



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”

opracowanie nr OT.422.0.1.2024

Data ukończenia: 15 lutego 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag International NV, Takeda Pharma A/S, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International NV, Takeda Pharma A/S, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Janssen-Cilag International NV, Takeda Pharma A/S, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag International NV, Takeda Pharma A/S, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International NV, Takeda Pharma A/S, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Janssen-Cilag International NV, Takeda Pharma A/S, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AGA</b>	American Gastroenterological Association
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała(ang Body mass index)
<b>CDAI</b>	ocena aktywności choroby (ang. Crohn's Disease Activity Index)
<b>ChL-C</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>ECCO</b>	European Crohn's and Colitis Organization
<b>INF</b>	infliksymab
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PCDAI</b>	skala aktywności ChLC u dzieci (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index)
<b>PTG-E</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
<b>TNF alfa</b>	czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor necrosis factor $\alpha$ )
<b>UPA</b>	upadacynib
<b>UST</b>	ustekinumab
<b>WED</b>	wedolizumab

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>14</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	14
<b>4. Ocena zmian w programie lekowym B.32 .....</b>	<b>16</b>
4.1. Zmiany zapisów odnośnie aktualnie refundowanych substancji czynnych.....	16
4.2. Objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) .....	25
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>26</b>
<b>6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego .....</b>	<b>31</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	31
6.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	32
6.2.1. Zmiany w programie lekowym B.32.....	32
6.2.2. Objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) .....	38
<b>7. Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>41</b>
<b>8. Źródła.....</b>	<b>44</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>45</b>
9.1. Projekt programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)” .....	45
9.2. Technologie refundowane w ramach Programu Lekowego B.32 oraz upadacytynib .....	49

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

29 stycznia 2024 r.

i znak pisma zlecającego

PLR2.4500.1.2024.PT

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):

- (1) wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., 146) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna: infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, upadacytynib

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, upadacytynib dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Min. Zdr. z 2023 r. poz. 112) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych w ramach zmodyfikowanego PL B.32 oraz produktów leczniczych zawierających substancję czynną jest upadacytynib (aktualnie refundowany w ramach PL B.33, B.35, B.36 oraz B.124)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	Amgen Europe B.V.
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	Amgen Europe B.V.
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	Sandoz GmbH

Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	Sandoz GmbH
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	1 wstrzykiwacz 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014243	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014250	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 80 mg	1 wstrzykiwacz 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	05996537016087	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	Samsung Bioepis NL B.V.
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Infliximabum	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	Sandoz GmbH
Ustekinumabum	Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiołka (30ml)	05909991307066	Janssen-Cilag International NV
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	Janssen-Cilag International NV
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 90 mg	1 wstrz.	05413868122589	Janssen-Cilag International NV
Vedolizumabum	Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	Takeda Pharma A/S
Vedolizumabum	Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	Takeda Pharma A/S
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*

Wprowadzenie kompleksowych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.32:

- „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., 146), pismem znak: PLR2.4500.1.2024.PT (29 stycznia 2024 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”,

jednocześnie odnosząc się w przygotowanych materiałach analitycznych do zmian populacji pacjentów leczonych w projekcie nowej wersji programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu modyfikacji.

Ponadto, Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w przygotowywanych materiałach analitycznych dodatkowego scenariusza, w którym wraz z jednoczesnym wprowadzeniem przedmiotowych zmian w programie lekowym B.32 objęty refundacją zostanie upadacytynib w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab i ustekinumab (ciężka lub umiarkowana postać choroby CDAI >220 punktów oraz pacjenci z przetokami okołodbytowymi po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty TNF-alfa), wykorzystując przy tym analizy udostępnione w ramach zlecenia nr w BIP 103/2023<sup>1</sup>. Wraz ze zleceniem nie przekazano projektu PL uwzględniającego upadacytynib. Jednocześnie wskazano, że w zakresie dodatkowego nowego scenariusza (zmiany w PL + objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq) szczególnie istotne jest oszacowanie łącznego wzrostu populacji kwalifikującej się do programu lekowego B.32 oraz całkowity wzrost wydatkowania płatnika publicznego, w momencie implementacji obu powyżej wspomnianych zmian jednocześnie.

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z MZ, zmiany programu lekowego przygotowano we współpracy z prof. Jarosławem Regułą, Konsultantem Krajowym w dziedzinie gastroenterologii (do zlecenia załączono korespondencję z KK).

W zakresie szacowanego wpływu na liczebność populacji prof. Jarosław Reguła wskazał, że rzeczywistego wzrostu populacji można spodziewać się tylko w odniesieniu do pierwszych punktów przedstawionych w tabeli poniżej. W pozostałych punktach te wzrosty – będą, ale raczej w perspektywie kilku lat, natomiast jeśli chodzi o aktualny rok – to będą ci sami pacjenci dotychczas leczeni, u których potrzeba zmienić leczenie – czyli bez rzeczywistego wzrostu populacji leczonej.

**Tabela 2. Szacowany wzrost populacji kwalifikującej się do programu B.32 w związku z wprowadzeniem kompleksowych zmian w PL B.32 w oparciu o opinię KK prof. Jarosława Reguły**

Proponowana zmiana	Szacowany wzrost populacji
ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChL-C (wynik w skali PCDAI $\geq 30$ punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 lat albo wynik w skali CDAI >220 punktów u dorosłych pacjentów) (...)	Maksymalnie 10%
pacjenci z ChL-C cechującą się <b>wytworzeniem przetok okołodbytowych</b> , którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby ( <b>leczenie wedolizumabem lub ustekinumabem wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF w tej grupie pacjentów</b> )	3%
pacjenci <b>po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C</b> , u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia ( $\geq 2$ punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach	3%

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8200-103-2023-zlc> (dostęp: 07.02.2024 r.)

Proponowana zmiana	Szacowany wzrost populacji
jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – <b>wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem;</b>	
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci <b>wymagający kontynuacji leczenia (...)</b> , którzy byli <b>leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</b>	1%
<b>Inne zmiany</b> , które w opinii Profesora zwiększą liczbę pacjentów w programie (jeśli dotyczy, proszę o wskazanie konkretnej zmiany)  „Wprowadzenie upadacytnibu (RINVOQ)- jeśli nastąpi jako planowana i zapowiadana jako większa zmiana”.	3-5%

## 2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Poniżej przedstawiono zakres zmian. Proponowany projekt programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)” został przedstawiony w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Zaproponowane zmiany obejmują:

1. Objęcie leczeniem szerszej populacji:
  - 1.1 włączenie populacji **z umiarkowaną postacią ChL-C** (dotyczy zarówno populacji dorosłych jak i dzieci od 6 lat), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
  - 1.2 włączenie pacjentów z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne oraz **po niepowodzeniu anty-TNF alfa** - niezależnie od nasilenia,
  - 1.3 włączenie pacjentów **po odcinkowej resekcji jelita** z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało **zmiany zapalne w okolicy zespolenia (≥ 2 punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita**, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem.
2. Umożliwienie leczenia ustekinumabem w 1. linii leczenia.
3. Umożliwienie kontynuacji terapii rozpoczętej w ramach innych źródeł finansowania.
4. Zastąpienie zapisów o przeciwwskazaniach stosownymi zapisami w kryteriach kwalifikacji odnoszącymi się do ChPL.
5. Odwołania do aktualnych ChPL.
6. Wydłużenie okresu interwału badań monitorujących w przypadku preparatów podskórnych podawanych w domu.
7. Liczne zmiany i uzupełnienia porządkujące.
8. Uproszczenie i standaryzację budowy programu lekowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 3. Podsumowanie zmian w PL B.32

Substancja czynna	Obszar	Opis zmiany	Obecnie	Proponowany zapis
Dotyczy wszystkich substancji w PL	<b>Zapisy ogólne</b>	Ujednolicenie zapisów dot. braku ponownej kwalifikacji w przypadku nieskuteczności leczenia – obecnie zapis dotyczy wyłącznie populacji pediatrycznej leczonej INF/ADA	W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem lub adalimumabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie;	W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
ADA/INF	<b>Kryteria kwalifikacji</b>	Włączenie populacji pediatrycznej z umiarkowaną postacią ChL-C – zmiana wyniku w skali PCDAI w kryteriach włączenia	wynik w skali PCDAI <b>większy lub równy 51</b> punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia	wynik w skali <b>PCDAI <math>\geq 30</math> punktów</b> w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 lat
Dotyczy wszystkich substancji w PL		Włączenie populacji dorosłych z umiarkowaną postacią ChL-C – zmiana wyniku w skali CDAI w kryteriach włączenia	wynik w skali CDAI <b>powyżej 300</b> punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia	wynik w skali <b>CDAI <math>&gt;220</math> punktów</b> u dorosłych pacjentów
UST		Umożliwienie leczenia UST w 1. linii	4) Udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia;	Usunięto
WED/UST		Umożliwienie leczenia WED/UST w 2. linii u pacjentów z przetokami okołodbytowymi po niepowodzeniu anty-TNF	Brak	pacjenci z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - <b>niezależnie od nasilenia choroby (leczenie wedolizumabem lub ustekinumabem wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF w tej grupie pacjentów)</b>
ADA/INF		Włączenie pacjentów po resekcji i umożliwienie leczenia INF/ADA	Brak	pacjenci po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia ( $\geq 2$ punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – <b>wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem</b>

Substancja czynna	Obszar	Opis zmiany	Obecnie	Proponowany zapis
Dotyczy wszystkich substancji w PL		Włączenie pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania – umożliwienie kontynuowania terapii	Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem było finansowane <b>w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub dostępu do terapii ratunkowej</b>	Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo adalimumabem albo wedolizumabem albo ustekinumabem, którzy byli leczeni <b>w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków</b> , pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego
ADA INF		Usunięcie informacji o Karcie Ostrzeżeń dla pacjentów pediatrycznych	W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy pediatryczni (dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia) otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta. Potwierdzenie faktu otrzymania Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.	Usunięto
Dotyczy wszystkich substancji w PL		Usunięcie zapisu dotyczące wyrażania zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia – zamiana na zgodę pacjenta na prowadzenie antykoncepcji. – <b>zastąpienie zapisów o przeciwwskazaniach stosownymi zapisami w kryteriach kwalifikacji odnoszącymi się do CHPL</b>	Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz <ul style="list-style-type: none"> <li>– w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu,</li> <li>lub</li> <li>– w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu,</li> <li>lub</li> <li>– w okresie do minimum 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu,</li> <li>lub</li> <li>– w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.</li> </ul>	6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).
ADA	<b>Określenie czasu leczenia</b>	Usunięcie zapisu o przerwaniu leczenia podtrzymującego ADA w przypadku zabiegu chirurgicznego – ujednoczenie zapisów względem INF/UST/WED	leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie <b>(w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą)</b> . Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI;	leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI;

Substancja czynna	Obszar	Opis zmiany	Obecnie	Proponowany zapis
Dotyczy wszystkich substancji w PL		Usunięcie zapisów dot. oceny skuteczności terapii indukcyjnej	W momencie oceny skuteczności terapii indukcyjnej (punkty 1a, 2a, 3a i 4a poniżej) należy zdecydować, czy jest wskazane leczenie podtrzymujące i ewentualnie w tym momencie czasowym je rozpocząć. W przypadku wedolizumabu leczenie indukcyjne obejmuje podanie trzech, a przy braku odpowiedzi czterech dawek leku (0,2,6 ew. 10 tygodni). O potrzebie wizyty w 10 tygodniu w przypadku wedolizumabu decyduje sytuacja kliniczna pacjenta.	Usunięto
Dotyczy wszystkich substancji w PL	<b>Określenie czasu leczenia w PL/ zakończenie leczenia w PL</b>	Uogólnienie zapisów dot. kryteriów zakończenia leczenia w programie	<p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu.</p> <p>5) Nadwrażliwość na leki stosowane w programie;</p> <p>6) Ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;</p> <p>7) Umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</p> <p>8) Niestabilna choroba wieńcowa;</p> <p>9) Przewlekła niewydolność oddechowa;</p> <p>10) Ciężka, przewlekła niewydolność nerek;</p> <p>11) Ciężka, przewlekła niewydolność wątroby;</p> <p>12) Zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</p> <p>13) Choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby;</p> <p>14) Ciężka lub karmienie piersią - możliwość leczenia w przypadkach uzasadnionych aktualną wiedzą medyczną, zgodnie z rekomendacjami ECCO/ PTG-E</p> <p>15) Rozpoznanie nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu (z wyjątkiem raka in situ szyjki macicy i nieczerniakowych nowotworów skóry);</p> <p>16) Powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego - chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).</p>	<p>3. Zakończenie leczenia w programie (...)</p> <p>2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>

