia chorych z aktywnym WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których standardowe leczenie zakończyło się niepowodzeniem, którzy utracili odpowiedź na standardową terapię/inhibitory TNF-α lub nie tolerują standardowej terapii/inhibitorów TNF-α.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane tylko wtedy, gdy jego skuteczność została wykazana przez coroczną ocenę jego zasadności, a jeśli leczenie jest nieskuteczne, należy je przerwać lub podjąć interwencję chirurgiczną. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych w stabilnej remisji klinicznej i kontynuować leczenie w przypadku nawrotu.</p>	
GRKK 2015		<p>W leczeniu chorych z umiarkowanym i ciężkim WZJG w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia standardowego oraz/lub inhibitorów TNF-α rekomendowane jest stosowanie wedolizumabu. W takim przypadku należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie po upływie 10 tyg. od jego rozpoczęcia. W trakcie indukcji remisji, jeżeli terapia okazuje się skuteczna</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
		powinna być kontynuowana jako terapia podtrzymująca. W razie braku skuteczności w fazie leczenia podtrzymującego możliwe jest zwiększenie częstości podawania leku (co 4 tyg.).	
AGA 2020	Cyklosporyna	Cyklosporynę zaleca się leczonym szpitalnie dorosłym chorym z ostrym rzutem WZJG o ciężkim nasileniu opornym na dożylnie kortykosteroidy podawane przez 3-5 dni [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Wskazania pozarejestracyjne m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia • Poziom odpłatności: ryczałt <p>W ramach chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C.10 m.in. w leczeniu niedokrwistości aplastycznej konstytucjonalnej
ACG 2019		Leczenie ratunkowe cyklosporyną lub infliksymabem jest zalecane u chorych z ostrym pogorszeniem rzutu WZJG o ciężkim przebiegu, u których nie powiodła się dożylna terapia kortykosteroidami w czasie 3-5 dni [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. Stosowanie cyklosporyny lub infliksymabu powinno opierać się na wcześniejszych doświadczeniach związanych ze stosowaniem tego preparatu, uprzednim niepowodzeniu immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF- α i stężeniu albuminy w surowicy krwi.	
BSG 2019		Leczenie ratunkowe w formie dożylnie podawanej cyklosporyny zaleca się chorym w ostrym zaostrzeniu rzutu WZJG (ASUC) o ciężkim nasileniu, u których nie zaobserwowano odpowiedzi terapię glikokortykosteroidami po trzech dniach stosowania leku (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz nie odnotowano niepowodzenia terapii tiopurynami [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].	
GRKK 2013		W oparciu o informacje zawarte w wytycznych, skuteczność infliksymabu (jedna dawka 5-10 mg/kg m.c.) lub CsA (2 mg/kg m.c. dożylnie przez 4-7 dni) wydaje się być zbliżona. Stosowanie leczenia ww. opcjami powinno się rozważyć po 3-4 dniach trwania nieskutecznej terapii steroidami u chorych z rzutem WZJG o ciężkim nasileniu – wtedy leczenie to stanowi terapię ratunkową. Tiopuryny są pierwszą linią leczenia w terapii podtrzymującej po osiągnięciu remisji za pomocą terapii ratunkowej. W przypadku ich nieskuteczności lub nietolerancji stosowana jest cyklosporyna doustnie [poziom poparcia A – 100%]. U chorych skutecznie leczonych terapią ratunkową CsA w 7 dobie leczenia zmienia się sposób jej podawania chorym na doustny i kontynuuje się terapię mniejszymi dawkami doustnych steroidów, następnie włącza się AZA w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. Po około 12 tygodniach takiego leczenia należy ostatecznie odstawić steroidy oraz CsA i zastosować AZA w monoterapii.	
ECCO 2022		Ustekinumab	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
AGA 2020		<p>Leczenie ustekinumabem jest rekomendowane w celu uzyskania remisji u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na terapię konwencjonalną [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>U chorych, którzy zareagowali na leczenie indukcyjne ustekinumabem, zaleca się stosowanie do również jako leczenie podtrzymujące [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p>	<p><i>Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</i></p> <p>Program lekowy: B.32, B.47</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
		<p>W czynnej fazie choroby w celu wywołania remisji, opcją leczenia jest ustekinumab w monoterapii, który jest preferowany bardziej od tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego otrzymujących leczenie w trybie ambulatoryjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowany jest ustekinumab względem niestosowania leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]; • wcześniej przyjmujących infliksymab, z uwzględnieniem tych chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie, w celu wywołania remisji zalecane jest stosowanie ustekinumabu (jest to opcja preferowana niż stosowanie wedolizumabu lub adalimumabu) [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]; • zalecana jest terapia skojarzona ustekinumabem z tiopurynami lub z metotreksatem (jest to opcja bardziej preferowana niż stosowanie monoterapii tiopuryny) [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. <p>Wczesne rozpoczęcie terapii biologicznej z lub bez jednoczesnego stosowania terapii immunomodulującej jest sugerowane jako preferowane u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym w porównaniu do rozpoczęcia leczenia ze stopniową jego intensyfikacją po niepowodzeniu terapii kwasem 5-aminosalicylowym [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>	
ASCRS 2021	Leczenie chirurgiczne	<p>Chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Należy zastosować podejście interdyscyplinarne, między innymi wczesną konsultację chirurgiczną, w celu stworzenia planu optymalnego postępowania w terapii hospitalizowanych chorych, którzy poddawani są eskalacji leczenia [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C].</p> <p>Chorzy z opornym na leczenie WZJG o ciężkim przebiegu, piorunującym zapaleniem jelita grubego, toksycznym rozdęciem okrężnicy lub jej perforacją powinni być leczeni za pomocą</p>	<p>W Polsce procedura kolektomii jest rozliczana w ramach</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
ACG 2019		<p>całkowitej kolektomii brzusznej zakończonej ileostomią [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C].</p> <p>U chorych leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów lub przeciwciałami monoklonalnymi powinno rozważyć się stopniowe podejście do zespolenia krętniczo-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C].</p> <p>Chorzy z całkowicie usuniętą endoskopowo, widoczną dysplazją polipową lub niepolipową, powinni zostać poddani monitorowaniu endoskopowemu. Natomiast chorzy z dysplazją niepodatną na resekcję endoskopową niewidoczną dysplazją w płaskiej błonie śluzowej otaczającej widoczną zmianę dysplastyczną lub z gruczolakorakiem jelita grubego powinni poddać się całkowitej proktokolektomii z lub bez zespolenia krętniczo-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B].</p> <p>U chorych z potwierdzoną niewidoczną dysplazją wielogniskową stopnia niskiego lub jakąkolwiek inną niewidoczną dysplazją stopnia wysokiego, powinno rozważyć się całkowitą proktokolektomię [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B].</p> <p>Opcjami leczenia możliwymi u chorych poddawanych planowanemu leczeniu chirurgicznemu są całkowita proktokolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym, ileostomia końcowa lub ileostomia z kontrolą wypróżnień [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]. Rozważyć można u wybranych chorych całkowitą kolektomię brzuszną z zespoleniem krętniczo-odbytniczym ze względnym oszczędzeniem odbytnicy [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B].</p> <p>Ileostomia pętlowa z odwróceniem kierunku może zostać rozważona jako terapia „ratunkowa” przy pogorszeniu objawów, ostrym WZJZG lub WZJG o ciężkim nasileniu, w celu uniknięcia potrzeby nagłej i całkowitej kolektomii brzusznej [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].</p> <p>Resekcja wyrostka robaczkowego może zminimalizować potrzebę przeprowadzenia proktokolektomii powiązanej z chorobą oporną na leczenie [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B].</p> <p>Wskazaniami do leczenia chirurgicznego u chorych z ostrym WZJG są: ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie.</p>	<p>grupy JGP⁶ F51 kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit).</p>

⁶ Jednorodne Grupy Pacjentów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja	
BSG 2019		<p>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie ratunkowe INF lub cyklosporyną po 1 tyg. przyjmowania leku, pogarszający się stan lub występowanie powikłań (w tym toksyczny megakolon, krwotok o ciężkim nasileniu lub perforacja) wymagają wykonania subtotalnej kolektomii i ileostomii, z zachowaniem odbytnicy [silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 97,4%].</p> <p>U chorych z występowaniem czynnych objawów pomimo zastosowania optymalnej terapii zalecane jest chirurgiczne usunięcie okrężnicy oraz odbytnicy. Rekonstrukcja woreczka ileoanalnego lub końcowa ileostomia mogące zapewnić dobrą jakość życia pozostają w gestii chorego [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 94,4%].</p> <p>Operację odcinka jelita krętego należy wykonywać w specjalistycznych ośrodkach wykonujących zabiegi na dużą skalę [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. zgodność 97,4%].</p>	
NICE 2019		<p>Istnieje zwiększone prawdopodobieństwo potrzeby wykonania operacji w przypadku występowania: gorączki, częstości oddawania stolca >8 dni, częstoskurczu, widocznego rozszerzenia okrężnicy na zdjęciu RTG, niskiego poziomu albuminy oraz hemoglobiny, wysokiego stężenia płytek krwi, poziomu białka C-reaktywnego >45 mg/l (prawidłowe wartości u kobiet w ciąży mogą być inne).</p>	
GRKK 2013		<p>Leczenie chirurgiczne jest leczeniem ostatniej szansy w przypadku chorych z WZJG niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami jakie niesie za sobą choroba (tj. toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie, stwierdzenie zmian przedrakowych lub raka jelita, perforacja) [poziom poparcia A – 100%].</p> <p>Leczenie chirurgiczne jest zalecane u chorych, u których rozwinęła się oporność lub zależność od steroidów mimo stosowania leczenia immunosupresyjnego i/lub u chorych, którzy byli leczeni inhibitorami TNF-α.</p> <p>U chorych z rzutem WZJG o ciężkim nasileniu (niezależnie od zasięgu zmian) należy rozważyć możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego na każdym etapie zmiany opcji terapeutycznych.</p>	

Siły rekomendacji oraz poziomy dowodów zostały przedstawione w Załączniku 8.1

3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce

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

Zgodne z kryteriami kwalifikacji do leczenia wedolizumabem, tofacytynibem, ustekinumabem, filgotynibem lub ozanimodem w ramach programu lekowego B.55. mogą zostać włączeni chorzy w wieku od 18. roku życia (natomiast w przypadku infliksymabu ≥ 6 r.ż.), 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.):

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną;
- z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie (w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną).

Do programu kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem, wedolizumabem, tofacytynibem lub ustekinumabem, a ich dotychczasowe leczenie którymkolwiek z wymienionych leków było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:

- przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu;
- nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie;
- nie zachodzą okoliczności, opisane w programie w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział chorego w programie.

Dawkowanie wyżej wymienionych leków w terapii WZJG powinno być zgodne z dawkowaniem określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* na dzień wydania decyzji.

Uzyskanie odpowiedzi na zastosowane leczenie definiuje się jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI. Natomiast brak skuteczności standardowego leczenia w sytuacji ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego określa się jako niepowodzenie zastosowania terapii steroidami dożylnymi w czasie od 3 do 5 dni.

Oporność na leczenie immunosupresyjne, czyli brak dostatecznej odpowiedzi na leczenie określa się jako brak uzyskania remisji choroby 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). Natomiast wystąpienie steroidooporności definiuje się jako brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon przez okres 4 tygodni.

W sytuacji braku możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub w przypadku nawrotu dolegliwości w czasie 3 miesięcy od odstawienia steroidów stwierdza się wystąpienie steroidozależności.

W ramach omawianego programu lekowego możliwa jest zamiana stosowanego leku na inny w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej szczegółowo w opisie programu.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

WZJG jest chorobą, w której występuje stan zapalny jelita grubego, o nie ustalonej etiologii. Dodatkowo według danych epidemiologicznych WZJG jest najczęściej występującą nieswoistą chorobą zapalną jelit na świecie [Lynch 2021].

Chorzy z rozpoznaniem w młodym wieku często wymagają długoterminowego leczenia, które jest powiązane z ryzykiem wystąpienia powikłań, koniecznością hospitalizacji czy też przeprowadzania zabiegów chirurgicznych. Dodatkowo, mimo rozwoju metod diagnostycznych, wprowadzenia nowych schematów leczenia, przyjęcia bardziej rygorystycznych punktów końcowych oraz stosowania ukierunkowanych strategii terapii, nadal istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb wśród tej populacji. Chorzy w dalszym ciągu

doświadczają konsekwencji wynikających z upośledzonej czynności jelit oraz istotnych powikłań choroby [Reves 2021].

W licznych publikacjach podkreślono, iż WZJG w znacznym stopniu wpływa na jakość życia chorych. Wynika to z występowania wyniszczających objawów oraz postępującego charakteru choroby [Uździcki 2021]. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego wpływa nie tylko na stan fizyczny chorego, ale również powoduje znaczne obciążenie emocjonalne [Calviño-Suárez 2021]. W przebiegu WZJG charakterystyczne jest występowanie objawów żołądkowo-jelitowych, które bezpośrednio wpływają na funkcjonowanie psychologiczne, fizyczne, seksualne i społeczne. W związku z tym chorzy z przewlekłym WZJG mogą doświadczać stygmatyzacji społecznej, to zaś wiąże się z dalszymi negatywnymi konsekwencjami takimi jak unikanie życia społecznego [Armuzzi 2021]. Na podstawie wyników retrospektywnego badania przeprowadzonego w 11 europejskich krajach w populacji chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim zaobserwowano, że WZJG przyczynia się do znacznego ograniczenia aktywności społecznej i zawodowej, a także jest związane z wyższym odsetkiem zwolnień lekarskich i bezrobocia [Van Assche 2016]. Dane epidemiologiczne podają, że ryzyko niezdolności do pracy u chorych na WZJG jest aż 1,8-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną [Uździcki 2021].

Należy podkreślić, że w okresie aktywności choroby obniżona zostaje jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health-related quality of life*), a stan ten utrzymuje się również podczas remisji [Calviño-Suárez 2021]. Jednocześnie stwierdza się, że osiągnięcie lepszej jakości życia powinno stanowić najważniejszy długoterminowy cel leczenia IBD. Dodatkowo należy wspomnieć o tym, że mimo osiągnięcia remisji, u chorych wciąż mogą występować dotkliwe objawy, które uniemożliwiają osiągnięcie wzrostu HRQoL. m.in. zmęczenie stanowiące częsty objaw u chorych z IBD i jak podają dane naukowe może on występować u ponad połowy chorych z WZJG o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia [Reves 2021].

W dokumencie *EMA 2021* wskazano, że **terapię biologiczną przyczyniły się do znacznej poprawy opieki nad chorymi z WZJG, stając się integralną częścią standardowego postępowania medycznego. Zauważono jednak, że nie u wszystkich chorych stosowane terapie są skuteczne. Podaje się, że u około jednej trzeciej chorych nie uzyskuje się pierwotnej odpowiedzi na zastosowaną terapię biologiczną** [EMA 2021]. Dodatkowo odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie remisji choroby po leczeniu

indukcyjnym z wykorzystaniem różnych dostępnych opcji terapeutycznych stanowi mniej niż 50% [Reves 2021]. Ponadto, na niezaspokojoną potrzebę medyczną ma również wpływ fakt, iż wśród chorych, którzy początkowo odpowiadają na terapię lekami biologicznymi, u ok. 30% do 50% odnotowuje się wtórny brak odpowiedzi na leczenie. W takiej sytuacji chorzy narażeni są na wystąpienie zdarzeń niepożądanych bez uzyskania trwałej korzyści klinicznej [EMA 2021]. Częstość raportowania odpowiedzi na leczenie jest jednym z głównych celów leczenia WZJG obejmujących uzyskanie kontroli stanu zapalnego i ograniczenie lub zapobieganie uszkodzeniu jelit [Reves 2021]. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie i remisji klinicznej jest niezwykle istotne, ponieważ wiąże się z poprawą jakości życia, ograniczeniem niepełnosprawności i poprawą efektywności w pracy [Van Assche 2016].

Istotny jest również fakt, że niepowodzenie pierwszej terapii biologicznej skutkuje zwykle gorszą odpowiedzią niż leczenie zastosowane w drugiej linii. W związku z tym, w przypadku chorych na IBD, a więc także na WZJG, niezaspokojona potrzeba kliniczna jest związana z zapotrzebowaniem na nowe, bardziej skuteczne opcje terapeutyczne. Konieczne jest opracowanie nowych, precyzyjnych leków, a także przeanalizowanie wielu obszarów niepewności związanych z już zarejestrowanymi terapiami. Wspomniane obszary dotyczą zagadnień związanych z kolejnością stosowania poszczególnych leków, momentu rozpoczęcia terapii, dawkowania, a także kryteriów wskazujących na konieczność przerwania leczenia [Reves 2021].

W ostatnich latach obserwuje się zmianę przyjętych założeń leczenia IBD (w tym WZJG), polegająca na zaprzestaniu analizowania skuteczności danej terapii dzieląc ją na okresy indukcji i podtrzymania. Zamiast tego coraz częściej stosuje się podejście *treat to target*, w którym najważniejszym celem leczenia jest zapobieganie operacji brzusznej lub kolektomii. Niestety, ryzyko operacji jest wciąż znaczne, przy czym u około 11-12% chorych zabieg chirurgiczny jest przeprowadzany w czasie 5 lat, natomiast u 15-16% w czasie 10 lat trwania WZJG. Zmiana powyższego paradygmatu stanowi przejście od celu, którym jest uzyskanie i utrzymanie remisji klinicznej, do pełnego ustąpienia objawów zapalnych w obrębie błony śluzowej. Jest to możliwe do zaobserwowania jako endoskopowe wygojenie lub normalizacja histologiczna, które uznane są za czynniki predykcyjne uniknięcia operacji [EMA 2021].

Obecnie dostępnych jest coraz więcej opcji leczenia WZJG o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego, zaś preferencje chorych częściej uznaje się jako odgrywające istotną rolę w opiece nad chorymi. Dodatkowo uwzględnianie preferencji chorego może

wpływać na przestrzeganie zaleceń terapii [Armuzzi 2021]. Na podstawie wyników badania przeprowadzonego w marcu 2018 roku zaobserwowano, że chorzy preferują przyjmowanie leku w postaci tabletek doustnych otrzymywanych dwa razy dziennie w porównaniu do iniekcji dożylnych podawanych co cztery tygodnie oraz wlewów dożylnych podawanych co osiem tygodni. W związku z powyższym, warto zwrócić uwagę, że sposób podania UPA stanowi preferowaną przez chorych drogę podania [Hagelund 2020].

Najnowsze badania wskazują, że u chorych z gojeniem błony śluzowej widocznym w badaniu endoskopowym stwierdza się odsetek przeżycia bez nawrotów wynoszący 50% w czasie od 6 do 48 miesięcy obserwacji. Kategoria endoskopowa według Mayo (MES) jest częścią składową zmodyfikowanej skali Mayo, ocenia ona stan błony śluzowej widoczny w badaniu endoskopowym. Chorzy z 0 MES wykazują wyższy odsetek przeżycia bez nawrotów w porównaniu z chorymi z 1 MES (odpowiednio 32-100% vs 26-86%). Wskazuje to na fakt, iż brak nawrotów choroby prowadzi do wyższych wskaźników przeżycia. Podobnie jest z chorymi w stanie remisji histologicznej; wskaźniki przeżycia bez nawrotów w czasie 12-24 miesięcy obserwacji u chorych bez nawrotów w porównaniu z chorymi z nawrotami histologicznymi wynoszą odpowiednio 72-91% vs 40-63%. Wskaźniki remisji klinicznej, remisji bez steroidów, hospitalizacji i braku kolektomii również są lepsze wśród chorych z wygojeniem błony śluzowej widocznym w badaniu endoskopowym i remisją histologiczną. W 2 badaniach oceniających jakość życia (QoL) stwierdzono, iż gojenie błony śluzowej było związane z poprawą QoL. **Przedstawione dane wskazują, iż wygojenie błony śluzowej, jak i remisja histologiczna wpływają na przeżycie i jakość życia chorych z WZJG [Pandey 2022].**

Rysunek 2.