Substancja czynna	Obszar	Opis zmiany	Obecnie	Proponowany zapis
			(...) 2) Wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) Wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia;	
INF/WED	<b>Zakończenie leczenia w programie</b>	Usunięcie zapisu dot. braku uzasadnienia dla dalszego leczenia INF i WED u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały odpowiednio w ciągu 10 tygodni oraz 14 tygodni leczenia	Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia oraz dalszego leczenia wedolizumabem u osób, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 14 tygodni leczenia.	Usunięto
Dotyczy wszystkich substancji w PL	<b>Kryteria do ponownego włączenia do PL</b>	Usunięcie zapisów dotyczących kryteriów ponownej kwalifikacji do programu	(...) W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii. W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii. 5. Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej (dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia) w terapii infliksymabem lub adalimumabem. 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu lub adalimumabu zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI > 10 punktów;	Usunięto

Substancja czynna	Obszar	Opis zmiany	Obecnie	Proponowany zapis
			(...) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.	
Dotyczy wszystkich substancji w PL	<b>Monitorowanie programu</b>	Zmiana interwału badań monitorujących w leczeniu podtrzymującym: zamiast przy każdej wizycie związanej z podaniem dawki leku na co 16 tygodni	W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) <b>przy każdej wizycie pacjenta</b> związanej z podaniem kolejnej dawki leku.	W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) <b>przynajmniej co 16 tygodni</b> .
ADA/UST/WED		Wprowadzenie zapisu mówiącego o wydłużeniu interwału badań monitorujących do 24 tygodni w przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym	W przypadku podania kolejnej dawki leku <b>w domu</b> powyższe badania <b>nie są konieczne</b> .	W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu <b>w domu</b> , można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć <b>maksymalnie do 24 tygodni</b> .

## 3. Problem decyzyjny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

ICD-10: K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna

K50.0 Choroba Leśniowskiego-Crohna jelita cienkiego

K50.1 Choroba Leśniowskiego-Crohna jelita grubego

K50.8 Inne postacie choroby Leśniowskiego-Crohna

K50.9 Choroba Leśniowskiego-Crohna, nieokreślona

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18.>)

#### Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. (Zgodnie z wytycznymi PTG-E 2021 brakuje wiarygodnych danych na temat zapadalności i zachorowalności na ChL-C w Polsce. Niewątpliwie wartości te systematycznie wzrastają. Należy się spodziewać, że w perspektywie kilkunastu lat osiągną wartości zbliżone do obserwowanych w krajach Europy Zachodniej i USA). Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

#### Obraz kliniczny

1. Objawy ogólne: osłabienie, gorączka (u ~30%), utrata masy ciała (u ~60%; wskutek niedostatecznego odżywiania lub zespołu upośledzonego wchłaniania).

2. Objawy zależne od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym:

- postać klasyczna z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego (40–50% chorych) – początek zwykle skryty, rzadziej ostry, przypominający zapalenie wyrostka robaczkowego. Czasem pierwsze objawy to: niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. Najczęściej dominuje ból brzucha (u ~80%, zwykle w prawym dolnym kwadrancie brzucha, nasila się po posiłkach) i biegunka. Domieszka krwi w stolcu rzadko, ale mogą też wystąpić smoliste stolce. U ~30% chorych wyczuwalny jest guz w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Rozległe zajęcie jelita cienkiego prowadzi do zespołu upośledzonego wchłaniania – z biegunką tłuszczową, niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B12) i zaburzeniami elektrolitowymi; z czasem rozwija się niedożywienie i wyniszczenie, a u chorych z hipoalbuminemią obrzęki;
- jelito grube (u 20% zmiany izolowane, u 30–40% równocześnie zajęte jelito cienkie) – objawy mogą przypominać WZJG. Najczęstszym i w 50% przypadków pierwszym objawem jest biegunka (rzadko z makroskopową domieszką krwi), często ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego;
- jama ustna – ból, afty, owrzodzenia;

- przełyk – dysfagia, odynofagia;
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika);
- okolica odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50–80% chorych z zajęciem jelita grubego, mogą być pierwszym objawem choroby;
- objawy powikłań jelitowych i pozajelitowych.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18.>)

#### Aktywność choroby:

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności ChL-C CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*). Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

**Tabela 4. Obliczanie wskaźnika aktywności ChL-C (CDAI)**

Objawy	Punktacja
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre: 0, średnie: 1-3, okropne: 4)	Suma wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt – kobiety 42, mężczyźni 47	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Inny podział aktywności choroby to:

1. Mała – np. chory może chodzić, jeść i pić, z utratą <10% masy ciała, bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu ani tkliwości brzucha, stężenie CRP zazwyczaj powyżej górnej granicy normy;
2. Umiarkowana – np. okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne lub w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP powyżej górnej granicy normy;
3. Duża – np. wyniszczenie (BMI <18 kg/m<sup>2</sup>), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP zwiększone.

W badaniach klinicznych i kwalifikacji do leczenia biologicznego stosuje się najczęściej punktowy wskaźnik aktywności ChL-C – CDAI.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18.>)

#### Rokowanie

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Źródło: AOTMiT AWA Entyvio OT.4331.38.2018

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (w ciągu 20 lat trwania choroby u prawie 50% chorych wystąpią powikłania jelitowe, częściej w przypadku zmian w okolicy krętniczej, krętniczo-kątniczej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Źródło: Szczeklik 2021 (strona: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18.>)

## 4. Ocena zmian w programie lekowym B.32

### 4.1. Zmiany zapisów odnośnie aktualnie refundowanych substancji czynnych

Proponowane zmiany zapisu programu lekowego w zestawieniu z zapisami charakterystyk produktów leczniczych i rekomendacjami klinicznymi zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Podsumowanie zmian wprowadzonych w projekcie PL B.32.**

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
<b>Zapisy ogólne</b>				
Dotyczy wszystkich substancji w PL	Dodanie zakazu ponownej kwalifikacji do leczenia tym samym lekiem po nieskuteczności stosowania – obecnie zapis dotyczy wyłącznie populacji pediatrycznej leczonej INF/ADA	<p>ADA – Brak zapisu</p> <p>INF – Brak zapisu</p> <p>UST – W cytowanych badaniach pacjenci przyjmowali UST po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF<math>\alpha</math></p> <p>WED – W cytowanych badaniach pacjenci przyjmowali UST po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF<math>\alpha</math></p>	<p><u>AGA 2021</u></p> <p>UST – zaleca stosowanie leku przy niepowodzenia anti-TNF<math>\alpha</math> (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)</p> <p>WED – zaleca stosowanie leku przy niepowodzenia anti-TNF<math>\alpha</math> (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: rekomendacja warunkowa)</p> <p><u>ECCO 2020</u></p> <p>UST i WED – zaleca stosowanie leku przy niepowodzenia anti-TNF<math>\alpha</math> (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba)</p> <p><u>PTG 2021</u></p> <p>W przypadku pierwotnego braku skuteczności leku biologicznego należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania. (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba).</p>	<p><u>ChPL:</u></p> <p>W ChPL jedynie odniesienia do badań z UST i WED, w których stosowano po anti-TNF<math>\alpha</math></p> <p><u>Wytyczne:</u></p> <p>AGA 2021, ECCO 2021 i ECCO ESOPHAGN 2021 – zapis zgodny dla UST i WED po anti-TNF<math>\alpha</math> (w tym dla populacji pediatrycznej)</p> <p>PTG 2021 – w przypadku niepowodzenia terapii, należy zmienić terapię na inny lek.</p>



Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
			<u>ECCO ESOPHAGN 2021</u> U pacjentów pediatrycznych i dorosłych, u których wystąpiło niepowodzenie terapii lub nie utrzymała się remisja uzyskana przy pomocy anty-TNF $\alpha$ , zaleca się terapię UST i WED (jakość dowodów dla populacji pediatrycznej: 4; jakość dowodów dla populacji dorosłych: 1; zgodność: 93%).	
<b>Kryteria kwalifikacji</b>				
ADA/INF	Włączenie populacji pediatrycznej z umiarkowaną postacią ChL-C – zmiana wyniku w skali PCDAI w kryteriach włączenia (PCDAI $\geq$ 30 punktów)	ADA – wszystkie u dzieci w postaci umiarkowanej do ciężkiej INF – u dzieci wyłącznie postać ciężka	<u>ECCO ESOPHAGN 2021</u> U dzieci z aktywną postacią ChL-C zaleca się stosowanie anty-TNF w terapii indukcyjnej i podtrzymującej. (Poziom dowodów: 2; poziom zgodności: 96%). <i>(W ramach przedstawienia dowodów powołano się na badania, w których włączani byli pacjenci z PCDAI &gt; 30).</i>	<u>ChPL:</u> Zmiana zgodna z ChPL dla ADA. Zmiana <b>off-label</b> dla INF. <u>Wytyczne:</u> Wytyczne ECCO ESOPHAGN 2021 wskazują na zasadność stosowania iTNF u pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną postacią ChL-C. W pozostałych wytycznych nie odniesiono się do pacjentów pediatrycznych.
Dotyczy wszystkich substancji w PL	Włączenie populacji dorosłych z umiarkowaną postacią ChL-C –zmiana wyniku w skali CDAI w kryteriach włączenia (CDAI >220 punktów)	Wszystkie substancje (ADA, INF, UST, WED) są wskazane do stosowania w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChL-C.	<u>AGA 2021</u> ADA i INF– zaleca stosowanie leków w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChL-C w terapii indukcyjnej i podtrzymującej (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) UST – zaleca stosowanie leków w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChL-C w terapii indukcyjnej i podtrzymującej (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) WED – zaleca stosowanie leków w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChL-C w terapii indukcyjnej i podtrzymującej (jakość dowodów: niska dla indukcji, umiarkowana	<u>ChPL:</u> Zmiana zgodna z ChPL. <u>Wytyczne</u> Zmiana zgodna z wytycznymi.