Znaczenie wygojenia błony śluzowej na stan zdrowia, jakość życia chorych i system ochrony zdrowia



Źródło: opracowanie własne na podstawie Pandey 2022

Pomimo znacznego postępu w leczeniu WZJG, nadal istnieje duże zapotrzebowanie na wprowadzenie metod leczenia wykorzystujących nowe mechanizmy działania oraz charakteryzujących się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Opcje terapeutyczne o doustnej drodze podania mogłyby stanowić rozwiązanie u chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalną terapię lub odpowiadają na nią w niewystarczającym stopniu, chorych z pierwotnym lub wtórnym brakiem odpowiedzi na terapię anti-TNF lub inną terapię biologiczną, a także w grupie chorych nietolerujących żadnego z tych leków [EMA 2021]. Jak wskazano powyżej istnieje duża, niezaspokojona potrzeba związana z dostępem do bardziej skutecznych opcji leczenia, o preferowanym przez chorych sposobie podania, które wpłyną na poprawę życia chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG, terapie te powinny cechować się m.in. indukcją wczesnej i trwałej remisji, poprawy HRQoL i ograniczenia hospitalizacji.

Rysunek 3.

Wzrost znaczenia wygojenia błony śluzowej jako celu terapeutycznego leczenia WZJG



Źródło: opracowanie własne na podstawie Pandey 2022

Dotychczas głównym celem terapeutycznym było leczenie objawów choroby. W ostatnim czasie nastąpiła zmiana podejścia w zakresie optymalnego celu terapeutycznego w postaci wygojenia błony śluzowej, które wiąże się z poprawą wyników, w tym zwiększoną długotrwałą remisją, zmniejszoną liczbą hospitalizacji i zmniejszoną częstością zabiegów chirurgicznych. W metaanalizie *Shah 2016* wskazano, że wygojenie błony śluzowej wiąże się z poprawą

długoterminowych wyników leczenia chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Dane te w sposób obrazowy zostały przedstawione na rysunku poniżej. Chorzy z wygojeniem błony śluzowej krótko po rozpoczęciu leczenia w porównaniu z tymi, u których nie odnotowano wygojenia błony śluzowej znacznie częściej uzyskiwali długotrwałą remisję kliniczną (odpowiednio z częstością 65% vs 34%) oraz długotrwałe wygojenie błony śluzowej (odpowiednio z częstością 62% vs 21%).

Wyniki dostępnych badań klinicznych wskazują, że chorzy otrzymujący upadacytynib uzyskują utrzymującą się w długim okresie remisję i wygojenia błony śluzowej, które świadczą o wysokiej korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania upadacytynibu.

Upadacytynib o doustnej formie podania, charakteryzujący się skutecznością wykazaną w badaniach klinicznych, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a także wygodną i preferowaną przez chorych drogą podania, stanowi odpowiedź na niniejszą niezaspokojoną potrzebę leczniczą istniejącą wśród chorych na WZJG.

Rysunek 4.
Porównanie wyników chorych z wygojeniem błony śluzowej i bez wygojenia błony śluzowej krótko po rozpoczęciu leczenia

Długotrwałą remisję kliniczną osiągnięto u 65% chorych z wygojeniem błony śluzowej chorych krótko po rozpoczęciu leczenia



Długotrwałe wygojenie błony śluzowej zostało osiągnięte u 62% chorych z wygojeniem błony śluzowej krótko po rozpoczęciu leczenia



vs. jedynie 34% braku wygojenia błony śluzowej



vs. jedynie 21% braku wygojenia błony śluzowej



Źródło: opracowanie własne na podstawie Shah 2016

4. Interwencja – upadacytynib

Produkt leczniczy Rinvoq™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.12.2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Rinvoq™ dostępna jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w 3 dawkach:

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 13.
Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™

Kod ATC⁷	Upadacytynib należy do grupy leków immunosupresyjnych (selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA44).
Działanie leku	<p>Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.</p> <p>W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.</p> <p>Hamowanie JAK1 przez upadacytynib moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Rinvoq™ jest zarejestrowany we wskazaniach:

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego; • w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego; • w leczeniu dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia na leki modyfikujące przebieg choroby; • w leczeniu dorosłych chorych z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia na leki modyfikujące przebieg choroby; • w leczeniu dorosłych chorych (z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego) i/lub wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego) z czynną nieradiograficzną spondyloartropatią osiową, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; • w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne; • w leczeniu dorosłych i młodzieży ≥ 12 r.ż. chorych z umiarkowanym do ciężkiego atopowego zapalenia skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dawka indukcyjna</i></p> <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni.</p> <p>Upadacytynib należy odstawić u każdego chorego, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka 15 mg jest zalecana u chorych z wyższym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE), ciężkiego niepożądanego incydentu sercowego (MACE) i nowotworu złośliwego; • Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych chorych, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę; • Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. <p>U chorych w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę. U chorych odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.</p> <p>U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, otrzymujących silne inhibitory cytochromu P450 (CYP) 3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna), zalecana dawka indukcyjna wynosi 30 mg raz na dobę, a zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać</p>

	<p>w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Refundacja w ramach programu lekowego B.55: LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10: K51).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Rinvoq™ należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Chorych należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia takich jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy stomatologiczne oraz w przypadku pojawienia się bolesnej wysypki skórnej z pęcherzami. W przypadku wystąpienia ciężkiego lub oportunistycznego zakażenia, leczenie upadacytynibem należy przerwać.</p> <p>Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w czasie i bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem.</p> <p>Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy poinformować chorego o konieczności zwrócenia się do lekarza, jeśli pojawi się nowa zmiana skórna lub zmiana w wyglądzie jakiegoś obszaru skóry. Chorym można zalecić działania zapobiegawcze, np. regularne badanie skóry podczas leczenia upadacytynibem.</p> <p>W związku z ryzykiem zakrzepicy, chorego należy poinformować, żeby w przypadku pojawienia się nagłych duszności lub trudności z oddychaniem, bólu w klatce piersiowej lub w górnej części pleców, obrzęku nogi lub ręki, bólu lub tkliwości nogi, zaczerwienienia lub zmiany koloru nogi lub ręki udał się do lekarza.</p> <p>Należy ostrzec chorego, żeby natychmiast poinformował lekarza, jeśli wystąpi silny ból brzucha, szczególnie z jednocześnie występującą gorączką, nudnościami i wymiotami oraz objawy takie, jak wysypka (pokrzywka), trudności z oddychaniem lub obrzęk warg, języka lub gardła.</p> <p>W trakcie i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Dzieci i młodzież płci żeńskiej i ich opiekunom należy udzielić informacji o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.</p> <p>Nie należy stosować upadacytynibu w czasie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia upadacytynibem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeśli w trakcie leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy udzielić informacji o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, że produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p><u>Parametry laboratoryjne</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem oraz nie później niż 12 tyg. po rozpoczęciu leczenia należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC); • bezwzględną liczbę limfocytów (ALC); • hemoglobinę. <p>Następnie poddać ocenie zgodnie z zasadami indywidualnego postępowania terapeutycznego. Nie należy rozpoczynać leczenia upadacytynibem lub należy</p>

je czasowo przerwać u chorych, u których ALC wynosi $<0,5 \times 10^9$ komórek/l, ANC wynosi $<1 \times 10^9$ komórek/l lub stężenie hemoglobiny wynosi <8 g/dl.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem należy oznaczyć transaminazy wątrobowe. Następnie oznaczać zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Leczenie należy czasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby.

Lipidy należy oznaczyć 12 tyg. po rozpoczęciu leczenia upadacytynibem, następnie postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.

Aminotransferazy wątrobowe

U chorych leczonych upadacytynibem może wystąpić zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem należy ocenić aktywność aminotransferaz wątrobowych, a następnie ich aktywność kontrolować zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy bezzwłocznie ustalić przyczynę, w celu identyfikacji możliwych przypadków polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku stwierdzenia, podczas leczenia upadacytynibem, zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT oraz podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać leczenie do czasu wykluczenia takiego rozpoznania.

Zakażenia

Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;
- którzy byli narażeni na gruźlicę;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice; lub
- ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.

Podczas i po zakończeniu leczenia upadacytynibem należy uważnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia. Leczenie należy przerwać, w przypadku wystąpienia ciężkiego lub oportunistycznego zakażenia. Jeśli podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie, chory powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla osób z upośledzeniem odporności, należy rozpocząć leczenie przeciwdrobnoustrojowe, dokładnie monitorować stan chorego. W przypadku braku odpowiedzi na leki przeciwdrobnoustrojowe, leczenie upadacytynibem należy przerwać, po opanowaniu zakażenia leczenie można wznowić.

Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem chorych należy poddać badaniom przesiewowym w celu wykluczenia gruźlicy. Upadacytynibu nie należy podawać chorym z czynną gruźlicą. W przypadku chorych z uprzednio nieleczoną utajoną gruźlicą lub z czynnikami ryzyka zakażenia gruźlicą, przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze. W tym celu, przed podjęciem decyzji o leczeniu, zaleca się konsultację z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan chorych w celu wykrycia wystąpienia objawów gruźlicy, w tym także chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia upadacytynibem należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby. Należy skonsultować się z hepatologiem, jeśli w czasie leczenia upadacytynibem wykryto DNA wirusa zapalenia wątroby typu B.

W przypadku wystąpienia półpaśca, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia zakażenia.

Szczepienia

Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się przeprowadzenie wszystkich szczepień (w tym profilaktycznych szczepień przeciw półpaścowi), zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Nowotwory złośliwe

U chorych w wieku ≥ 65 lat, chorych, którzy palą tytoń obecnie lub palili go długotrwale w przeszłości oraz mających inne czynniki ryzyka nowotworu złośliwego (np. obecna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w wywiadzie) upadacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U wszystkich chorych, zwłaszcza z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry, zaleca się okresowe badania skóry.

Perforacja przewodu pokarmowego

Upadacytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych, u których może wystąpić ryzyko perforacji przewodu pokarmowego (np. u chorych z chorobą uchyłkową, z zapaleniem uchyłków w wywiadzie lub przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy lub opioidy).

Jeśli u chorego wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

U chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi lub występowania nowotworu złośliwego upadacytynib należy stosować jedynie wtedy, gdy nie są dostępne inne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U chorych ze znanymi czynnikami ryzyka innego niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienia nowotworów złośliwych leczenie upadacytynibem należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka inne niż sercowo-naczyniowe lub wystąpienie nowotworu złośliwego to przebyta VTE, choroby poddawani dużym zabiegom chirurgicznym, unieruchomieni, stosujący skojarzone hormonalne leki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi. Chorych należy okresowo ponownie monitorować w trakcie leczenia upadacytynibem pod kątem zmian ryzyka VTE. Należy niezwłocznie ocenić chorych z objawami VTE oraz odstawić upadacytynib u chorych z podejrzeniem VTE niezależnie od dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Upadacytynibu nie należy stosować u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Upadacytynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Z tego względu, produkty lecznicze, które silnie hamują lub indukują CYP3A4 mogą wpływać na ekspozycję osoczową upadacytynibu.

Ekspozycja na leczenie upadacytynibem jest zmniejszona, jeśli jest podawany w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4, w takim przypadku należy monitorować stan chorych w celu wykrycia zmian w aktywności choroby.

Ekspozycja na upadacytynib jest zwiększona, kiedy podawany jest w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4. U chorych przewlekle leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4 upadacytynib w dawce 15 mg raz na dobę należy stosować z zachowaniem ostrożności. Nie zaleca się stosowania upadacytynibu w dawce 30 mg raz na dobę u chorych przewlekle leczonych

	<p>silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy rozważyć zastosowanie innych leków niż silne inhibitory CYP3A4, gdy są one stosowane przez dłuższy okres.</p> <p>Nie należy stosować innych leków immunosupresyjnych w trakcie leczenia upadacytynibem, ze względu na ryzyko immunosupresyjnego działania addytywnego.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest finansowany w ramach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programu Lekowego B.33.: Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08); • Programu Lekowego B.35.: Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3); • Programu Lekowego B.36.: Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45); • Programu Lekowego B.124.: Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20) <p>Brak finansowania produktu leczniczego Rinvoq™ w analizowanym wskazaniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq™ oraz Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji⁸ w analizowanym wskazaniu wydanych przez organizacje zagraniczne:

- AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;

⁸ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss* – niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W ramach przeszukania wyżej wymienionych stron zagranicznych organizacji odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne warunkowe dotyczące finansowania interwencji badanej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wydane przez NICE oraz HAS [HAS 2023, NICE 2023]. Warunki, jakie w ramach rekomendacji przedstawiło NICE to: nietolerancja, niewystarczająca odpowiedź lub utrata odpowiedzi na leczenie standardowe lub biologiczne oraz dostarczenie leku przez firmę w obniżonej cenie, zgodnie z uzgodnionymi warunkami [NICE 2023]. Organizacja HAS zaleca rozważyć upadacytynib w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi, przeciwwskazania lub nietolerancji leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem [HAS 2023].

Dodatkowo odnaleziono również informację zamieszczoną na stronie AWMMSG, że organizacja ta odstąpiła od wydania rekomendacji ze względu na wydanie rekomendacji przez NICE.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

Poszukiwano także rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Rinvoq™ w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, że nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania upadacytynibu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zdecydowano o przedstawieniu rekomendacji wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania dostępnych opcji terapeutycznych w ramach Programu lekowego B.55 stosowanych w leczeniu analizowanego wskazania. Łącznie odnaleziono 15 dokumentów.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Wedolizumab s.c (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2021 [RP 2021]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2020 [SRP 2020]

⁹ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji lub odmiennego stanowiska)

Wedolizumab iv (Entyvio®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020 [RP 2020]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [RP 2017]
Ustekinumab (Stelara®)	Stanowisko Rady Przejrzystości	2017 [SRP 2017]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020a [RP 2020a]
Tofacytynib (Xeljanz®)	Stanowisko Rady Przejrzystości	2020 [SRP 2020a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [RP 2019]
Infliksymab (Remsima®)	Stanowisko Rady Przejrzystości	2019 [SRP 2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015a [RP 2015a]
Infliksymab (Inflectra®)	Stanowisko Rady Przejrzystości	2015a [SRP 2015a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015b [RP 2015b]
Infliksymab (Remicade®)	Stanowisko Rady Przejrzystości	2015b [SRP 2015b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [RP 2012]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2012 [SRP 2012]

W 2021 roku wydano pozytywną warunkową Rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą stosowania wedolizumabu w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, warunkiem pozytywnej decyzji był koszt leczenia nie większy od kosztu leczenia obecnie refundowanym w analizowanym wskazaniu lekiem biologicznym o najniższym koszcie.

Wedolizumab w podaniu dożylnym oceniano w 2020 roku, Prezes AOTMiT uznał za nie zasadne objęcie refundacją wedolizumabu w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Prezes Agencji wydał również pozytywną warunkowo rekomendację dotyczącą dodania zmian do programu lekowego B.55 pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii. Dodatkowo w 2017 roku, Prezes AOTMiT nie uznał za zasadne objęcia refundacją wedolizumabu w ramach pełnego wnioskowanego wskazania, uznał natomiast za zasadne rozważenie objęcia refundacją tego leku w populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- α .

W 2020 roku w analizowanym wskazaniu oceniano także ustekinumab. Odnaleziono pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące objęcia refundacją ustekinumabu w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, natomiast Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację dotyczącą objęcia

refundacją UST, co uargumentowano brakiem wskazania jednoznacznej przewagi ocenianej terapii względem innych dostępnych opcji terapeutycznych objętych refundacją.

W 2019 r. Rada Przejrzystości wydała negatywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją tofacytylibu w ramach programu lekowego B.55 „*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*”, wskazano na porównywalną skuteczność leczenia tofacytylibem w porównaniu z terapią infliksymabem lub wedolizumabem. Prezes AOTMiT wydał natomiast pozytywną rekomendację, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia tofacytylibem.

Dwa razy ocenie poddano infliksymab – w 2012 r. oraz raz w 2015 roku. W 2015 roku Rada Przejrzystości wydała dwukrotnie pozytywne stanowiska, uznając za zasadne objęcie refundacją infliksymabu w leczeniu podtrzymującym, natomiast Prezes AOTMiT w obydwu przypadkach wydał negatywne rekomendacje, ze względu m.in. na brak możliwości oceny wpływu terapii podtrzymującej na uzyskiwane efekty zdrowotne. W 2012 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację, jednak jedynie w sprawie objęcia finansowaniem infliksymabu w indukcji remisji WZJG.

W 2015 roku w analizowanym wskazaniu ocenie poddano również adalimumab. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację.

Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez AOTMiT umieszczono w rozdziale 8.2.

5. Komparatory

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

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

Wytyczne kliniczne wydane przez instytucje zagraniczne oraz polską¹⁰ organizację wskazują, że u chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, definiowanego jako uzyskanie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji stosowanego leczenia, stosowanymi opcjami terapeutycznymi są:

- terapia z udziałem leków biologicznych takich jak inhibitory TNF- α (infliksymab, adalimumab, golimumab), ustekinumab oraz wedolizumab;
- inhibitory JAK (tofacytynib).

Powyższe metody terapeutyczne zalecane są w celu indukcji remisji choroby. Następnie w przypadku skuteczności leczenia terapię kontynuuję się w ramach leczenia podtrzymującego. **Należy zaznaczyć, że w momencie wydania wytycznych upadacytynib nie był jeszcze zarejestrowany w leczeniu WZJG, dlatego nie został uwzględniony w rekomendacjach dotyczących leczenia.**

¹⁰ W polskich wytycznych nie ujęto zaleceń dotyczących stosowania ustekinumabu. Należy jednak podkreślić, że wytyczne te zostały wydane w 2013 r. i 2015 r.,

Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu lekowego B.55. (*Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) w ramach którego finansowane są leki: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod i filgotynib. Do leczenia w niniejszym Programie lekowym kwalifikują się chorzy w wieku od 6 r.ż. w przypadku infliksymabu oraz w wieku ≥ 18 r.ż. w przypadku wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu, filgotynibu lub ozanimodu z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w przypadku braku dostatecznej odpowiedzi, utraty odpowiedzi oraz w sytuacji występowania nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

W ramach programu lekowego B.55 w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej szczegółowo zapisami programu, dozwolona jest zmiana leku na inny.

Populację docelową w niniejszym wniosku odzwierciedla grupa chorych zaklasyfikowanych do leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego B.55.

Uwzględniając powyższe informacje, stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla upadacytynibu we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.55:

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

5.1. Opis komparatorów

Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiołka zawiera 300 mg wedolizumabu. Natomiast po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg. Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest również w postaci:

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

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

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

- 5 mg: okrągła tabletkę w białym kolorze oraz o średnicy 7,9 mm z napisem „Pfizer”, który jest wytłoczony po jednej stronie i „JKI 5” po drugiej stronie. Każda tabletkę powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 5 mg tofacytynibu;
- 10 mg: okrągła tabletkę w niebieskim kolorze oraz o średnicy 9,5 mm z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 10” po drugiej stronie. Każda tabletkę powlekana zawiera cytrynian tofacytynibu odpowiadający 10 mg tofacytynibu.

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

Produkt leczniczy Zeposia® dostępny jest w postaci kapsułek twardych w dawkach:

- 0,23 mg: jasnoszara, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.23 mg” na korpusie. Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowoderek w ilości odpowiadającej 0,23 mg ozanimodu;
-

-
- 0,46 mg: kapsułka twarda z jasnoszarym, nieprzejrystym korpusem i pomarańczowym, nieprzejrystym wieczkiem, o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.46 mg” na korpusie. Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowoderek w ilości odpowiadającej 0,46 mg ozanimodu;
 - 0,92 mg: pomarańczowa, nieprzejrysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.92 mg” na korpusie. Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowoderek w ilości odpowiadającej 0,92 mg ozanimodu.