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
			<p>dla terapii podtrzymującej; siła zalecenia: warunkowa rekomendacja)</p> <p>W przypadku pacjentów z umiarkowaną albo ciężką postacią ChL-C (220-450 i &gt;450), wytyczne zalecają wczesne włączenie leczenia lekami biologicznymi zamiast opóźnienia do czasu niepowodzenia terapii 5-aminosalicylanami lub kortykosteroidami.</p> <p><u>ECCO 2020</u></p> <p>ADA i INF – zaleca stosowanie leków w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChL-C u pacjentów, u których nie było odpowiedzi na terapię konwencjonalną (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)</p> <p>UST – zaleca stosowanie leków w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChL-C u pacjentów, u których nie było odpowiedzi na terapię konwencjonalną lub z użyciem anty-TNF<math>\alpha</math> (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)</p> <p>WED – zaleca stosowanie leków w umiarkowanej do ciężkiej postaci ChL-C u pacjentów, u których nie było odpowiedzi na terapię konwencjonalną lub z użyciem anty-TNF<math>\alpha</math> (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)</p> <p><u>PTG 2021</u></p> <p>W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki immunosupresyjne (Jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słaba)</li> <li>• lub leki biologiczne (anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. (Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)</li> </ul> <p>W przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej powinno się zastosować leki biologiczne.</p>	

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
UST	Umożliwienie leczenia UST w 1. linii	UST jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.	<p><u>AGA 2021</u></p> <p>U dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C zalecane jest stosowanie UST, w przypadku, gdy alternatywą byłby brak leczenia w indukcji i podtrzymaniu remisji (siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski dla indukcji remisji, umiarkowany dla leczenia podtrzymującego)</p> <p>Wytyczne wskazują, że nie było istotnych różnic w skuteczności ADA, UST oraz WED w pierwszej linii leczenia (bardzo niska jakość dowodów).</p> <p><u>ECCO 2020</u></p> <p>UST jest rekomendowany w indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChL-C, z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalną lub anti-TNF<math>\alpha</math> (poziom rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki)</p> <p><u>PTG 2021</u></p> <p>W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki immunosupresyjne (Jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słaba)</li> <li>• lub leki biologiczne (anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. (Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)</li> </ul> <p>Lekiem biologicznym pierwszego wyboru mogą być zarówno leki anti-TNF (infliksymab, adalimumab), jak i wedolizumab lub ustekinumab. Przy wyborze preparatu należy brać pod uwagę profil kliniczny pacjenta. (Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna)</p>	<p><u>ChPL:</u></p> <p>Zmiana zgodna z ChPL.</p> <p><u>Wytyczne:</u></p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi.</p>
WED/UST	Umożliwienie leczenia WED/UST w 2. linii u pacjentów z przetokami okołoodbytowymi po niepowodzeniu anti-TNF –	UST – brak informacji dotyczących wskazania (nie odniesiono się do przetok). W ChPL wskazano wyniki dot. skuteczności u pacjentów z przetokami w ChL-C	<p><u>AGA 2021</u></p> <p>ADA, UST i WED – zaleca stosowanie leku w przypadku pacjentów z aktywnymi</p>	<p><u>ChPL:</u></p> <p>Zmiana zgodna z zapisami ChPL UST. W przypadku WED nie odniesiono się do leczenia pacjentów z przetokami, co nie</p>

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
	niezależnie od nasilenia choroby	WED – brak informacji dotyczących wskazania (nie odniesiono się do przetok). Brak odniesienia do pacjentów z przetokami w opisie wyników	<p>przetokami okołodbytowymi (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa)</p> <p>INF – zaleca stosowanie leku w przypadku pacjentów z aktywnymi przetokami okołodbytowymi (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna)</p> <p><u>ECCO 2020</u></p> <p>U pacjentów z ChL-C i złożoną przetoką okołodbytowych, nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ustekinumabu w leczeniu złożonych przetok okołodbytowych (poziom rekomendacji: słaba, poziom dowodów: umiarkowanej jakości),</li> <li>• wedolizumau w leczeniu złożonych przetok okołodbytowych (poziom rekomendacji: słaba, poziom dowodów: niskiej jakości).</li> </ul> <p><u>PTG 2021</u></p> <p>„W leczeniu przetok okołodbytowych, po opanowaniu miejscowych ognisk zakażenia należy rozważyć zastosowanie leczenia biologicznego anty-TNF jako terapii ogólnoustrojowej pierwszego wyboru.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych wskazane jest zastosowanie infliksymabu jako leku pierwszego wyboru, natomiast w przypadku jego nietolerancji lub nieskuteczności, zwłaszcza w związku z immunogennością, adalimumabu.</p> <p>Obecnie nie ma pewnych dowodów na skuteczność wedolizumabu oraz ustekinumabu w leczeniu zmian okołodbytowych w ChL-C.</p> <p>Wydaje się, że obecnie w leczeniu zmian okołodbytowych w ChL-C wedolizumab i ustekinumab mogą być opcją terapeutyczną</p>	<p>wykluczało możliwości stosowania WED u tych pacjentów.</p> <p><u>Wytyczne:</u></p> <p>AGA 2021 – nie zapisano w której linii leczenia należy stosować WED i UST, jedynie wskazano możliwość stosowania wszystkich leków z tym, że INF uzyskał silne zalecenie, natomiast WED, UST i ADA zalecenie warunkowe.</p> <p>ECCO 2020 – nie ma przesłanek do stosowania UST i WED w leczeniu złożonych przetok.</p> <p>PTG 2021 – UST i WED mogą być stosowane w II linii, choć nie ma pewnych dowodów.</p>

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
			<p>drugiej linii, po niepowodzeniu anty-TNF, zwłaszcza u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego.”</p> <p><u>ECCO ESOPHAGN 2021</u></p> <p>U pacjentów pediatrycznych z przetokami okołodobytowymi należy stosować anty-TNF w indukcji lub terapii podtrzymującej (jakość dowodów: 3, poziom zgodności: 100%).</p> <p>Możliwe jest leczenie pacjentów pediatrycznych z aktywnymi przetokami okołodobytowymi w przypadku oporności na anty-TNFα.</p>	
ADA/INF	<p>Włączenie pacjentów po odcinkowej resekcji, u których badanie endoskopowe wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (≥ 2 punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji i umożliwienie leczenia INF/ADA</p>	ADA i INF – Brak zapisów	<p><u>ECCO ESOPHAGN 2021</u></p> <p>U pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem nawrotów, zaleca się stosowanie anty-TNFα pooperacyjnie (jakość dowodów: 3, poziom zgodności: 100%).</p> <p><u>PTG 2021</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że istnieją dane sugerujące pozytywny wpływ leczenia anty-TNFα na remisję ChL-C u pacjentów po resekcji jelita.</p>	<p><u>ChPL:</u></p> <p>Brak zapisu w ChPL.</p> <p><u>Wytyczne:</u></p> <p>ECCO ESOPHAGN 2021 – zapis zgodny z uwzględnionymi wytycznymi klinicznymi w populacji pediatrycznej</p> <p>PTG 2021 – zapis zgodny z uwzględnionymi wytycznymi klinicznymi.</p>
Dotyczy wszystkich substancji w PL	<p>Włączenie pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania – umożliwienie kontynuowania terapii</p>	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	<p>Zmiana organizacyjna w zakresie refundacji, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.</p>
<b>Kryteria kwalifikacji</b>				
ADA/INF	<p>Usunięcie informacji o Karcie Ostrzeżeń dla pacjentów pediatrycznych</p>	ADA i INF – Brak zapisu	Nie dotyczy.	<p>Zmiana organizacyjna, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.</p>

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
Dotyczy wszystkich substancji w PL	Usunięcie zapisu dotyczącego wyrażania zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia – zamiana na zgodę pacjenta na prowadzenie antykoncepcji. – zastąpienie zapisów o przeciwwskazaniach stosownymi zapisami w kryteriach kwalifikacji odnoszącymi się do ChPL	Zmiana odnosząca się do ChPL.	Nie dotyczy.	Zmiana organizacyjna, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.
<b>Określenie czasu leczenia</b>				
ADA	Usunięcie zapisu o przerwaniu leczenia podtrzymującego ADA w przypadku zabiegu chirurgicznego – ujednoczenie zapisów względem INF/UST/WED	„Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym (...). Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem AMGEVITA należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.”	<u>PTG 2021</u> „Większość dowodów naukowych wskazuje także na to, że leki anti-TNF mogą być bezpiecznie stosowane u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym (...).”	Usunięcie zapisu programu lekowego nieodpowiadającego aktualnym zapisom ChPL <u>ChPL:</u> Zmiana zgodna z ChPL. <u>Wytyczne:</u> PTG 2021 – zmiana zgodna z uwzględnionymi wytycznymi.
Dotyczy wszystkich substancji w PL	Uproszczenie zapisów programu (usunięcie zapisów dot. oceny skuteczności terapii indukcyjnej)	Brak zapisu.	Nie odnaleziono informacji w uwzględnionych wytycznych.	Zmiana porządkująca zapisy programu, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.  W odnalezionych ChPL oraz wytycznych nie odnieszono się do przedstawionej zmiany.
<b>Określenie czasu leczenia w PL/zakończenie leczenia w PL</b>				
Dotyczy wszystkich substancji w PL	Uogólnienie zapisów dot. kryteriów zakończenia leczenia w programie	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Zmiana porządkująca i upraszczająca zapisy programu, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
<b>Zakończenie leczenia w programie</b>				
INF/WED	Usunięcie zapisu dot. braku uzasadnienia dla dalszego leczenia INF u dzieci i młodzieży oraz WED w populacji dorosłych, które nie zareagowały odpowiednio w ciągu pierwszych 10 oraz 14 tygodni leczenia	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Zmiana porządkująca zapisy programu, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.
<b>Kryteria do ponownego włączenia do PL</b>				
Dotyczy wszystkich substancji w PL	Usunięcie zapisów dotyczących kryteriów ponownej kwalifikacji do programu.	Brak zapisów w ChPL.	Brak zapisów mówiących o kryteriach ponownego rozpoczęcia terapii.	<p>Zmiana organizacyjna, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.</p> <p>Zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego, o włączeniu do programu decyduje spełnienie kryteriów kwalifikacji (zniesiono obostrzenie dotyczące odstępu od zakończenia poprzedniej terapii) – w proponowanych zapisach nie wykluczono możliwości ponownego włączenia do programu lekowego, za wyjątkiem możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>W odnalezionych ChPL oraz wytycznych nie odnieszono się do przedstawionej zmiany.</p>

Substancja czynna	Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
<b>Monitorowanie programu</b>				
Dotyczy wszystkich substancji w PL	Zmiana interwału badań monitorujących w leczeniu podtrzymującym: zamiast przy każdej wizycie związanej z podaniem dawki leku na co 16 tygodni	Brak zapisu.	<u>PTG 2021</u> „W przypadku przewlekłego stosowania leczenia podtrzymującego należy nie rzadziej niż co 12 miesięcy ocenić zasadność dalszej terapii, biorąc pod uwagę jej skuteczność.”	Zmiana organizacyjna, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane. <u>ChPL:</u> Brak zapisu. <u>Wytyczne:</u> PTG 2021 – zmiana zgodna z wytycznymi.
ADA/UST/WED	Wprowadzenie zapisu mówiącego o wydłużeniu interwału badań monitorujących do 24 tygodni w przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym	Brak zapisu.	Brak zapisu.	Zmiana organizacyjna, nie wpływa na zakres wskazań, w ramach których oceniane substancje mogą być stosowane.  W odnalezionych ChPL oraz wytycznych nie odnieszono się do przedstawionej zmiany.

AGA 2021 – zalecenia sformułowane na podstawie GRADE. Poziom dowodów: wysoki – jesteśmy pewni, że rzeczywisty efekt znajduje się blisko szacowanego efektu; umiarkowany – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu, rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie blisko oszacowanego, ale istnieje szansa, że jest znacząco różny; niska – nasza pewność w oszacowaniu jest ograniczona, rzeczywisty efekt może się znacząco różnić od szacowanego; bardzo niska – mamy niewielką pewność w oszacowaniu efektu, rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie znacząco różny od szacowanego; luka wiedzy – dostępne dowody są niewystarczające do stwierdzenia rzeczywistego efektu. Siła zaleceń: silna – większość pacjentów odniesie korzyść, warunkowe – niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść, brak rekomendacji – niepewność efektów jest na tyle wysoka, że szacowanie efektu byłoby spekulacją.

ECCO 2020 – zalecenia sformułowane na podstawie GRADE. Jakość dowodów: wysoka – badania w przyszłości prawdopodobnie nie wpłyną na naszą pewność w oszacowaniu efektu; umiarkowana – przyszłe badania mogą wpłynąć na naszą pewność dot. oszacowanego efektu, niska – przyszłe badania prawdopodobnie wpłyną na naszą pewność dot. oszacowanego efektu; bardzo niska – wysoka niepewność szacowanego efektu. Siła zaleceń: silne – oczekiwane efekty interwencji jasno przeważają nad niepożądanymi efektami albo vice versa; słaba – mniejsza pewność korzyści.

ECCO ESOPHAGN 2021 – jakość dowodów: 1 – przegląd systematyczny z badań randomizowanych; 2 – badania randomizowane; 3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe/badanie kontrolne; 4 – serie przypadków, kontrolowane przypadki albo historycznie kontrolowane badania; 5 – wnioski na podstawie mechanizmów działania.