Produkt leczniczy Jyseleca® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach:

- 100 mg: beżowa tabletkę powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 12 × 7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „100” na drugiej stronie. Każda tabletkę powlekana zawiera maleinian filgotynibu odpowiadający 100 mg filgotynibu;
- 200 mg: beżowa tabletkę powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 17 × 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie. Każda tabletkę powlekana zawiera maleinian filgotynibu odpowiadający 200 mg filgotynibu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 14.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Infliksymab [ChPL Remsima®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), Kod ATC: L04AB02</p>	<p>Data rejestracji: 10.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.</p>	<p>Infliksymab to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne. Z dużym powinowactwem wiąże się on zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α). Natomiast nie ma możliwości wiązania się z limfotoksyną α (TNF-β).</p>	<p>Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu czynnej postaci WZJG o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, takie jak między innymi stosowanie kortykosteroidów i 6-MP lub AZA, a także w sytuacji, gdy leczenie było źle tolerowane lub istniały przeciwwskazania do takiego leczenia.</p>	<p><u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u> 5 mg/kg m.c. stosowane w infuzji dożylniej. Następnie po okresie od 2 i 6 tygodni od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a następnie co 8 tygodni. <u>Sposób podania</u> infuzja dożylna trwająca 2 godziny. Należy obserwować wszystkich chorych, którym podano infliksymab przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji. Chorzy przed leczeniem mogą otrzymać między innymi lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol. W celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały</p>	<p>Infliksymab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>w przeszłości można zmniejszyć szybkość infuzji.</p> <p>U niektórych dorosłych chorych, którzy tolerowali przynajmniej 3 początkowe 2-godzinne wlewy infliksymabu (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, możliwe jest uwzględnienie podania kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina.</p>	
<p>Wedolizumab [ChPL Entyvio®]</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, selektywne środki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AA33</p>	<p>Data rejestracji: 22.05.2014 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharma A/S</p>	<p>Wedolizumab jest biologicznym produktem immunosupresyjnym selektywnym wobec jelit. To humanizowane przeciwciało monoklonalne wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na dowolnej populacji pomocniczych limfocytów T pamięci, które preferencyjnie migrują do przewodu pokarmowego. W ten sposób wywołują one stan zapalny charakterystyczny dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Natomiast, wedolizumab, wiąże się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do MAdCAM-1 (ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>) i w ten sposób zapobiega przenikaniu pomocniczych limfocytów T pamięci wychwytywanych</p>	<p>Produkt leczniczy Entyvio® jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu dorosłych chorych z czynnym WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF-α).</p>	<p><u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u></p> <p>Zaleca się schemat leczenia obejmujący wedolizumab w dawce 300 mg, podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tygodnie</p>	<p>Wedolizumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		w jelitach przez śródbłonek naczyń. W rezultacie łagodzi stan zapalny jelit i objawy choroby.		<p><u>Sposób podania</u></p> <p>Produkt leczniczy Entyvio® 300 mg należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 30 minut. Pierwszym etapem powinno być rozpuszczenie, a następnie rozcieńczenie produktu. Chorych należy monitorować w trakcie, a także po zakończeniu infuzji.</p> <p>Produkt leczniczy Entyvio® roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym) jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.</p>	
<p>Tofacyty nib [ChPL Xeljanz®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AA29</p>	<p>Data rejestracji: 22.03.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG</p>	<p>Tofacyty nib to selektywny inhibitor z rodziny JAK. Mechanizm działania polega na hamowaniu kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacyty nib, a w ten sposób zmniejszeniu siły sygnalizacji interleukinowej (IL-2, IL-4, IL6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonowej typu I i typu II. W rezultacie następuje modulacja odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.</p>	<p>Produkt leczniczy Xeljanz® jest wskazany m.in. do leczenia czynnej postaci WZJG o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.</p>	<p><u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u></p> <p>Zaleca się stosowanie tofacyty nibu w dawce 10 mg podawanej doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym. W leczeniu</p>	<p>Tofacyty nib w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>podtrzymującym¹¹ dawka powinna stanowić 5mg dwa razy na dobę.</p> <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie tofacytynibem, można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) zaprzestać ich podawania.</p> <p><u>Sposób podania</u></p> <p>Tofacytynib należy podawać drogą doustną niezależnie od posiłku. W sytuacji trudności z połykaniem, tabletki można rozkruszyć i podawać z wodą.</p>	
<p>Ustekinumab [ChPL Stelara®]</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne (inhibitory interleukin)</p> <p>Kod ATC: L04AC05</p>	<p>Data rejestracji: 16.01.2009 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV</p>	<p>Ustekinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wiążące się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Dzięki wiązaniu się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23,</p>	<p>Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany m.in.: do leczenia czynnego WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkiego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie jest</p>	<p><u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u></p> <p>Terapię ustekinumabem należy rozpoczynać od podania pojedynczej dożylniej dawki dostosowanej do masy ciała chorego.</p>	<p>Ustekinumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym</p>

¹¹ u chorych, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego chorego, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych. Chorzy, u których stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, mogą odnieść korzyści ze zwiększenia dawki produktu do 10 mg dwa razy na dobę.

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>ustekinumab może wykazywać działanie kliniczne w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Mechanizm ten polega na przerwaniu szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tej choroby.</p> <p>W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, m.in. białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co również obserwowano w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 92.</p>	<p>niewystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, a także w sytuacji występowania przeciwwskazań do zastosowania tych terapii.</p>	<p>Roztwór do infuzji przygotowuje się stosując odpowiednią liczbę fiolek w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≤55 kg: zalecana dawka to 260 mg, czyli 2 fiołki; • masa ciała >55 kg do ≤85 kg: zalecana dawka to 390 mg, czyli 3 fiołki; • masa ciała >85 kg: zalecana dawka to 520 mg, czyli 4 fiołki. <p>Pierwszą dawkę drogą podskórną należy podać w 8 tygodniu po zastosowaniu dawki dożylnnej.</p> <p><u>Sposób podania</u></p> <p>Ustekinumab należy stosować wyłącznie drogą podania dożylnego. Zalecane jest podawanie go przez co najmniej 1 godzinę.</p>	<p>zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
<p>Ozanimod [ChPL Zeposia®]</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne</p>	<p>Data rejestracji: 20.05.2020 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG</p>	<p>Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (S1P), który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 S1P. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u chorych</p>	<p>Produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których</p>	<p><u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u></p> <p>Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę.</p> <p>Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania</p>	<p>Ozanimod w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Kod ATC: L04AA38		<p>z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego i do jelita.</p> <p>Wywołane przez ozanimod zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów, z większą redukcją liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, przyczyniające się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.</p>	wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.	<p>dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano poniżej. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobowa to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.</p> <p>Schemat zwiększania dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> dni 1.-4.: 0,23 mg raz na dobę; dni 5.-7.: 0,46 mg raz na dobę; dzień 8. i następane: 0,92 mg raz na dobę. <p><u>Sposób podania:</u> Podanie doustne, kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.</p>	<p>zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
<p>Filgotynib [ChPL Jyseleca®]</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne</p> <p>Kod ATC: L04AA45</p>	<p>Data rejestracji: 24.09.2020 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Galapagos NV</p>	<p>Filgotynib jest konkurencyjnym względem ATP oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnika wzrostu – receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopoiezy i erytropoezy, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopoiezy.</p>	<p>Produkt leczniczy Jyseleca® jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych chorych 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>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u></p> <p>Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego to 200 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni</p>	<p>Filgotynib w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach programu lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów.</p> <p>Filgotynib moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosoforylacji ani aktywacji STAT.</p> <p>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 heterodimerycznych receptorów cytokinowych dla 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</p>		<p>leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów (patrz punkt 5.1) filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego. Leczenie filgotynibem należy przerwać u chorych, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia</p> <p><u>Sposób podania:</u></p> <p>Podanie doustne, można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Zaleca się, aby tabletki połykać w całości..</p>	

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		hamującą JAK1.			

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

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

W dokumencie EMA 2018 wskazano również, że w ramach drugorzędowych punktów końcowych ocenie powinny zostać poddane:

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

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

W przypadku WZJG ocenie można poddać punkty końcowe dotyczące jakości życia z wykorzystaniem zwalidowanych narzędzi takich jak np. kwestionariusz IBDQ lub ocenić zmniejszenie liczby chorych, u których konieczne było wykonanie kolektomii (jest to zasadniczo istotny punkt końcowy w przypadku badań z udziałem chorych na ostry ciężki rzut WZJG) [EMA 2018].

Najnowsze badania wskazują, że gojenie błony śluzowej jest związane z poprawą QoL. Przedstawione dane wskazują, iż wygojenie błony śluzowej, jak i remisja histologiczna wpływają na przeżycie i jakość życia chorych z WZJG [Pandey 2022].

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej dla upadacytynibu w populacji docelowej raportowane będą kategorie punktów końcowych wskazane w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Punkty końcowe raportowanie w analizie

Strategia leczenia	Kategoria punktu końcowego
Leczenie indukcyjne	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • poprawa endoskopowa; • remisja histologiczna; • wygojenie błony śluzowej; • parametry laboratoryjne; • analiza bezpieczeństwa.
Leczenie podtrzymujące	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • poprawa endoskopowa; • trwała remisja kliniczna; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • wygojenie błony śluzowej; • remisja histologiczna; • zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo; • czas do nawrotu choroby; • jakość życia • parametry laboratoryjne; • analiza bezpieczeństwa.

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

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

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

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

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie

przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 16.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. tj. chorzy z rozpoznaną umiarkowaną lub ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6- merkaptopuryną (6- MP) lub azatiopryną (AZA). <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którzy nie byli wcześniej leczeni.</p>
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dawka indukcyjna</i></p> <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni. Upadacytynib należy odstawić u każdego chorego, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego chorego:</p>	<p>Inna niż produkt leczniczy Rinvoq™.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> dawka 15 mg jest zalecana u chorych z wyższym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), ciężkiego niepożądanego incydentu sercowego (MACE) i nowotworu złośliwego; dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych chorych, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę; należy rozważyć zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. <p>U chorych w wieku ≥ 65 lat zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę. U chorych odpowiadających na leczenie upadacytynibem dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć i/lub odstawić zgodnie ze standardem opieki.</p>	
Komparatory	<p>Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla poszczególnych substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) infliksymab (INF); 2) wedolizumab (WED); 3) tofacytynib (TOF); 4) ustekinumab (UST); 5) ozanimod (OZA); 6) filgotynib (FIL). <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	Inne niż wymienione.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja histologiczna; wygojenie błony śluzowej; poprawa endoskopowa; trwała remisja kliniczna; remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; utrzymanie remisji klinicznej; czas do nawrotu choroby; zmiana wyniku w skali Mayo; jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ¹²	Publikacje wtórne takie jak przeglądy niesystematyczne oraz

¹² kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	opracowania poglądowe, a także badania pierwotne takie jak opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Publikacje nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 17.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Załącznik

8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

ECCO 2022

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

Jakość danych naukowych została wyrażona za pomocą następujących 4 kategorii: wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska. Jakość dowodów oceniano oddzielnie dla każdego zagadnienia, a następnie określono ogólną jakość dowodów w poszczególnych zaleceniach. Jakość dowodów odzwierciedla stopień, w jakim zaufanie do oszacowanego efektu jest wystarczające, aby poprzeć konkretne zalecenie.

Siła każdego zalecenia została oceniona jako „silna” (co oznacza, że pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad niepożądanymi skutkami lub odwrotnie) lub jako „słaba” (co oznacza, że równowaga między stosunkiem ryzyka do korzyści jest mniej pewna), biorąc również pod uwagę jakość dowodów, ocenę i preferencje chorych, równowagę między efektami pożądanymi i niepożądanymi oraz opłacalność.

ASCRS 2021

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

Tabela 18.

System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie ASCRS 2021

AGA 2020

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

Tabela 19.
Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020

Tabela 20.
Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020

BSG 2019

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

ACG 2019

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

NICE 2019

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

FNCCG 2016

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

SBC 2015

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

Toronto 2015

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

GETECCU 2013

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

GRKK 2015 i GRKK 2013

poziom poparcia A – akceptacja zalecenia w całości;

poziom poparcia B – akceptacja zalecenia pewnymi zastrzeżeniami

8.2. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje

Tabela 21.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rinvoq® (upadacytynib)	NICE 2023	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p>NICE opublikowało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania upadacytynibu w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nietolerancji leczenia standardowego lub biologicznego lub • niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi na zastosowane leczenie standardowe lub biologiczne oraz • jeśli firma dostarczy lek w obniżonej cenie, zgodnie z uzgodnionymi warunkami. <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie badania RCT, wykazano przewagę upadacytynibu nad placebo. Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie z innymi stosowanymi w opisanym wskazaniu lekami biologicznymi i wykazano ich porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo.</p>
	HAS 2023	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia standardowego	<p>HAS opublikowało pozytywną warunkową rekomendację dotyczącą stosowania upadacytynibu w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi przeciwskazania lub nietolerancji leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem.</p> <p>Komitet zatwierdził umieszczenie upadacytynibu na liście leków kwalifikujących się do refundacji w ramach ubezpieczenia społecznego.</p> <p>Komitet uważa, że rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania upadacytynibu jest znacząca jedynie w przypadku aktywnego WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem.</p>

8.3. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Tabela 22.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

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

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wykorzystaniu skali Mayo oraz długości czasu leczenia powinny następować w ramach istniejącego programu lekowego B.55
	Rekomendacja Prezesa 2020	Negatywna	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia lekami	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego leku Entyvio® (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. <u>Uzasadnienie:</u> Mając na uwadze, że wedolizumab, wraz z infliksymabem i tofacytynibem są aktualnie finansowane w jednym programie lekowym dedykowanym WZJG, utworzenie nowego programu lekowego wyłącznie dla wedolizumabu nie jest zasadne.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			z grupy inhibitorów TNF- α	Jednocześnie zaproponowane zmiany, dotyczące doprecyzowania kryterium kwalifikacji przy wykorzystaniu skali Mayo oraz zniesienia określonej maksymalnej długości czasu leczenia, mogą zostać uwzględnione w istniejącym programie lekowym B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.
		Pozytywna warunkowa		Prezes Agencji rekomenduje dodanie zaproponowanych zmian do aktualnie finansowanego programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej pod warunkiem uwzględnienia w zapisach programu konieczności oceny zasadności kontynuacji leczenia wedolizumabem co najmniej raz na 12 miesięcy oraz obniżenia kosztów terapii.
	Rekomendacja Prezesa, 2017	Negatywna (pełne wnioskowane wskazanie)	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. <u>Uzasadnienie:</u>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			(jako druga linia leczenia) oraz po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF- α (jako trzecia linia leczenia)	<p>W ramach analizy klinicznej wyniki dla porównania wedolizumab vs. infliksymab dla okresu indukcji wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Natomiast dla okresu indukcji i leczenia podtrzymującego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii wedolizumabem. Mimo tego, należy mieć na uwadze, że wyniki analizy pochodzą z porównania pośredniego, które obarczone jest niepewnością wnioskowania. Niepewności te dodatkowo zwiększa fakt, że wyniki badania wykorzystanego do ww. porównania pochodziły z danych niepublikowanych.</p>
		<p>Pozytywna warunkowa (chorzy po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF-α)</p>		<p>Ponadto analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami związanymi m.in. z heterogenicznością badań, czy też rozbieżnościami pomiędzy charakterystyką populacji wnioskowanej a populacją w badaniach.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej dla porównania wedolizumab vs. infliksymab wnioskowana technologia okazała się nieefektywna kosztowo. Ponadto w modelu wykorzystano dane, które nie znajdują potwierdzenia w dostępnych dowodach klinicznych. Przyjęte założenia sugerują obniżenie efektu zdrowotnego w ramieniu komparatora oraz możliwe zawyżenie kosztów jego stosowania, przez przyjęcie obliczeń dla liczby fiolek leków nie zaś faktycznego zużycia leku. Analiza wpływu na budżet wskazuje na wyższe wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej (w obydwu grupach chorych). Niemniej jednak oszacowania w budżecie wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej, ze względu na nieuwzględnienie w nich populacji chorych o umiarkowanym stadium choroby. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji wskazują na znaczny wzrost</p>