PTG 2021 – jakość dowodów: wysoka – Jedno badanie z randomizacją lub więcej o wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednie wykorzystanie wnioski; umiarkowana – Badania RCT, ale obarczone ważnymi ograniczeniami (tj. stronicza ocena efektu leczenia, duża strata pacjentów w trakcie obserwacji, brak zaślepienia, niewyjaśniona niejednorodność), pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nieidentycznych) grup badanych oraz badania o bardzo małej liczbie pacjentów lub obserwowanych zdarzeń (punktów końcowych). Ponadto istnieją dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze przygotowanych badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielu serii przypadków z interwencją lub bez interwencji; niska – badania obserwacyjne, typowo o niskiej jakości, ze względu na ryzyko wystąpienia błędów; bardzo niska – dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub z brakiem wyników, w związku z tym bilans korzyści i ryzyka nie może być ustalony. Siła zaleceń: silna – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko oraz obciążenia i vice versa. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „rekomendujemy”; słaba – korzyści ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniem. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „sugerujemy”.

skrótów: ADA – adalimumab; ChL-C – choroba Leśniowskiego-Crohna; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; INF – infliksymab; UST – ustekinumab, WED – wedolizumab  
Lista ChPL, które uwzględniono w przygotowaniu opracowania: Amgevita (adalimumab), Flixabi (infliksymab), Stelara (ustekinumab), Entyvio (wedolizumab)



## 4.2. Objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib)

Zmiany w programie lekowym B.32 obejmują dodatkowo wariant zakładający objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniach analogicznych jak wedolizumab oraz ustekinumab tj. ciężka lub umiarkowana postać choroby CDAI >220 punktów oraz pacjenci z przetokami okołodobytowymi po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty-TNF-alfa.

Lek Rinvoq, zawierający substancję czynną upadacytynib, był przedmiotem oceny Agencji (OT.432.1.36.2023), we wskazaniu leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (nr 124/2023<sup>2</sup>) oraz rekomendacja Prezesa Agencji (nr 125/2023<sup>3</sup>) były negatywne ww. wskazaniu. W głównych argumentach decyzji RP wskazano na „brak efektywności kosztowej upadacytynibu względem większości komparatorów we wnioskowanym wskazaniu”. Natomiast w uwagach Rada wskazała, że „wyniki badań klinicznych wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo remisji choroby porównywalne z komparatorami, dlatego Rada uważa za zasadne rozważenie refundacji leku we wnioskowanym wskazaniu po pogłębieniu RSS co najmniej do uzyskania efektywności kosztowej w stosunku do komparatorów lub obniżeniu ceny leku. Zgodnie z danymi NFZ średni koszt 1 mg upadacytynibu refundowanego w ramach PL B.33, B.35, B.36 oraz B.124 w okresie lipiec 2022 – czerwiec 2023 wynosił [redacted] zł, ulegał on [redacted] w zależności od miesiąca rozliczeniowego i kształtował się na poziomie od [redacted] zł/mg do [redacted] zł/mg. Powyższy koszt jest zgodny z ceną efektywną leku – [redacted] zł/mg otrzymaną od NFZ wraz z pismem nr DGL.6611.6.2024.40353.MB z dnia 02.02.2024 r. Należy zauważyć, że powyższa cena za mg jest [redacted] ocenianą w ramach AWA nr OT.432.1.36.2023.

Wraz ze zleceniem MZ nie przekazano projektu PL uwzględniającego upadacytynib, wobec czego zmiany względem uzgodnionego projektu PL zestawiono wyłącznie dla populacji docelowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Zmiany względem uzgodnionego projektu programu lekowego w AWA nr OT.423.1.36.2023 w zakresie populacji objętej leczeniem**

Opis zmiany	Zapisy ChPL	Wytyczne kliniczne	Uwagi analityków
Włączenie populacji dorosłych z umiarkowaną postacią ChL-C – zmiana wyniku w skali CDAI w kryteriach włączenia	Zapis zgodny z ChPL Rinvoq.	Brak informacji w wytycznych.	<u>ChPL:</u> Zapis zgodny z ChPL. <u>Wytyczne:</u> Brak informacji w wytycznych. Należy zaznaczyć, że upadacytynib został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w dniu 12.04.2023 r. natomiast odnalezione wytyczne zostały opublikowane w latach 2020-2021.
Umożliwienie leczenia UPA w 2. linii u pacjentów z przetokami okołodobytowymi po niepowodzeniu anty-TNF, niezależnie od nasilenia choroby”	Brak zapisu.	Brak informacji w wytycznych.	<u>ChPL:</u> Brak zapisu. <u>Wytyczne:</u> Brak informacji we włączonych wytycznych. Należy zaznaczyć, że upadacytynib został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w dniu 12.04.2023 r. natomiast odnalezione wytyczne zostały opublikowane w latach 2020-2021.

skrót: ChL-C – choroba Leśniowskiego-Crohna; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; UPA – upadacytynib

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/103/SRP/U\\_401\\_43\\_302\\_30102023\\_s\\_124\\_Rinvoq\\_w%20ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/103/SRP/U_401_43_302_30102023_s_124_Rinvoq_w%20ref.pdf) (dostęp: 07.02.2024 r.)

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/103/REK/RP%20125\\_2023%20Rinvoq%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/103/REK/RP%20125_2023%20Rinvoq%20BIP_REOPTR.pdf) (dostęp: 07.02.2024 r.)

## 5. Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych, oceniające zasadność wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.32. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii prof. Jarosław Reguła oraz Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii prof. Elżbieta Poniewierka pozytywnie odnieśli się do zmian zapisów programu lekowego B.32. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zmian dla PL B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii		Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	
	Zmiana*	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym
Ujednoczenie zapisów dot. braku ponownej kwalifikacji w przypadku nieskuteczności leczenia – obecnie zapis dotyczy wyłącznie populacji pediatrycznej leczonej INF/ADA	Brak	<i>Uzgodniliśmy już wcześniej, że niechętnie, ale jednak na ten zapis się godzimy. AKCEPTACJA Niechęć wynika z faktu, że istnieją wyjątkowe sytuacje, gdy ponowna kwalifikacja jest wskazana klinicznie (ale poczekamy na moment, gdy pojawią się jasne wytyczne na ten temat)</i>	-	<i>Jak najbardziej uzasadniona</i>
Włączenie populacji pediatrycznej z umiarkowaną postacią ChL-C – zmiana wyniku w skali PCDAI w kryteriach włączenia	<i>Max, 10% w populacji pediatrycznej.</i>	AKCEPTACJA	<i>Niewielki wpływ na wzrost liczebności</i>	<i>Zmiana uzasadniona</i>
Włączenie populacji dorosłych z umiarkowaną postacią ChL-C – zmiana wyniku w skali CDAI w kryteriach włączenia.	<i>Max 10% populacji dorosłych (prawdopodobnie będzie to 3-5%). Wg analizy Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (w trakcie publikacji) liczba nowych chorych włączonych do leczenia będzie wynosić 69 chorych w najbliższym roku.</i>	AKCEPTACJA	<i>Niewielki wpływ na wzrost liczebności</i>	<i>Zmiana uzasadniona</i>
Umożliwienie leczenia UST w 1. linii.	Brak	<i>Ustekinumab ma skuteczność porównywalna do leków antyTNF, natomiast wywołuje mniej działań niepożądanych (infekcje, uczulenia). Będzie optymalną opcją w pierwszej linii dla określonej grupy pacjentów (m.in. starsi, obciążeni innymi chorobami). AKCEPTACJA</i>	<i>Niewielki wpływ na wzrost liczebności</i>	<i>Zmiana uzasadniona</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii		Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	
Zmiana*	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz
Umożliwienie leczenia WED/UST w 2. linii u pacjentów z przetokami <b>po niepowodzeniu antyTNF</b>	Wzrost leczonej populacji o 3%	<i>Bardzo potrzebna zmiana. Jest to grupa chorych o najcięższym przebiegu choroby. Leczenie anty-TNF stosuje się w I linii, jednak u części chorych z czasem przestaje ono być skuteczne lub powoduje działania niepożądane. Obecny zapis oznaczał brak możliwości leczenia farmakologicznego przy małej i umiarkowanej aktywności klinicznej, która w połączeniu z aktywnymi przetokami wyłącza chorych z normalnego życia. Skuteczność takiego postępowania w odniesieniu do samych przetok została jak dotąd potwierdzona w badaniach retrospektywnych, w również z naszym udziałem (United Gastroenterology Week 2023 – patrz abstrakt niżej: Shani U et al.). AKCEPTACJA</i>	<i>Bez wpływu na wzrost liczebności</i>	<i>Zmiana uzasadniona</i>
Włączenie pacjentów <b>po resekcji</b> i umożliwienie leczenia INF/ADA	Wzrost leczonej populacji o 3%	<i>Bardzo potrzebna zmiana, która odzwierciedla współczesne pro-aktywne zasady leczenia choroby Crohna. Operacja resekcyjna wiąże się ze skróceniem jelita. Leczenie ma zapobiec następnej operacji, która grozi zespołem krótkiego jelita. Wkrótce (6 miesięcy) po resekcji należy ocenić miejsce zespolenia, a w przypadku endoskopowej wznowy zintensyfikować leczenie bez czekania na objawy. Przy nieskuteczności tiopuryn wskazane jest podanie antyTNF alfa. AKCEPTACJ</i>	<i>Niewielki wpływ na wzrost liczebności</i>	<i>Zmiana uzasadniona</i>
Włączenie pacjentów leczonych <b>w ramach innego sposobu finansowania</b> – umożliwienie kontynuowania terapii	1%	<i>Zmiana porządkująca. Potrzebna i praktyczna. Tacy chorzy, np., powracający z zagranicy, są już leczeni w programie po uzyskaniu zgody konsultantów woj. Lub konsultanta krajowego. AKCEPTACJA</i>	<i>Niewielki wpływ na wzrost liczebności</i>	<i>Zmiana uzasadniona</i>
Usunięcie zapisu o przerwaniu leczenia podtrzymującego ADA w przypadku zabiegu chirurgicznego – ujednoczenie zapisów względem INF/UST/WED	Brak	<i>Zmiana porządkująca. Potrzebna i praktyczna. AKCEPTACJA</i>	-	<i>Zmiana uzasadniona</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii		Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	
	Zmiana*	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym
Usunięcie zapisów dot. oceny skuteczności terapii indukcyjnej	Brak	Zmiana porządkująca. Potrzebna i praktyczna. AKCEPTACJA	-	-
Uogólnienie oraz skrócenie zapisów dot. kryteriów zakończenia leczenia w programie	Brak	Zmiana porządkująca. Potrzebna i praktyczna. AKCEPTACJA	-	Zmiana uzasadniona
Usunięcie zapisu dot. braku uzasadnienia dla dalszego leczenia INF i WED u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały odpowiednio w ciągu 10 tygodni oraz 14 tygodni leczenia	Brak	Zmiana porządkująca. Potrzebna i praktyczna. AKCEPTACJA	-	Zmiana uzasadniona
Usunięcie zapisów dotyczących kryteriów ponownej kwalifikacji do programu	Brak	Zmiana porządkująca. Potrzebna i praktyczna. AKCEPTACJA	-	-
Zmiana interwału badań monitorujących: zamiast podczas każdej wizyty na co 16 tygodni	Brak	Zmiana porządkująca. Potrzebna i praktyczna. AKCEPTACJA	-	Zmiana uzasadniona
Wprowadzenie zapisu mówiącego o wydłużeniu interwału dla badań monitorujących do 24 tygodni w przypadku leczenia preparatem podskórnym i w domu	Brak	Zmiana zniesie konieczność niekoniecznych wizyt wymaganych jedynie zapisami programu lekowego. AKCEPTACJA	-	Zmiana uzasadniona

\* Eksperci zostali zapytani o odniesienie się do pełnych zmian zapisów programów lekowego (zestawienie zmian w PL przedstawiono w rozdz. 2.2).

Tabela 8. Technologie alternatywne wskazane przez ekspertów stosowane w Chorobie Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”

Wskazanie		Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Ewa Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
<b>Populacja z umiarkowaną postacią ChL-C (PCDAI <math>\geq</math>30 oraz 220 oraz <math>\leq</math>300)</b>			
Odsetek pacjentów stosujących wskazane technologie	aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>kortykosteroidy – 5%</li> <li>Leczenie biologiczne w ramach JGP (poza programem lekowym) – 5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sterydy</li> <li>azatiopuryna</li> <li>metotrex</li> </ul>
	w przypadku refundacji substancji czynnych dostępnych w PL B.32	<ul style="list-style-type: none"> <li>kortykosteroidy – 0</li> <li>Leczenie biologiczne w ramach JGP (poza programem lekowym) – 0</li> </ul>	-
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		Leki biologiczne były oryginalnie badane w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią K50, u dorosłych CDAI powyżej 220.	Opinia jest oparta o własne obserwacje w okresie kilkunastu lat.
<b>Populacja z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby oraz po niepowodzeniu anty-TNF</b>			
Odsetek pacjentów stosujących wskazane technologie	aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie biol w ramach JGP (poza programem lekowym) – 1%</li> <li>Leczenie chirurgiczne – 1%</li> <li>Przeszczep komórek macierzystych – pojedyncze osoby</li> <li>Brak leczenia – pojedyncze osoby</li> <li>kortykosteroidy – 1%</li> </ul>	leki biologiczne dotychczas stosowane
	w przypadku refundacji substancji czynnych dostępnych w PL B.32	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie biol w ramach JGP (poza programem lekowym) – 0</li> <li>Leczenie chirurgiczne – 1%</li> <li>Przeszczep komórek macierzystych – pojedyncze osoby</li> <li>Brak leczenia – pojedyncze osoby</li> <li>kortykosteroidy – 0</li> </ul>	-
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki badania retrospektywnego z polskim udziałem, w tym naszego ośrodka, na ubiegłorocznym United European Gastroetnerology Week 2023.. (patrz abstrakt niżej: Shani U et al)</li> </ul>	Opinia jest oparta o własne obserwacje w okresie kilkunastu lat.
<b>Populacja po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (<math>\geq</math> 2 punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji</b>			
Odsetek pacjentów stosujących wskazane technologie	aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>sterydy – 3%</li> <li>brak leczenia – 7%</li> </ul>	pacjent pozostaje bez leczenia lub sterydy
	w przypadku refundacji substancji czynnych dostępnych w PL B.32	<ul style="list-style-type: none"> <li>sterydy – 3%</li> <li>brak leczenia – 7%</li> </ul>	-

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Ewa Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Łodyga M et al. Guidelines for the management of patients with Crohn's disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. Prz Gastroenterol. 2021</li> <li>• De Cruz P, et al., Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2015</li> <li>• Regueiro M, et al. PREVENT Study Group. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. Gastroenterology. 2016</li> </ul>	Opinia jest oparta o własne obserwacje w okresie kilkunastu lat.
Inne uwagi	Proponowane zmiany są pozytywne, bardzo ważne dla polskich pacjentów. Dadzą lekarzom możliwość personalizacji leczenia, poprawę jakości życia chorych, a także co nie jest bez znaczenia – OBNIŻENIE KOSZTÓW ZUS związanych rentami chorobowymi i zwolnieniami lekarskimi.	-

Dodatkowo zadano ekspertom 2 pytania:

1. Jak w Państwa opinii zmieniają się udziały poszczególnych substancji czynnych stosowanych w PL po umożliwieniu stosowania ustekinumabu w I linii?

Prof. Jarosław Reguła wskazał, że: *Może być chętniej wybierany w I linii w ramach personalizacji leczenia u starszych chorych, z obciążeniami, z łagodniejszą postacią choroby, lub dla wygody leczenia podskórnego. Brak możliwości skrócenia odstępu między dawkami ogranicza możliwości leczenia najcięższej choroby. Podobnie, nie będzie to lek I linii dla chorych z przetokami. Przesunięcia moim zdaniem nie będą duże.*

Prof. Elżbieta Poniewierka wskazała, że: *Trudno odpowiedzieć na to pytanie. Należy kierować się indywidualnym podejściem do pacjenta, a szczególnie doświadczeniem co dla pacjenta będzie najkorzystniejsze.*

2. Czy objęcie refundacją upadacytynibu w ramach PL B.32 w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab i ustekinumab (ciężka lub umiarkowana postać choroby CDAI >220 punktów oraz pacjenci z przetokami okołodobytowymi po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty TNF-alfa) wpłynie na liczebność populacji leczonej w PL? Jeśli tak, to proszę wskazać wielkość wzrostu populacji leczonej w programie. Czy stosowanie upadacytynibu ww. populacji jest uzasadnione klinicznie?

Prof. Jarosław Reguła stwierdził: *szacuję wzrost w wysokości 3-5% w związku z ewentualną refundacją upadacytynibu. Lek bardzo potrzebny dla chorych, którzy wyczerpali możliwości leczenia wszystkimi dostępnymi preparatami, lub jako wygodna, bo doustna alternatywa w I linii leczenia innowacyjnego. I będzie to jedyny lek doustny w chorobie Leśniowskiego-Crohna – co jest b. istotne ze względu na indywidualizację leczenia. Obecnie kilkunastu chorych w Polsce z powodzeniem stosuje lek w ramach RDTL.*

Prof. Elżbieta Poniewierka wskazała: *Uważam, że nie wpłynie, ale będzie korzystną dla pacjenta alternatywą leczenia.*

## 6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

### 6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)” refundowany jest adalimumab, infliksymab, wedolizumab, ustekinumab. Według danych NFZ w latach 2014-2022 liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.32 stopniowo wzrastała, w 2022 r. liczebność pacjentów wyniosła 2 645, zaś wydatki ponoszone leki refundowane w ramach PL wyniosły ok. 36,03 mln zł, zaś koszty świadczeń związanych z realizacją programu tj. diagnostyki, hospitalizacji oraz przyjęć w trybie ambulatoryjnym wyniosły 14,95 mln zł i stanowiły około 29% udziału w kosztach całkowitych PL wynoszących 50,97 mln zł.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) oraz wydatki płatnika publicznego (wartość rozliczona) poniesione na refundację substancji czynnych dostępnych w ramach PL B.32**

Substancja czynna	Parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
ADALIMUMABUM - INJ. 1 MG 5.08.09.0000001	Liczba pacjentów	472	563	572	587	565	594	499	424	525	576
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	15,25	18,26	14,74	14,34	15,11	5,39	2,12	1,37	1,85	1,12
INFLIXIMABUM - INJ. 1 MG 5.08.09.0000033	Liczba pacjentów	644	689	778	926	1143	1221	1135	1315	1484	1463
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	12,17	10,87	11,33	17,34	21,55	14,87	8,15	7,23	9,00	5,31
USTEKINUMABUM - INJ. 1 MG* 5.08.09.0000169	Liczba pacjentów	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	36	156	214	388	117
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	0,32	3,74	5,09	10,31	0,43
USTEKINUMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG** 5.08.09.0000073	Liczba pacjentów	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	411
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	6,75
USTEKINUMABUM - INJ. 1 MG 5.08.09.0000169 i/lub 5.08.09.0000073	Liczba pacjentów	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	36	156	214	388	452
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	0,32	3,74	5,09	10,31	7,18
VEDOLIZUMABUM - INJ. 1 MG*** 5.08.09.0000147	Liczba pacjentów	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	30	215	402	533	463
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	0,20	3,54	7,03	14,86	7,40
VEDOLIZUMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG^ 5.08.09.0000260	Liczba pacjentów	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	92
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	0,90

Substancja czynna	Parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
VEDOLIZUMABUM 5.08.09.0000147 i/lub 5.08.09.0000260	Liczba pacjentów	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	30	215	402	533	520
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	Nd.	0,20	3,54	7,03	14,86	8,31
Substancje czynne łącznie	Liczba pacjentów	1068	1218	1306	1445	1647	1790	1852	2129	2645	2874
	Wydatki płatnika publicznego [mln zł]	27,42	29,13	26,07	31,68	36,66	20,77	17,55	20,72	36,03	21,91

\* Produkty lecznicze Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg (05909991307066) oraz Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg (05909997077512) refundowane w ramach PL B.32 od 01.09.2019 r. Wyżej wymienione produkty lecznicze sprawozdawane wspólnie pod tym samym kodem i nazwą produktu jednostkowego do końca 2022 r.

\*\* Dostępny w PL B.32 ustekinumab podawany podskórnie tj. Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg (05909997077512) sprawozdany pod innym kodem i nazwą produktu jednostkowego od stycznia 2023 r.

\*\*\* Produkt leczniczy Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg (05909991138202) refundowany w ramach PL B.32 od 01.11.2019 r., Produkt leczniczy Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml (07038319122857) refundowany w ramach PL B.32 od 01.07.2022 r. Wyżej wymienione produkty lecznicze sprawozdawane wspólnie pod tym samym kodem i nazwą produktu jednostkowego do końca 2022 r.

^ Dostępny w PL B.32 vedolizumab podawany podskórnie tj. Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml (07038319122857) sprawozdany pod innym kodem i nazwą produktu jednostkowego od stycznia 2023 r.

## 6.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

### 6.2.1. Zmiany w programie lekowym B.32

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

#### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak zmiany zapisów PL B.32

Scenariusz nowy zakłada zmianę zapisów PL B.32

Wpływ zaproponowanych zmian na liczebność populacji docelowej został określony w oparciu o opinie eksperta klinicznego oraz na podstawie danych NFZ. W oszacowaniach wykorzystano założenia oraz model wnioskodawcy przedstawiony w AWA Rinvoq (upadacytynib) nr OT.432.1.36.2023, przy czym przeprowadzono weryfikację oraz aktualizację parametrów kosztowych.

Na podstawie przeprowadzonego porównania treści proponowanego programu z treścią aktualnego programu lekowego B.32 należy wskazać, iż jedynymi zmianami mogącymi istotnie wpływać na wielkość wydatków płatnika publicznego są:

- 1) włączenie populacji z umiarkowaną postacią ChL-C (dotyczy zarówno populacji dorosłych jak i dzieci od 6 lat), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
- 2) włączenie pacjentów z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne oraz po niepowodzeniu anty-TNF alfa - niezależnie od nasilenia,



3) włączenie pacjentów po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia ( $\geq 2$  punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem.

4) umożliwienie leczenia ustekinumabem w 1. linii leczenia

### Dane wejściowe i założenia

W tabeli poniżej zebrano dane wejściowe oraz założenia wykorzystane w oszacowaniach.

Tabela 10. Dane wejściowe<sup>4</sup>

Parament	Substancja czynna	Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
<b>Koszty</b>				
<b>Koszt za mg substancji [PLN/mg]</b>	<b>ADALIMUMABUM - INJ. 1 MG</b> 5.08.09.0000001	3,95		Rozliczona wartość średnia za 1 mg adalimumabu odnotowana za czerwiec 2023 r. Źródło: Baza SWIAD.
	<b>INFLIXIMABUM - INJ. 1 MG</b> 5.08.09.0000033	2,81		Rozliczona wartość średnia za 1 mg infliksymabu podawanego podskórnie odnotowana za czerwiec 2023 r. Źródło: Baza SWIAD.
	<b>USTEKINUMABUM - INJ. 1 MG</b> 5.08.09.0000169	■		Rozliczona wartość średnia za 1 mg ustekinumabu podawanego dożylnie odnotowana za I półrocze 2023 r. Przyjęto koszt za I półrocze z uwagi na ■ średniej ceny odnotowaną w zależności od miesiąca rozliczeniowego – rozrzut: ■ Źródło: Baza SWIAD.
	<b>USTEKINUMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG</b> 5.08.09.0000073	■		Rozliczona wartość średnia za 1 mg ustekinumabu podawanego podskórnie odnotowana za czerwiec 2023 r. Źródło: Baza SWIAD.
	<b>VEDOLIZUMABUM - INJ. 1 MG</b> 5.08.09.0000147	■		Rozliczona wartość średnia za 1 mg wedolizumabu podawanego dożylnie odnotowana za czerwiec 2023 r. Źródło: Baza SWIAD.
	<b>VEDOLIZUMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG</b> 5.08.09.0000260	■		Rozliczona wartość średnia za 1 mg wedolizumabu podawanego podskórnie odnotowana za czerwiec 2023 r. Źródło: Baza SWIAD.
<b>Udziały</b>				
<b>Populacja z umiarkowaną postacią ChL-C</b>	<b>ADA</b>	18%	18%	Założono, że udziały substancji czynnych w populacji z postacią umiarkowaną będą takie same jak udziały poszczególnych substancji czynnych w programie lekowym w 2022 r. (dane za pełen 2023 r. nie są dostępne).
	<b>INF</b>	51%	51%	
	<b>WED</b>	18%	18%	
	<b>UST</b>	13%	13%	

<sup>4</sup> Przedstawiono zaktualizowane dane oraz dane adekwatne dla prowadzonej analizy – jeśli nie wskazano inaczej pozostałe dane wejściowe nie uległy zmianie względem oceny przeprowadzonej w ramach AWA Rinvoq (upadacetynyb) nr OT.432.1.36.2023.