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

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Przejrzystości, 2020a		Leczenie chorych z WZJG	<p>(ustekinumabum) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 130 mg, w postaci 30 ml fiolki oraz Stelara® (ustekinumabum) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 90 mg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji stanowiły dowody naukowe wskazujące na skuteczność ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku odpowiedzi klinicznej na leczenie indukcyjne u chorych (na podstawie metaanalizy sieciowej <i>Welly 2020</i>) bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie ustekinumabem wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie wedolizumabem i tofacytynibem wynosiły odpowiednio 63% i 84%, nie odnotowano wyższej skuteczności w porównaniu z infliksymabem. Wyniki dla rocznego okresu obserwacji, czyli w trakcie leczenia podtrzymującego, wskazują na przewagę ustekinumabu nad wszystkimi komparatorami w zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, z prawdopodobieństwem wyższym niż 90% dla wszystkich porównań. w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, skuteczność leczenia ustekinumabem zarówno w trakcie leczenia indukcyjnego jak i w rocznym okresie obserwacji jest wyższa niż wedolizumabem i tofacytynibem, prawdopodobieństwo, że terapia ustekinumabem jest skuteczniejsza niż terapia wedolizumabem i tofacytynibem wyniosło w indukcji 56% w porównaniu</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				z tofacytytibem i 78% w porównaniu z wedolizumabem oraz ponad 80% w dłuższym okresie obserwacji.
	Rekomendacja Prezesa, 2020a	Negatywna		<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Stelara® (ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1, fiol. 30 ml, Stelara® (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, amp.-strzyk. 1 ml w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, na dotychczas zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Pod uwagę wzięto fakt, że wyniki analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie na przewagę ustekinumabu (w leczeniu WZJG w każdym z ocenianych stadiów zaawansowania choroby, po wcześniejszych terapiach czy względem ocenianych punktów końcowych) względem dostępnych alternatywnych terapii finansowanych ze środków publicznych. W zakresie remisji klinicznej odnotowano wyższe prawdopodobieństwo przewagi ustekinumabu nad komparatorami przy rocznym okresie obserwacji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, ale w zakresie samej indukcji nie wykazano takiej przewagi. w populacji chorych leczonych biologicznie nie wykazano wyższości UST nad tofacytytibem, natomiast w przypadku porównania z wedolizumabem wykazano przewagę leczenia UST. Dla rocznego okresu obserwacji wyniki dla tej populacji</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>chorych były odwrotne – wykazano przewagę nad tofacytynibem, ale nie nad wedolizumabem. w przypadku wygojenia błony śluzowej u chorych wcześniej nieleczonych biologicznie nie wykazano przewagi UST nad komparatorami dla samej indukcji, natomiast dla rocznego okresu obserwacji taką przewagę wykazano. W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego wykazano wyższe prawdopodobieństwo skuteczności UST względem wedolizumabu, ale nie wykazano takiej przewagi w porównaniu z tofacytynibem.</p>
<p>Tofacytynib (Xeljanz®)</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości, 2019</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Leczenie chorych z umiarkowaną do ciężkiej czynnej postaci WZJG w celu wywołania remisji oraz u chorych z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Xeljanz® (tofacitinibum), tabletki powlekane, 10 mg, 56 tabl., oraz Xeljanz® (tofacitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach porównania pośredniego wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu z lekami biologicznymi oraz porównywalne bezpieczeństwo. Głównym argumentem decyzji był to, iż lek ma co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak wedolizumab i infliksymab, które to stanowią opcje terapeutyczne refundowane w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego w leczeniu chorych na WZJG.</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa, 2019</p>	<p>Pozytywna warunkowo</p>		<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xeljanz® (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pod warunkiem obniżenia kosztu terapii.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p><u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy skuteczności klinicznej tofacytynibu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego jedynie względem placebo, w ramach którego wykazano wyższą skuteczność tofacytynibu. Dla aktywnych komparatorów przeprowadzono porównanie pośrednie, które wskazuje na możliwą wyższą skuteczność tofacytynibu względem infliksimabu w punktach końcowych związanych m.in. z remisją choroby czy wygojeniem śluzówki jelita (dot. to leczenia podtrzymującego). Dla porównania z wedolizumabem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. w ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, różnice istotne statystycznie na niekorzyść tofacytynibu względem wedolizumabu w zakresie zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia oraz wystąpienia zapalenia zatok.</p> <p>Należy podkreślić, że przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzuje się ograniczeniami, wynikającymi nie tylko z samej metodologii takiego porównania, ale również z heterogeniczności włączonych do niego badań. Ogranicza to wnioskowanie, co do rzeczywistych efektów klinicznych uzyskiwanych u chorych stosujących tofacytynib w porównaniu do obecnie refundowanych komparatorów.</p>
Infliksymab (Remsima®)	Rekomendacja Prezesa, 2015a	Negatywna	Terapia podtrzymująca u dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego – nie odnaleziono badań obejmujących chorych po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywaliby infliksymab + leczenie standardowe albo leczenie standardowe w podtrzymaniu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest wysoce kosztowo nieefektywna – inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 10-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności w wariancie bez RSS (instrument podziału ryzyka). Wyniki analizy wpływu na budżet nie niosą wiarygodnej informacji o stopniu obciążenia budżetu płatnika z uwagi na oszacowanie kosztów infliksymabu w oparciu o dane dotyczące zużycia tego leku (zaczepnięte z analizy ekonomicznej), które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego zużycia leku w leczeniu podtrzymującym zgodnie z programem lekowym. Jednocześnie liczebność populacji docelowej jest niepewna. Jednocześnie zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.</p>
	Stanowisko Rady	Pozytywna warunkowa		Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Przejrzystości, 2015a			<p>chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG. Ekspertcy są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiałe a nawet szkodliwe. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.</p>
Infliksymab (Inflixtra®)	Rekomendacja Prezesa, 2015b	Negatywna	Terapia podtrzymująca u chorych z ciężką postacią WZJG	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra® (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>lekowego – nie odnaleziono badań obejmujących chorych po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywaliby INF + leczenie standardowe w porównaniu z leczeniem standardowym w podtrzymaniu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest kosztowo nieefektywna – w wariacie bez RSS inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 6-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii dla obydwu populacji i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015b</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>		<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na WZJG w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Za refundacją przemawia skuteczność leku, wykazana w dwóch randomizowanych i zaślepionych badaniach u chorych na umiarkowaną i ciężką postać WZJG.</p> <p>Eksperti są zgodni, że program leczenia WZJG powinien być objęty refundacją także w leczeniu podtrzymującym. Konsultant krajowy ds. gastroenterologii uważa, że brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym jest kompletnie niezrozumiałe a nawet szkodliwe. Chorzy, u których uzyskano poprawę koniecznie powinni mieć kontynuowane leczenie – w przeciwnym razie dochodzi do nawrotu lub nawrotów, których leczenie jest coraz trudniejsze.</p> <p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2015c	Negatywna		Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją adalimumabu w leczeniu WZJG. Porównanie skuteczności infliksymabu i adalimumabu wykazało, że szanse na uzyskanie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α są niższe w grupie otrzymującej adalimumab. Analiza ekonomiczna wykazała także, że stosowanie adalimumabu wiązałoby się ze wyższymi kosztami w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu, co w kontekście braku przekonujących dowodów na jego wyższość w zakresie skuteczności klinicznej powoduje, że finansowanie wnioskowanej technologii w obecnym kształcie wydaje się niezasadne.
Infliksymab (Remicade®)	Rekomendacja Prezesa, 2012	Pozytywna warunkowa	Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade® (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”. <u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie INF w ciężkich rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować chorych kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia. Prezes Agencji, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wnosi o dodanie w kryteriach włączenia do programu przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.
	Stanowisko Rady Przejrzystości, 2012	Pozytywna warunkowa		Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. w badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie chorych, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne.

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja montrealaska wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od rozległości zmian w jelicie grubym	17
Tabela 2. Fenotypy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego według klasyfikacji montrealaskiej.....	17
Tabela 3. Klasyfikacja z Montrealu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zależności od ciężkości nasilenia rzutu choroby.....	18
Tabela 4. Czynniki ryzyka zwiększonej podatności na wystąpienie WZJG	20
Tabela 5. Wybrane skale aktywności klinicznej WZJG	26
Tabela 6. Skala Schroedera (skala Mayo)	28
Tabela 7. Zmodyfikowana skala Mayo	28
Tabela 8. Skala Truelove'a i Wittsa (klasyfikacja ciężkości rzutów WZJG).....	30
Tabela 9. Skala Sutherlanda (UCDAI).....	31
Tabela 10. Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewita (CAI)	31
Tabela 11. Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG.....	33
Tabela 12. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na WZJG oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....	45
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™	69
Tabela 14. Charakterystyka komparatorów	82
Tabela 15. Punkty końcowe raportowanie w analizie.....	92

Tabela 16. Schemat PICOS.....	95
Tabela 17. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	98
Tabela 18. System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych.....	99
Tabela 19. Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE	101
Tabela 20. Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE.....	101
Tabela 21. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	103
Tabela 22. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	104

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Błona śluzowa jelita u zdrowych osób oraz u chorych z IBD.....	21
Rysunek 2. Znaczenie wygojenia błony śluzowej na stan zdrowia, jakość życia chorych i system ochrony zdrowia	65
Rysunek 3. Wzrost znaczenia wygojenia błony śluzowej jako celu terapeutycznego leczenia WZJG	66
Rysunek 4. Porównanie wyników chorych z wygojeniem błony śluzowej i bez wygojenia błony śluzowej krótko po rozpoczęciu leczenia	68

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Armuzzi 2021	Armuzzi A, Liguori G., <i>Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review</i> , Dig Liver Dis. 2021, 53(7):803-808
Bartnik 2013	Bartnik W., <i>Zakażenia i nieswoiste zapalenie jelit</i> , Gastroenterologia Kliniczna 2013, 5(2-3): 55-61
Beck 2009	Beck D.E., Roberts P.L., Rombeau J.L. i in., <i>Surgical management of ulcerative colitis</i> , The ASCRS Manual of colon and rectal surgery: Springer, New York 2009.
BIA Rinvoq™	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Rinvoq™ (upadacitinib) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2022
Buchner 2002	Buchner A., Iwańczyk F., <i>Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</i> , Nowa Pediatria 2002, 3: 174-178 http://www.czytelniamedyczna.pl/2297,etiopatogeneza-wrzodziejacego-zapalenia-jelita-grubego.html#kod (data dostępu: 21.06.2022 r.)
Calviño-Suárez 2021	Calviño-Suárez C., Ferreiro-Iglesias R., Bastón-Rey I., Barreiro-de Acosta M., <i>Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory Bowel Disease Treatment</i> Int J Environ Res Public Health. 2021, 18(13): 7159
Cha 2019	Cha J.M., Park S.H., Rhee K.H. i in., <i>Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal changes between 1986 and 2015 in a population-based cohort in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea</i> , Gut 2020, 69(8):1432-1440
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.06.2022 r.)
ChPL Jyseleca®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 04.05.2023 r.)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.06.2022 r.)
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.06.2022 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 21.06.2022 r.)
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.05.2023 r.)
ChPL Zeposia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 04.05.2023 r.)
Chrobak-Bień 2018	Chrobak-Bień J., Gawor A., Paplacyk M. i in., <i>Analiza czynników wpływających na jakość życia osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> , Czytelnia Medyczna

Referencja	Opis bibliograficzny
	http://www.czytelniamedyczna.pl/6298,analiza-czynnikow-wplywajacych-na-jakosc-zycia-osob-z-wrzodziejacym-zapaleniem-j.html (data dostępu 21.06.2022 r.)
Cichoż-Lach 2021	Cichoż-Lach H., Michalak A., Kopertowska-Majchrzak M. i in., <i>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)</i> , Therap Adv Gastroenterol 2021, 14:17562848211036456
Conrad 2014	Conrad K., Roggenbuck D., Laass M.W., <i>Diagnosis and classification of ulcerative colitis</i> , Autoimmunity Reviews 2014, 13: 463-466
Crohn's & Colitis Foundation of America	Crohn's & Colitis Foundation of America, <i>Surgery for Crohn's disease and ulcerative colitis</i> https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/legacy/assets/pdfs/surgery_brochure_final.pdf (data dostępu: 23.06.2022 r.)
D'Amico 2019	D'Amico F., Parigi T.L., Fiorino G. i in., <i>Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: Efficacy and safety from clinical trials to real-world experience</i> , Therapeutic Advances in Gastroenterology 2019; 12:1-10
Dhanda 2012	Dhanda A.D., Tom J. Creed T.J., Greenwood R. i in., <i>Can Endoscopy Be Avoided in the Assessment of Ulcerative Colitis in Clinical Trials?</i> , Inflamm Bowel Dis 2012
D'Haens 2007	D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., <i>A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis</i> , Gastroenterology 2007, 132(2): 763-86
Du 2020	Du L., Ha C., <i>Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis</i> , Gastroenterol Clin North Am 2020, 49(4): 643-654
ECCO 2017	European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., <i>Wytyczne ECCO-EFCCA dla pacjentów chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> , 2017
ECCO 2018	European Crohn's and Colitis Organisation, Doherty G., Katsanos K. H., Burisch J. i in., <i>European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease</i> , Journal of Crohn's and Colitis, 2018: 17-31
Eder 2018	Eder P., <i>Przydatność biomarkerów w ocenie aktywności nieswoistych chorób zapalnych jelit — wskazówki praktyczne</i> , Varia Medica 2018, 2(5): 371-380
EMA 2021	European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf , 2021
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, <i>Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis</i> , 2018
Gajendar 2019	Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G. i in., <i>A comprehensive review and update on ulcerative colitis</i> , Dis Mon 2019, 65(12):100851
Geboes 2000	Geboes K., Riddell R., Ost A. i in., <i>A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis</i> , Gut 2000, 47(3): 404-9
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal</i> , Nowa Med. 2018, 25(3): 123-137
Gonciarz 2017	Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczyk A. i in., <i>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</i> , Lekarz POZ 2017, 1-11
Guo 2020	Guo X.Y., Liu X.J., Hao J.Y., <i>Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment</i> , J Dig Dis 2020, 21(3): 147-159

Referencja	Opis bibliograficzny
Hagelund 2020	Hagelund L.M., Elkjær Stalknecht S., Jensen H.H., <i>Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis - results from a survey study</i> , Curr Med Res Opin 2020, 36(5): 771-779
IG-IBD	Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease, https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-partial.html (data dostępu 21.06.2022 r.)
IZWOZ 2017	Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, <i>Gastrologia: Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</i> , Warszawa 2017, 7-26
Kennedy 2016	Kennedy N.A., Warner B., Johnston E.L. i in., <i>Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: An observational study, plus systematic review and meta-analysis</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43(8): 910-923
Keshteli 2019	Keshteli A.H., Madsen K.L., Dieleman L.A., <i>Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions</i> , Nutrients 2019, 11(7):1498
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 21.06.2022 r.)
Kucharski 2012	Kucharski M.A., <i>Ocena przydatności skal endoskopowych do określania aktywności choroby u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit</i> , Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, 2012
Kuenzig 2020	Kuenzig M.E., Manuel D.G., Donelle J., Benchimol E.L., <i>Life expectancy and health-adjusted life expectancy in people with inflammatory bowel disease</i> , CMAJ 2020, 192(45): E1394-E1402
Lewis 2008	Lewis J., Chuai S., Lisa Nessel L. i in., <i>Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis</i> , Inflamm Bowel Dis., 14(12): 1660-1666, 2008
Lynch 2021	Lynch W.D., Hsu R., <i>Ulcerative Colitis</i> , StatPearls 2021
Mokrowiecka 2014	Mokrowiecka A., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa)</i> , Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa (data dostępu 18.01.2022 r.)
Molodecky 2012	Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. i in., <i>Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review</i> , Gastroenterology 2012; 142(1): 46-54
MZ 2018	Ministerstwo Zdrowia, Mapa Potrzeb Zdrowotnych dla Polski, 2018, 1-74
MZ 2019	Ministerstwo Zdrowia, Mapa Potrzeb Zdrowotnych dla Polski – epidemiologia, https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363 (data dostępu 21.06.2022 r.)
Nakase 2021	Nakase H., Sato N., Mizuno N., Ikawa Y., <i>The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis</i> , Autoimmun Rev 2021, 21(3):103017
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
Ordás 2012	Ordás I., Eckmann L., Talamini M. i in., <i>Ulcerative colitis</i> . The Lancet 2012; 380(9853): 1606-1619
Pandey 2022	Pandey A., Achrafie L., Kodjamanova P. i in., <i>Endoscopic mucosal healing and histologic remission in ulcerative colitis: a systematic literature review of clinical, quality-of-life and economic outcomes</i> , Curr Med Res Opin. 2022; 1-11

Referencja	Opis bibliograficzny
Peppercorn 2021	Peppercorn M., Kane S., Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults, 2021 https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults (data dostępu 07.02.2022 r.)
Porter 2020	Porter R.J., Kalla R., Ho G.T., <i>Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis</i> , F1000Research 2020, 9(F1000 Faculty Rev):294
PTWOzNZJ	Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita, <i>Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego</i> https://j-elita.org.pl/dla-chorego/ , (data dostępu 27.01.2022 r.)
Ramos 2019	Ramos G.P., Papadakis K.A., <i>Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases</i> , Mayo Clin Proc. 2019, 94(1): 155-165
Reves 2021	Revés J., Ungaro R.C., Torres J., <i>Unmet needs in inflammatory bowel disease</i> , Curr Res Pharmacol Drug Discov 2021, 2:100070
Rowe 2020	Rowe W.A., Lichtenstein G.R., <i>Inflammatory Bowel Disease Workup</i> , https://emedicine.medscape.com/article/179037-workup#c16 (data dostępu 27.01.2022 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rydzewska 2019	Rydzewska G., <i>Przestrzeganie zaleceń w chorobach przewlekłych na przykładzie leczenia mesalazyną w nieswoistych zapalnych chorobach jelit</i> , Zakażenia XXI wieku 2019, 2(1): 1-5
Rydzewska 2021	Rydzewska G., Szczepanek M., Bartnik W., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> , https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17 . (data dostępu: 27.01.2022 r)
Shah 2016	Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. <i>Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis</i> . Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(9): 1245-1255.e8.
Sandborn 2021	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., <i>Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med 2021, 385(14):1280-1291
Sarlos 2014	Sarlos P., Kovesdi E., Magyari L. i in., <i>Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature</i> , World J Gastrointest Pathophysiol 2014, 5(3):304-321
Silverberg 2005	Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. i in., <i>Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology</i> , Can J Gastroenterol 2005, 19 Suppl A:5A-36A
Swora 2012	Swora E., <i>Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit</i> , Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Katedra Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki, 2012
Szczeklik 2020	Szczeklik A., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> , w: <i>Interna Szczeklika 2020</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Tatiya-Aphiradee 2018	Tatiya-Aphiradee N., Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K., <i>Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis</i> , J Basic Clin Physiol Pharmacol 2018, 30(1):1-10

Referencja	Opis bibliograficzny
Teigen 2019	Teigen L.M., Geng Z., Sadowsky M.J. i in., <i>Dietary Factors in Sulfur Metabolism and Pathogenesis of Ulcerative Colitis</i> , <i>Nutrients</i> 2019, 11(4):931
Ungaro 2017	Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B. i in., <i>Ulcerative colitis</i> , <i>Lancet</i> 2017, 389(10080): 1756-1770
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Uździcki 2021	Uździcki A.W., Wawrzynowicz-Syczewska M., <i>Characteristic features of ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis</i> , <i>Prz Gastroenterol</i> 2021, 16(3): 184-187
Van Assche 2016	Van Assche G., Peyrin-Biroulet L., Sturm A. i in., <i>Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study</i> , <i>Dig Liver Dis</i> 2016, 48(6): 592-600
Yarlas 2018	Yarlas A., Rubin D.T., Panés J. i in., <i>Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-being: A Systematic Literature Review of the SF-36® Health Survey</i> , <i>J Crohns Colitis</i> 2018, 12(5):600-609
Zagórowicz 2022	Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P. i in., <i>Epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland 2009-2020: nationwide data</i> , <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2022
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACG 2019	American College of Gastroenterology, <i>ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults</i> , <i>Am J Gastroenterol</i> 2019; 114: 384-413
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. i in., <i>AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis</i> , <i>Gastroenterology</i> 2020, 158:1450-1461
AOTMiT RP 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, 2012</i>
AOTMiT RP 2015a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 99/2015 z dnia 18 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2015</i>
AOTMiT RP 2015b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 100/2015 z dnia 23 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2015</i>
AOTMiT RP 2015c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 80/2015 z dnia 8 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”, 2015</i>
AOTMiT RP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 47/2017 z dnia 28 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Entyvio, wedolizumab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 300 mg, 1 fiol, w ramach programu lekowego „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2017</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT RP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 63/2019z dnia 2 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xeljanz (tofacitinib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), 2019</i>
AOTMiT RP 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 78/2020 z dnia 30 października 2020 r. w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2020</i>
AOTMiT RP 2020a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 93/2020 z dnia 15 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Stelara, ustekinumab, w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2020</i>
AOTMiT RP 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 143/2021 Z dnia 23 grudnia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2021</i>
AOTMiT SRP 2012	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 roku w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymab) w ramach program lekowego “Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51), 2012</i>
AOTMiT SRP 2015a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, 2015</i>
AOTMiT SRP 2015b	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymab), kod EAN 5909991078881, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, 2015</i>
AOTMiT SRP 2015c	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, we wskazaniu: leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51), 2015</i>
AOTMiT SRP 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Entyvio (wedolizumab) kod EAN: 5909991138202, w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2017</i>
AOTMiT SRP 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2019z dnia 30 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Xeljanz (tofacitinib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”</i>
AOTMiT SRP 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2020 z dnia 26 października 2020 roku w sprawie oceny leku Entyvio (vedolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2020</i>
AOTMiT SRP 2020a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 2020</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
ASCRS 2021	Holubar S.D., Lightner A.L., Poylin V., i in., <i>Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis</i> . Dis Colon Rectum. 2021, 64(7): 783-804
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut 2019, 68: s1-s106
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Upadacitinib</i> https://www.cadth.ca/upadacitinib-1 (data dostępu 17.06.2022)
ECCO 2022	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T. i in., <i>ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment</i> , J Crohns Colitis 2022, 16(1): 2-17
GRKK 2013	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> , Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
GRKK 2015	Eder M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M. i in., <i>New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease</i> , Prz Gastroenterol 2015, 10 (2): 57-60
HAS 2023	HAS, ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ, <i>RINVOQ 15 mg, 30 mg, 45 mg, sustained-release tablets. New(s) indication(s)</i> , 2023, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/rinvoq_040123_summary_ct19881.pdf (data dostępu: 05.05.2023 r.)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Ulcerative colitis:management</i> , 2019
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Upadacitinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis</i> , 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/ta856/resources/upadacitinib-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82613555579077 (data dostępu: 05.05.2023 r.)
SPTG 2020	Łodyga M., Eder P., Dobrowolska A. i in., <i>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19</i> , 2020