Parament	Substancja czynna	Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Populacja leczona w I linii PL B.32	ADA	18%	16%	Scenariusz istniejący: udziały na podstawie nowo włączanych pacjentów (N=611) do PL B.32, leczonych substancjami dostępnymi w I linii leczenia, w 2022 r. Źródło: Baza SWIAD Scenariusz nowy: na podstawie opinii eksperta KK w dziedzinie gastroenterologii przesunięcia udziałów nie będą duże. Wobec powyższego przyjęto arbitralnie, że UST przejmie 10% udziałów w sposób proporcjonalny od każdej z substancji. W ramach wariantu wrażliwości testowano wariant minimalny 5% oraz maksymalny 15%.
	INF	64%	58%	
	WED	18%	16%	
	UST	0%	10%	
Populacja cechująca się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, po niepowodzeniu anty-TNF alfa	WED	0%	58%	Scenariusz istniejący: Brak refundacji Scenariusz nowy: Udziały w oparciu o proporcję udziałów WED/UST względem siebie odnotowane w PL B.32 w 2022 r.
	UST	0%	42%	
Populacja po odcinkowej resekcji jelita	ADA	0%	26%	Scenariusz istniejący: Brak refundacji Scenariusz nowy: Udziały w oparciu o proporcję udziałów INF/ADA względem siebie odnotowane w PL B.32 w 2022 r.
	INF	0%	74%	
Populacja leczona w I linii PL B.32	ADA	18%	16%	Scenariusz istniejący: udziały na podstawie nowo włączanych pacjentów (N=611) do PL B.32, leczonych substancjami dostępnymi w I linii leczenia, w 2022 r. Źródło: Baza SWIAD Scenariusz nowy: na podstawie opinii eksperta KK w dziedzinie gastroenterologii przesunięcia udziałów nie będą duże. Wobec powyższego przyjęto arbitralnie, że UST przejmie 10% udziałów w sposób proporcjonalny od każdej z substancji. Analogicznie postąpiono dla wariantów 5% oraz 15%.
	INF	64%	58%	
	WED	18%	16%	
	UST	0%	10%	
<b>Populacja</b>				
Populacja w PL B.32 [liczba pacjentoterapii]	Ogółem	I rok: 3283 II rok: 3621	I rok: 3612 II rok: 3983	Scenariusz istniejący: W celu oszacowania wielkości populacji leczonej w PL B.32 na lata 2024-2025, do danych za okres 2016-2022 dopasowano trendy wykładniczy, liniowy oraz logarytmiczny. W analizie podstawowej przyjęto liczebność w oparciu o wartość średnią pomiędzy wariantem minimalnym (trend liniowy) i maksymalnym (trend wykładniczy). W oszacowaniach uwzględniono liczbę pacjentoterapii, a nie unikalnych pacjentów włączonych do PL – uwzględniono fakt, iż pacjent zmienia terapię w ciągu roku. Scenariusz nowy: Uwzględniono wzrost liczebność populacji jw. oraz wszystkie istotne zmiany w PL B.32 łącznie zwiększające populację docelową. Szczegóły poniżej.
Populacja w PL B.32 – pacjenci rozpoczynający nową linię leczenia [liczba pacjentoterapii]	Ogółem	I rok: 1361 II rok: 1501	I rok: 1690 II rok: 1863	uwzględniono fakt, iż pacjent zmienia terapię w ciągu roku. Uwzględniono również, że około 41,5% pacjentów w ciągu roku rozpoczyna nową linię leczenia. Scenariusz nowy: Uwzględniono wzrost liczebność populacji jw. oraz wszystkie istotne zmiany w PL B.32 łącznie zwiększające populację docelową. Szczegóły poniżej.

Parament	Substancja czynna	Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Populacja z umiarkowaną postacią ChL-C	Ogółem	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 131 II rok: 145	W oparciu o opinie KK prof. Jarosława Reguły przyjęto wzrost populacji leczonej w PL o 4% (wartość średnia 3%-5%) w wariancie podstawowym. W wariancie minimalnym przyjęto 3% (I rok: N=98, II rok: N=109), zaś w maksymalnym 10% (I rok: N=328, II rok: N=362). Z uwagi na fakt, iż populacja pediatryczna stanowi stosunkowo niewielki udział w PL tj. ok. 10% w 2022 r. Oszacowania przeprowadzono dla populacji ogólnej, bez podziału na populację dorosłych i populację pediatryczną. Należy też zwrócić uwagę, że proponowane zmiany dotyczą całej populacji w PL.  W oszacowaniach uwzględniono udziały poszczególnych substancji czynnych w rozważanej populacji (przedstawione w sekcji „Udziały” w niniejszej tabeli) oraz liczebność ogółem przedstawioną powyżej.
	ADA	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 23 II rok: 26	
	INF	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 67 II rok: 73	
	WED	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 24 II rok: 26	
	UST	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 17 II rok: 19	
Populacja cechująca się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, po niepowodzeniu anty-TNF alfa	Ogółem	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 98 II rok: 109	W oparciu o opinie KK prof. Jarosława Reguły przyjęto wzrost populacji w PL o 3% względem liczebności populacji dotychczas leczonej w PL. W oszacowaniach uwzględniono udziały poszczególnych substancji czynnych w rozważanej populacji (przedstawione w sekcji „Udziały” w niniejszej tabeli).
	WED	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 57 II rok: 63	
	UST	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 41 II rok: 46	
Populacja po odcinkowej resekcji jelita	Ogółem	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 98 II rok: 109	W oparciu o opinie KK prof. Jarosława Reguły przyjęto wzrost populacji w PL o 3% względem liczebności populacji dotychczas leczonej w PL. W oszacowaniach uwzględniono udziały poszczególnych substancji czynnych w rozważanej populacji (przedstawione w sekcji „Udziały” w niniejszej tabeli).
	ADA	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 26 II rok: 28	
	INF	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 73 II rok: 80	
Populacja leczona w I linii PL B.32	Ogółem	I rok: 686 II rok: 757	I rok: 686 II rok: 757	Scenariusz istniejący oraz nowy: W oszacowaniach uwzględniono udział pacjentów leczonych I linii leczenia w 2022 r. w PL tj. 21% (N=611/N=2923) oraz prognozowaną liczbę pacjentów ogółem w PL B.32.  W oszacowaniach uwzględniono udziały poszczególnych substancji czynnych w rozważanej populacji (przedstawione w sekcji „Udziały” w niniejszej tabeli) oraz liczebność ogółem przedstawioną powyżej.
	ADA	I rok: 124 II rok: 136	I rok: 111 II rok: 123	
	INF	I rok: 441 II rok: 487	I rok: 397 II rok: 438	
	WED	I rok: 121 II rok: 134	I rok: 109 II rok: 120	
	UST	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 69 II rok: 76	

Parament	Substancja czynna	Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
<b>Analiza wrażliwości</b>				
Zmiany w PL B.32 łącznie – wariant minimalny Populacja rozpoczynająca leczenie w nowej linii	ADA	I rok: 243 II rok: 268	I rok: 279 II rok: 308	Założenia: – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z postacią umiarkowaną, – 5% udział ustekinumabu w I linii leczenia, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z przetokami, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji po resekcji.
	INF	I rok: 690 II rok: 761	I rok: 801 II rok: 884	
	WED	I rok: 248 II rok: 273	I rok: 315 II rok: 348	
	UST	I rok: 180 II rok: 199	I rok: 261 II rok: 288	
Zmiany w PL B.32 łącznie – wariant maksymalny Populacja rozpoczynająca leczenie w nowej linii	ADA	I rok: 243 II rok: 268	I rok: 300 II rok: 331	Założenia: – 10% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z postacią umiarkowaną, – 15% udział ustekinumabu w I linii leczenia, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z przetokami, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji po resekcji.
	INF	I rok: 690 II rok: 761	I rok: 876 II rok: 966	
	WED	I rok: 248 II rok: 273	I rok: 336 II rok: 370	
	UST	I rok: 180 II rok: 199	I rok: 374 II rok: 412	

## Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków o blisko ■■■ mln zł (■■■■■) w I roku i ok. ■■■ mln zł (■■■■■) w II roku w przypadku wprowadzenia zmian w PL B.32.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszty całkowite w populacji rozpoczynającej nową linię leczenia\***

Scenariusz	Wariant	Scenariusz	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
Zmiany w PL B.32 łącznie	Podstawowy	Scenariusz istniejący	■■■	■■■
		Scenariusz nowy	■■■	■■■
		Wydatki inkrementalne	■■■	■■■
	Minimalny	Scenariusz istniejący	■■■	■■■
		Scenariusz nowy	■■■	■■■
		Wydatki inkrementalne	■■■	■■■
	Maksymalny	Scenariusz istniejący	■■■	■■■
		Scenariusz nowy	■■■	■■■
		Wydatki inkrementalne	■■■	■■■
Włączenie populacji z umiarkowaną postacią ChL-C	Podstawowy	Scenariusz istniejący	■■■	■■■
		Scenariusz nowy	■■■	■■■

Scenariusz	Wariant	Scenariusz	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
	Minimalny	Wydatki inkrementalne	■	■
		Scenariusz istniejący	■	■
		Scenariusz nowy	■	■
	Maksymalny	Wydatki inkrementalne	■	■
		Scenariusz istniejący	■	■
		Scenariusz nowy	■	■
Włączenie populacji z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołodobytych	Podstawowy	Scenariusz istniejący	■	■
		Scenariusz nowy	■	■
		Wydatki inkrementalne	■	■
Włączenie populacji po odcinkowej resekcji jelita	Podstawowy	Scenariusz istniejący	■	■
		Scenariusz nowy	■	■
		Wydatki inkrementalne	0,61	1,14
Umożliwienie leczenia ustekinumabem w 1. linii leczenia	Podstawowy	Scenariusz istniejący	■	■
		Scenariusz nowy	■	■
		Wydatki inkrementalne	■	■
	Minimalny	Scenariusz istniejący	■	■
		Scenariusz nowy	■	■
		Wydatki inkrementalne	■	■
	Maksymalny	Scenariusz istniejący	■	■
		Scenariusz nowy	■	■
		Wydatki inkrementalne	■	■

\* Wykorzystano założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy – oszacowania zostały przeprowadzone w populacji, która rozpoczyna nową linię leczenia, zatem przedstawione koszty nie przedstawiają pełnych kosztów ponoszonych na program lekowy przez płatnika publicznego. Powyższe nie wpływa na wydatki inkrementalne.

## Ograniczenia

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- niepewność związaną z liczebnością populacji – oszacowania oparto na opinii eksperta klinicznego.
- przedstawiona analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań.

## 6.2.2. Objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib)

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak zmiany zapisów PL B.32

Scenariusz nowy zakłada zmianę zapisów PL B.32 oraz refundację produktu leczniczego Rinvoq w ramach PL B.32

Wpływ zaproponowanych zmian na liczebność populacji docelowej został określony w oparciu o opinie eksperta klinicznego oraz na podstawie danych NFZ. W oszacowaniach wykorzystano założenia oraz model BIA wnioskodawcy przedstawiony w AWA Rinvoq (upadacytynib) nr OT.432.1.36.2023, przy czym przeprowadzono weryfikację oraz aktualizację parametrów kosztowych.

### Dane wejściowe i założenia

Dane wejściowe oraz założenia odnoszące się do zmian w PL B.32 zostały przedstawione w rozdziale 6.2.1. niniejszego opracowania. Poniżej przedstawiono dane dot. dodatkowego scenariusza uwzględniającego finansowanie upadacytynibu ze środków publicznych w ramach PL B.32.

Tabela 12. Dane wejściowe<sup>5</sup>

Parament	Substancja czynna	Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
<b>Koszty</b>				
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	UPADACITINIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG 5.08.09.0000234	■		Cena efektywna leku otrzymana od NFZ wraz z pismem nr DGL.6611.6.2024.40353.MB z dnia 02.02.2024 r. Dane spójne z danymi z bazy SWIAD.
<b>Udziały</b>				
Populacja leczona w PL B.32	ADA	I rok: 18% II rok: 18%	I rok: 15% II rok: 13%	W oszacowaniach wykorzystano założenia przedstawione w AWA Rinvoq (upadacytynib) nr OT.432.1.36.2023: UPA przejmie docelowo 20% udziałów w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.32. Założono, że UPA będzie przejmować udziały proporcjonalnie od wszystkich leków refundowanych w programie. Założono brak wzrostu populacji leczonej w PL zgodnie z założeniami w AWA nr OT.432.1.36.2023 oraz opinią ekspertki klinicznej.
	INF	I rok: 51% II rok: 51%	I rok: 42% II rok: 37%	
	WED	I rok: 18% II rok: 18%	I rok: 17% II rok: 15%	
	UST	I rok: 13% II rok: 13%	I rok: 16% II rok: 15%	
	UPA	I rok: 0% II rok: 0%	I rok: 10% II rok: 20%	

<sup>5</sup> Przedstawiono zaktualizowane dane oraz dane adekwatne dla prowadzonej analizy – jeśli nie wskazano inaczej pozostałe dane wejściowe nie uległy zmianie względem oceny przeprowadzonej w ramach AWA Rinvoq (upadacytynib) nr OT.432.1.36.2023.

Parament	Substancja czynna	Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
<b>Populacja</b>				
Populacja w PL B.32 – pacjenci rozpoczynający nową linię leczenia [liczba pacjentoterapii]	Ogółem	I rok: 1361 II rok: 1501	I rok: 1690 II rok: 1863	Scenariusz istniejący: W celu oszacowania wielkości populacji leczonej w PL B.32 na lata 2024-2025, do danych za okres 2016-2022 dopasowano trendy wykładniczy, liniowy oraz logarytmiczny. W analizie podstawowej przyjęto liczebność w oparciu wartość średnią pomiędzy wariantem minimalnym (trend liniowy) i maksymalnym (trend wykładniczy). W oszacowaniach uwzględniono liczbę pacjentoterapii, a nie unikalnych pacjentów włączonych do PL – uwzględniono fakt, iż pacjent zmienia terapię w ciągu roku. Uwzględniono również, że około 41,5% pacjentów w ciągu roku rozpoczyna nową linię leczenia.  Scenariusz nowy: Uwzględniono wszystkie istotne zmiany w PL B.32 łącznie zwiększające populację docelową (szczegóły: Tabela 10)
	ADA	I rok: 243 II rok: 268	I rok: 250 II rok: 245	W oszacowaniach uwzględniono udziały poszczególnych substancji czynnych w rozważanej populacji (przedstawione w sekcji „Udziały” w niniejszej tabeli) oraz liczebność ogółem przedstawioną powyżej.
	INF	I rok: 690 II rok: 761	I rok: 715 II rok: 701	
	WED	I rok: 248 II rok: 273	I rok: 282 II rok: 277	
	UST	I rok: 180 II rok: 199	I rok: 273 II rok: 268	
	UPA	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 169 II rok: 373	
<b>Analiza wrażliwości</b>				
Wariant minimalny Populacja rozpoczynająca leczenie w nowej linii	ADA	I rok: 243 II rok: 268	I rok: 251 II rok: 247	Założenia zgodne z wariantem minimalnym dla zmian w PL B.32: – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z postacią umiarkowaną, – 5% udział ustekinumabu w I linii leczenia, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z przetokami, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji po resekcji.
	INF	I rok: 690 II rok: 761	I rok: 721 II rok: 707	
	WED	I rok: 248 II rok: 273	I rok: 284 II rok: 278	
	UST	I rok: 180 II rok: 199	I rok: 235 II rok: 230	
	UPA	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 166 II rok: 365	
Wariant maksymalny Populacja rozpoczynająca leczenie w nowej linii	ADA	I rok: 243 II rok: 268	I rok: 270 II rok: 265	
	INF	I rok: 690 II rok: 761	I rok: 789 II rok: 773	

Parament	Substancja czynna	Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
	WED	I rok: 248 II rok: 273	I rok: 302 II rok: 296	Założenia zgodne z wariantem maksymalnym dla zmian w PL B.32:  – 10% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z postacią umiarkowaną, – 15% udział ustekinumabu w I linii leczenia, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji z przetokami, – 3% wzrost populacji ogólnie leczonej w PL z uwagi na włączenie populacji po resekcji.  Dodatkowo w oparciu o opinię KK prof. Jarosława Reguły przyjęto 5% wzrost populacji leczonej w PL ogółem (ekspert wskazał możliwy wzrost na poziomie 3-5%).
	UST	I rok: 180 II rok: 199	I rok: 337 II rok: 330	
	UPA	I rok: 0 II rok: 0	I rok: 353 II rok: 597	

## Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków o blisko [ ] mln zł ( [ ] ) w I roku i ok. [ ] mln zł ( [ ] ) w II roku w przypadku wprowadzenia zmian w PL B.32 oraz refundacji upadacytynibu w programie lekowym.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszty całkowite w populacji rozpoczynającej nową linię leczenia\***

Scenariusz	Wariant	Scenariusz	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
Zmiany w PL B.32 oraz refundacja UPA w PL B.32	Podstawowy	Scenariusz istniejący	[ ]	[ ]
		Scenariusz nowy	[ ]	[ ]
		Wydatki inkrementalne	[ ]	[ ]
	Maksymalny	Scenariusz istniejący	[ ]	[ ]
		Scenariusz nowy	[ ]	[ ]
		Wydatki inkrementalne	[ ]	[ ]
	Minimalny	Scenariusz istniejący	[ ]	[ ]
		Scenariusz nowy	[ ]	[ ]
		Wydatki inkrementalne	[ ]	[ ]

\* Wykorzystano założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy – oszacowania zostały przeprowadzone w populacji, która rozpoczyna nową linię leczenia, zatem przedstawione koszty nie przedstawiają pełnych kosztów ponoszonych na program lekowy przez płatnika publicznego. Powyższe nie wpływa na wydatki inkrementalne.

## Ograniczenia

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- niepewność związaną z liczebnością populacji – oszacowania oparto na opinii eksperta klinicznego.
- przedstawiona analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań.



## 7. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., 146), pismem znak: PLR2.4500.1.2024.PT (29 stycznia 2024 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”,

Ponadto, Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w przygotowywanych materiałach analitycznych dodatkowego scenariusza, w którym wraz z jednoczesnym wprowadzeniem przedmiotowych zmian w programie lekowym B.32 objęty refundacją zostanie upadacetynib w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab i ustekinumab (ciężka lub umiarkowana postać choroby CDAl >220 punktów oraz pacjenci z przetokami okołodobyowymi po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty TNF-alfa). Wraz ze zleceniem nie przekazano projektu PL uwzględniającego upadacetynib.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z MZ, zmiany programu lekowego przygotowano we współpracy z Panem prof. dr hab. n. med. Jarosławem Regułą, Konsultantem Krajowym w dziedzinie gastroenterologii.

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

### Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) jest pełnościennym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

Do objawów ogólnych należą: osłabienie, gorączka (u ~30%), utrata masy ciała (u ~60%; wskutek niedostatecznego odżywiania lub zespołu upośledzonego wchłaniania).

Pozostałe objawy związane są z lokalizacją, rozległością i stopniem zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym:

- postać klasyczna z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego (40–50% chorych) – niedokrwistość, gorączka o nieznannej przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym, ból brzucha, biegunkaRozległe zajęcie jelita cienkiego prowadzi do zespołu upośledzonego wchłaniania – z biegunką tłuszczową, niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B12) i zaburzeniami elektrolitowymi; z czasem rozwija się niedożywienie i wyniszczenie, a u chorych z hipoalbuminemią obrzęki;
- jelito grube – biegunka (rzadko z makroskopową domieszką krwi), często ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego;
- jama ustna – ból, afty, owrzodzenia;
- przełyk – dysfagia, odynofagia;
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika);
- okolica odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołodobytowe; występują u 50–80% chorych z zajęciem jelita grubego, mogą być pierwszym objawem choroby;
- objawy powikłań jelitowych i pozajelitowych.

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle występują naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczną niepełnosprawność oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (w ciągu 20 lat trwania choroby u prawie 50% chorych wystąpią powikłania jelitowe, częściej w przypadku zmian w okolicy krętniczej, krętniczo-kątniczej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego); nawroty po operacji do 70%.

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

## Ocena zmian

Zaproponowane zmiany obejmują:

1. Objęcie leczeniem szerszej populacji:
  - 1.1 włączenie populacji **z umiarkowaną postacią ChL-C** (dotyczy zarówno populacji dorosłych jak i dzieci od 6 lat), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia,
  - 1.2 włączenie pacjentów z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne oraz **po niepowodzeniu anty-TNF alfa** - niezależnie od nasilenia,
  - 1.3 włączenie pacjentów **po odcinkowej resekcji jelita** z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało **zmiany zapalne w okolicy zespolenia ( $\geq 2$  punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita**, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem.
2. Umożliwienie leczenia ustekinumabem w 1. linii leczenia.
3. Umożliwienie kontynuacji terapii rozpoczętej w ramach innych źródeł finansowania.
4. Zastąpienie zapisów o przeciwwskazaniach stosownymi zapisami w kryteriach kwalifikacji odnoszącymi się do ChPL.
5. Odwołania do aktualnych ChPL.
6. Wydłużenie okresu interwału badań monitorujących w przypadku preparatów podskórnych podawanych w domu.
7. Liczne zmiany i uzupełnienia porządkujące.
8. Uproszczenie i standaryzację budowy programu lekowego.

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowaną zmianę zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi i treścią ChPL.

W znacznej większości przedstawione zmiany były zgodne z zapisami w ChPL odpowiednich produktów leczniczych oraz wytycznymi klinicznymi tj. polskimi PTG 2021, europejskimi ECCO 2020 oraz ECCO ESOPHAGN 2021 i amerykańskimi AGA 2021, bądź były to zmiany mające na celu uporządkowanie, uproszczenie i standaryzację budowy programu lekowego.

Zmiana, która nie była zgodna z zapisami ChPL dla INF dotyczyła rozszerzenia stosowania w populacji pediatrycznej o postać umiarkowaną ChL-C – INF w populacji pediatrycznej jest wskazany do stosowania wyłącznie w ciężkiej postaci choroby (zmiana dotyczyła również ADA, który jest wskazany do stosowania u pacjentów od 6. r.ż. zarówno w postaci umiarkowanej jak i ciężkiej). Jedynie wytyczne ECCO ESOPHAGN 2021 wskazują na zasadność stosowania iTNF u pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną postacią ChL-C, powołując się na wyniki badań (w pozostałych wytycznych nie odniesiono się do pacjentów pediatrycznych).

W ramach scenariusza dodatkowego przeanalizowano objęcie refundacją upadacytynibu w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab i ustekinumab tj. ciężka lub umiarkowana postać choroby CDAI >220 punktów oraz pacjenci z przetokami okołodbytowymi po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty TNF-alfa.

Lek Rinvoq, zawierający substancję czynną upadacytynib, był przedmiotem oceny Agencji (OT.432.1.36.2023), we wskazaniu leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zgodnie z zapisami zaproponowanego wówczas programu lekowego leczeniem zostaliby objęci dorośli pacjenci z ciężką postacią ChL-C.

Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (nr 124/2023<sup>6</sup>) oraz rekomendacja Prezesa Agencji (nr 125/2023<sup>7</sup>) były negatywne ww. wskazaniu. W głównych argumentach decyzji RP wskazano na „brak efektywności kosztowej upadacytynibu względem większości komparatorów we wnioskowanym wskazaniu”. Natomiast w uwagach Rada wskazała, że „wyniki badań klinicznych wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo remisji choroby porównywalne z komparatorami, dlatego Rada uważa za zasadne rozważenie refundacji leku we wnioskowanym wskazaniu po pogłębieniu RSS co najmniej do uzyskania efektywności kosztowej w stosunku do komparatorów lub obniżeniu ceny leku. Zgodnie z danymi NFZ średni koszt 1 mg upadacytynibu refundowanego w ramach PL B.33, B.35, B.36 oraz B.124 w okresie lipiec 2022 – czerwiec 2023 wynosił [REDACTED] zł, ulegał on [REDACTED] w zależności od miesiąca rozliczeniowego i kształtował się na poziomie od [REDACTED] zł/mg do [REDACTED] zł/mg. Powyższy koszt jest zgodny z ceną efektywną leku – [REDACTED] zł/mg otrzymaną od NFZ wraz z pismem nr DGL.6611.6.2024.40353.MB z dnia 02.02.2024 r. Należy zauważyć, że powyższa cena za mg jest [REDACTED] ocenianą w ramach AWA nr OT.432.1.36.2023.

Należy zaznaczyć, że produkt leczniczy Rinvoq, jest aktualnie oceniany w szerszym wskazaniu niż oceniane uprzednio w 2023 r. i obejmuje dodatkowo dorosłych pacjentów z postacią umiarkowaną (wskazanie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym) oraz pacjentów z przetokami okołodbytowymi po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia anty TNF-alfa. Powyższe propozycje zatem nie podlegały ocenie wynikającej z art. 24 ust.1 pkt 1) ustawy o refundacji.

W odnalezionych wytycznych upadacytynib nie jest wymieniany, należy jednak zaznaczyć, że został on zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w 2023 r. natomiast odnalezione wytyczne zostały opublikowane w latach 2020-2021.

### Opinie ekspertów

Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii prof. Jarosław Reguła oraz Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii prof. Elżbieta Poniewierka wskazali, że zarówno zaproponowane zmiany zapisów programu lekowego B.32 jak i włączenie do programu upadacytynibu są uzasadnione.

W opinii prof. Jarosława Reguły *proponowane zmiany są pozytywne, bardzo ważne dla polskich pacjentów. Dadzą lekarzom możliwość personalizacji leczenia, poprawę jakości życia chorych, a także co nie jest bez znaczenia – obniżenie kosztów ZUS związanych z rentami chorobowymi i zwolnieniami lekarskimi.*

W zakresie refundacji upadacytynibu eksperci wskazali, że stanowi on korzystną alternatywę oraz byłby to jedyny lek doustny w chorobie Leśniowskiego-Crohna – co jest bardzo istotne ze względu na indywidualizację leczenia.

### Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na:

- wzrost wydatków o blisko [REDACTED] mln zł ([REDACTED]) w I roku i ok. [REDACTED] mln zł ([REDACTED]) w II roku w przypadku wprowadzenia zmian w programie lekowym B.32,
- wzrost wydatków o blisko [REDACTED] mln zł ([REDACTED]) w I roku i ok. [REDACTED] mln zł ([REDACTED]) w II roku w przypadku wprowadzenia zmian oraz refundacji upadacytynibu w programie lekowym B.32.

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- niepewność związaną z liczebnością populacji – oszacowania oparto na opinii jednego eksperta klinicznego. Należy przy tym zaznaczyć, że drugi ekspert wskazał niewielki wpływ lub brak wpływu na wzrost liczebności dla kluczowych zmian w programie lekowym.
- przedstawiona analiza uwzględniła wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględniła m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/103/SRP/U\\_401\\_43\\_302\\_30102023\\_s\\_124\\_Rinvoq\\_w%20ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/103/SRP/U_401_43_302_30102023_s_124_Rinvoq_w%20ref.pdf) (dostęp: 07.02.2024 r.)

<sup>7</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/103/REK/RP%20125\\_2023%20Rinvoq%20BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/103/REK/RP%20125_2023%20Rinvoq%20BIP_REOPTR.pdf) (dostęp: 07.02.2024 r.)

## 8. Źródła

### Rekomendacje i wytyczne kliniczne

<b>AGA 2021</b>	Feuerstein JD, et. al., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. <i>Gastroenterology</i> . 2021 Jun;160(7):2496-2508.
<b>ECCO 2020</b>	Torres J., et. al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , Volume 14, Issue 1, January 2020, Pages 4–22
<b>ECCO ESOPHAGN 2021</b>	Patrick F. van Rheenen, et. al., The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2021, 171–194
<b>PTG 2021</b>	Łodyga, Michał, et al. Guidelines for the management of patients with Crohn's disease. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. <i>Gastroenterology Rev</i> 2021; 16 (4): 257–296.

### Inne

<b>ChPL Amgevita</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita (data ostatniej aktualizacji: 18.01.2023 r.)
<b>ChPL Stelara</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara (data ostatniej aktualizacji: 15.12.2023 r.)
<b>ChPL Entyvio</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio (data ostatniej aktualizacji: 14.09.2023 r.)
<b>ChPL Rinvoq</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq (data ostatniej aktualizacji: 20.12.2023 r.)
<b>ChPL Hyrimoz</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz (data ostatniej aktualizacji: 21.12.2023 r.)
<b>ChPL Idacio</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Idacio (data ostatniej aktualizacji: 07.11.2023 r.)
<b>ChPL Yuflyma</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yuflyma (data ostatniej aktualizacji: 30.11.2023 r.)
<b>ChPL Flixabi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixabi (data ostatniej aktualizacji: 22.12.2023 r.)
<b>ChPL Remsima</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima (data ostatniej aktualizacji: 10.01.2024 r.)
<b>ChPL Zessly</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly (data ostatniej aktualizacji: 28.11.2023 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Projekt programu lekowego B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego finansowane są następujące terapie choroby Leśniowskiego–Crohna (ChL-C):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) <b>infiksymab;</b></li> <li>3) <b>adalimumab;</b></li> <li>4) <b>wedolizumab;</b></li> <li>5) <b>ustekinumab.</b></li> </ol> <p>Dopuszcza się zamianę infliksymabu albo adalimumabu albo wedolizumabu albo ustekinumabu w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych lub nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej w punkcie 3. poniżej. W momencie zmiany leczenia w ramach programu lekowego nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</p> <p>W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem;</li> <li>2) ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChL-C (wynik w skali PCDAI <math>\geq 30</math> punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie infliksymabu, adalimumabu, wedolizumabu, ustekinumabu, prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p><b>2. Modyfikacje dawkowania</b></p> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej;</li> <li>2) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</li> <li>3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>4) kreatynina;</li> <li>5) białko C-reaktywne;</li> <li>6) badanie ogólne moczu;</li> <li>7) test Quantiferon;</li> <li>8) antygen HBs;</li> <li>9) przeciwciała anty HCV;</li> <li>10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>11) stężenie elektrolitów w surowicy;</li> <li>12) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);</li> <li>14) anty HBc total;</li> </ol>

<p>18 lat albo wynik w skali CDAI &gt;220 punktów u dorosłych pacjentów) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia</p> <p>lub</p> <p>pacjenci z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby (leczenie wedolizumabem lub ustekinumabem wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF w tej grupie pacjentów)</p> <p>lub</p> <p>pacjenci po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (<math>\geq 2</math> punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem;</p> <p>3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).</p> <p><u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u></p>		<p>15) określenie początkowej wartości wskaźnika CDAI u dorosłych albo PCDAI u dzieci i młodzieży.</p> <p><b>2. Monitorowanie terapii infliksymabem, lub adalimumabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem</b></p> <p>1) po zakończeniu leczenia indukcyjnego świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci);</p> <p>2) w leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT oraz ocenę CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) przynajmniej co 16 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.</p> <p>W celu optymalizacji leczenia biologicznego oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia, można wykonać oznaczenie poziomu leku biologicznego przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.</p>
--	--	---

<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo adalimumabem albo wedolizumabem albo ustekinumabem, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI &lt; 30 punktów.</p> <p>1) infliksymab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 6 tygodni,</p> <p>b) leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI;</p> <p>2) adalimumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 12 tygodni,</p> <p>b) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI lub PCDAI;</p> <p>3) ustekinumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 8 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej),</p>		<p>Dodatkowo można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż dwa razy do roku w trakcie trwania leczenia.</p> <p>Ponadto można wykonać ileokolonoskopię i/lub badanie techniką rezonansu magnetycznego ramach monitorowania skuteczności leczenia. Badanie wykonywane nie częściej niż raz do roku w trakcie wszystkich lat leczenia.</p> <p>Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie</p>
---	--	--

<p>b) leczenie podtrzymujące ustekinumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI;</p> <p>4) wedolizumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 6 tygodni, z możliwością dodatkowego podania leku w 10 tygodniu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej),</p> <p>b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI.</p> <p><b>3. Zakończenie leczenia w programie</b></p> <p>1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI &lt; 30 punktów;</p> <p>2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	---



## 9.2. Technologie refundowane w ramach Programu Lekowego B.32 oraz upadacytynib

**Tabela 14. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego B.32 oraz upadacytynib (aktualnie refundowany w ramach PL B.33, B.35, B.36 oraz B.124) zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 11 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	418,57	452,06	479,17	274,75	bezpłatny	0
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1674,28	1808,22	1916,72	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	1800,00	1944,00	2060,64	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	1800,00	1944,00	2060,64	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	1341,49	1448,81	1535,74	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1341,49	1448,81	1535,74	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	1 wstrzykiwacz 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014243	599,00	646,92	685,74	549,50	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014250	960,00	1036,80	1099,01	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 80 mg	1 wstrzykiwacz 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	05996537016087	960,00	1036,80	1099,01	1099,01	bezpłatny	0
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	870,00	939,60	995,98	595,30	bezpłatny	0
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	520,00	561,60	595,30	595,30	bezpłatny	0
Infliximabum	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	750,00	810,00	858,60	595,30	bezpłatny	0
Ustekinumabum	Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	05909991307066	17093,56	18461,04	19568,70	19568,70	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	11834,00	12780,72	13547,56	13547,56	bezpłatny	0
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 90 mg	1 wstrz.	05413868122589	11834,00	12780,72	13547,56	13547,56	bezpłatny	0
Vedolizumabum	Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	2582,00	2788,56	2955,87	2955,87	bezpłatny	0
Vedolizumabum	Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	5164,00	5577,12	5911,75	5911,75	bezpłatny	0
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	418,57	452,06	479,17	274,75	bezpłatny	0
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1674,28	1808,22	1916,72	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	1800,00	1944,00	2060,64	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	1800,00	1944,00	2060,64	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	1341,49	1448,81	1535,74	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1341,49	1448,81	1535,74	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	1 wstrzykiwacz 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014243	599,00	646,92	685,74	549,50	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,4 ml + 2 gaziki z alkoholem	05996537014250	960,00	1036,80	1099,01	1099,01	bezpłatny	0
Adalimumabum	Yuflyma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 80 mg	1 wstrzykiwacz 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	05996537016087	960,00	1036,80	1099,01	1099,01	bezpłatny	0
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	870,00	939,60	995,98	595,30	bezpłatny	0
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	520,00	561,60	595,30	595,30	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Infliximabum	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	750,00	810,00	858,60	595,30	bezpłatny	0
Ustekinumabum	Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	05909991307066	17093,56	18461,04	19568,70	19568,70	bezpłatny	0
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	11834,00	12780,72	13547,56	13547,56	bezpłatny	0
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 90 mg	1 wstrz.	05413868122589	11834,00	12780,72	13547,56	13547,56	bezpłatny	0
Vedolizumabum	Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	2582,00	2788,56	2955,87	2955,87	bezpłatny	0
Vedolizumabum	Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	5164,00	5577,12	5911,75	5911,75	bezpłatny	0
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3094,00	3341,52	3542,01	3542,01	bezpłatny	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania