



IGNORANTIA NOCET

Omvoh[®] (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 05.07.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

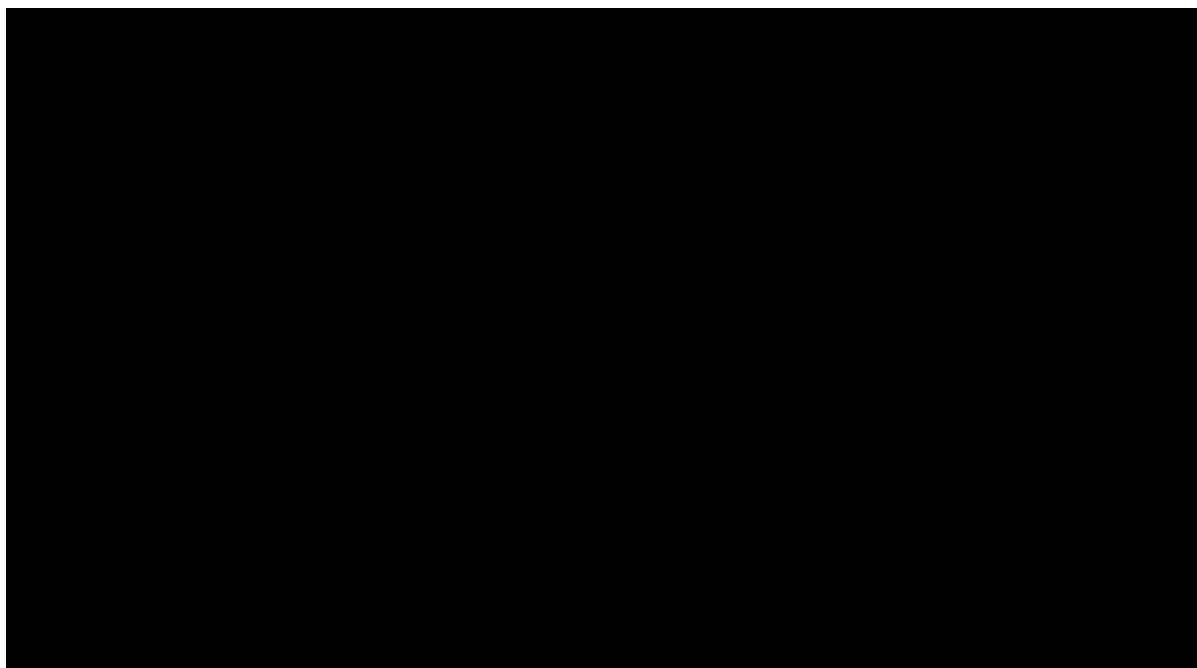
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

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

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

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

W dniu 01.07.2024 r. *Analiza problemu zdrowotnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.19.2023.8.KO. Pierwotnie analiza została zakończona 31 października 2023 r.



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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę	16
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG	22
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	24
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	24
3.5.2. Rokowanie i powikłania	28
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	30
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	34
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	39
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	40
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	55
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	57
4. Interwencja – mirikizumab	65

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mirikizumabu	67
5. Komparatory	72
5.1. Opis komparatorów	77
6. Efekty zdrowotne.....	88
7. Rodzaj i jakość dowodów	91
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	92
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	95
8. Załączniki	96
8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów.....	96
8.2. Skale aktywności klinicznej WZJG	101
8.2.1. Skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego	101
8.2.2. Skala Sutherlanda.....	102
8.2.3. Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewicza (CAI).....	102
8.2.4. Indeks Geboesa	103
9. Spis tabel	105
10. Spis rysunków	107
11. Bibliografia.....	108

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – was 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. <i>American College of Gastroenterology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ADA	adalimumab
ADCY7	ang. <i>Adenylate Cyclase 7</i> – cyklaza adenylowa typu 7
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologów
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCRS	ang. <i>The American Society of Colon and Rectal Surgeons</i> – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Okrężnicy i Odbytnicy
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASUC	ang. <i>acute severe ulcerative colitis</i> – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	adenozynotrifosforan
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
BSG	ang. <i>British Society of Gastroenterology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAI	ang. <i>Clinical Activity Index</i> – skala aktywności klinicznej
CARD9	ang. <i>Caspase Recruitment Domain Family Member 9</i> – domena rekrutacji kaspazy 9
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRC	rak jelita grubego
CRP	ang. <i>C-Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
ECCO	ang. <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FIL	filgotynib
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
GOL	golimumab

Skrót	Rozwinięcie
GRADE	metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych
GRKK	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
GVHD	ang. <i>graft versus host disease</i> – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA	ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i> – Ludzki Antygen Leukocytarny
HR	ang. <i>heart rate</i> – tętno
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IL	interleukina
IL-23R	receptor interleukiny-23
INF	infliksymab
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – kinazy janusowe
JAK1, JAK2, JAK3	ang. <i>Janus-activated kinases</i> – kinaza janusowa 1, 2, 3
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
m.c.	masa ciała
MadCAM-1	ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i> – śluzówkowa cząsteczka adhezyjna komórki-1
MIRI	mirikizumab
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MTX	metotreksat
MUC 2	mucyna 2
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
OZA	ozanimod
pANCA	ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMS	ang. <i>Partial Mayo Score</i> – częściowa skala Mayo
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PUCAI	ang. <i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i> – pediatryczna skala oceny aktywności choroby
RELM β	ang. <i>resistin-like molecule β</i> – cząsteczki β podobne do rezystyny
RTG	roentgen

Skrót	Rozwinięcie
S1P	ang. <i>sphingosine-1-phosphate</i> – sfingozyno-1-fosforan
SCFA	ang. <i>short chain fatty acids</i> – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
Th1	limfocyt Th1
Th17	limfocyt Th17
TK	tomografia komputerowa
TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TNF- β	ang. <i>tumor necrosis factor beta</i> – czynnik martwicy nowotworu beta
TOF	tofacetynyb
UCDAI	ang. <i>Ulcerative Colitis Disease Activity Index</i> – skala aktywności WZJG
UPA	upadacytynib
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i> – kwestionariusz wydajności pracy i upośledzenia aktywności
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Omvo[®] (mirikizumab, MIRI) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Omvo[®] (mirikizumab) w ramach Programu Lekowego B.55.

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami Programu Lekowego B.55.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

WZJG jest najczęściej występującą nieswoistą chorobą zapalną jelit, a częstość jej występowania w Europie stale wzrasta. Szacuje się, że w czasie 11 lat chorobowość WZJG w Polsce zwiększyła się ponad 3-krotnie.

Złożony, przewlekły i nawracający charakter choroby istotnie ogranicza kontrolowanie objawów, utrudniając tym samym pacjentom codzienne funkcjonowanie. Chorzy narażeni są również na rozwój wielu współistniejących zaburzeń, a także znajdują się w grupie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego.

W terapii WZJG stosuje się obecnie leki zawierające kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), kortykosteroidy, leki immunomodulujące, takie jak AZA i 6-MP, leki biologiczne oraz inhibitory kinaz janusowych. **Jednak mimo postępów w leczeniu farmakologicznym WZJG, choroba ta wciąż stanowi duże wyzwanie terapeutyczne i istnieje duża, niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca jego leczenia.** Znaczna część chorych z czynną postacią WZJG o stopniu nasilenia od umiarkowanego lub ciężkiego może wykazywać niewystarczającą odpowiedź na leki stosowane w pierwszej linii leczenia. Wielu z tych chorych może wymagać wdrożenia leczenia kolejną linią terapii, która może obejmować stosowanie leków biologicznych.

Terapie biologiczne, które stały się integralną częścią standardowego postępowania medycznego, przyczyniły się do znacznej poprawy opieki nad chorymi z WZJG. Nie u wszystkich chorych stosowane terapie biologiczne są jednak skuteczne. Szacuje się, że około 40-50% chorych przyjmujących leki biologicznie, nie uzyska pierwotnej odpowiedzi na leczenie w pierwszym roku terapii [EMA EPAR 2023]. Innym istotnym czynnikiem wpływającym na niezaspokojoną potrzebę medyczną jest fakt, że u około 30% do 50% chorych, którzy pierwotnie reagują na terapię lekami biologicznymi, występuje wtórny brak odpowiedzi na leczenie. W takiej sytuacji chorzy są narażeni na wystąpienie zdarzeń niepożądanych bez osiągnięcia trwałych korzyści klinicznych. Wielu chorych wymaga również zwiększenia częstości podawania leku i/lub zwiększenia wielkości dawki

podtrzymującej. Modyfikacja dawkowania, może jednak skutkować nieoczekiwanym wzrostem kosztów leczenia oraz ograniczać opłacalność terapii biologicznych. Przyczynia się również do zmniejszenia komfortu chorego w trakcie przyjmowania leku.

Dodatkowo u wielu chorych, mimo stosowania zaawansowanego, innowacyjnego leczenia obecnie dostępnymi terapiami, nie osiąga wystarczającej kontroli choroby, w tym kontroli stanu zapalnego i redukcji objawów klinicznych, (takich jak nasilenie naglącego parcia na stolec, ból brzucha, krwawe stolce czy zwiększona częstość wypróżnień).

Jednym z utrzymujących się objawów choroby (nawet w przypadku osiągnięcia remisji klinicznej i wygojenia błony śluzowej potwierdzonej endoskopowo), pomimo stosowania leków biologicznych jest również zapalenie błony śluzowej potwierdzone histologicznie. W licznych badaniach wykazano, że utrzymujące się zapalenie błony śluzowej jest związane z wyższym odsetkiem nawrotów choroby.

Dodatkowo, mimo, że większość aktualnych metod leczenia WZJG jest dobrze tolerowana i ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, niektórych z terapii nie zaleca się do stosowania w określonych podgrupach chorych.

Pomimo znacznego postępu w leczeniu WZJG, nadal istnieje więc duża niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca metod leczenia wykorzystujących nowe mechanizmy działania.

Jednym z nowych leków biologicznych o innowacyjnym mechanizmie działania jest analizowany w ramach niniejszego raportu mirikizumab. Lek ten, jest obecnie jedynym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23, zarejestrowanym w leczeniu WZJG. Skuteczność mirikizumabu w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*. W badaniach klinicznych raportowano, że mirikizumab wykazuje skuteczność m.in. w redukcji stanu zapalnego okrężnicy, którą odzwierciedlała poprawa wyników histologicznych i endoskopowych. Osiągnięcie przez chorych endoskopowo-histologicznych punktów końcowych w fazie indukcji było również związane z utrzymaniem odpowiedzi oraz poprawą jakości życia w czasie leczenia podtrzymującego. W powyższych badaniach klinicznych, mirikizumab okazał się również skuteczny w zakresie redukcji nasilenia naglącego parcia na stolec, które zostało uznane za jeden z najbardziej uciążliwych objawów WZJG o znacznym negatywnym wpływie na jakość życia chorych.

Uzyskane wyniki wskazują więc, że stosowanie mirikizumabu, może przyczynić się do poprawy obecnych schematów leczenia WZJG.

Dodatkowo, mirikizumab cechuje korzystny profil bezpieczeństwa – leczenie MIRI związane jest z porównywalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia w porównaniu z placebo. Również odsetek ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych w czasie leczenia mirikizumabem jest niski i porównywalny z placebo.

Podsumowując, istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca leczenia WZJG. Z uwagi na powikłania choroby, które w krótkim czasie potrafią eskalować do rangi śmiertelnych, istnieje silna potrzeba rozszerzenia chorym dostępu do nowych, innowacyjnych terapii biologicznych o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Omvo[®] (mirikizumab) może stanowić preferowaną opcję terapeutyczną u chorych na WZJG. Świadczy to o dużym terapeutycznym potencjale leku w analizowanym wskazaniu.

INTERWENCJA

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23.

IL-23, cytokina regulatorowa, wpływa na różnicowanie, ekspansję i przeżycie subpopulacji limfocytów T (np. limfocytów Th17 i Tc17) oraz subpopulacji komórek uczestniczących w mechanizmie odporności wrodzonej, stanowiących źródła cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, które przyczyniają się do rozwoju choroby zapalnej. U ludzi wykazano, że selektywne blokowanie IL-23 normalizuje wytwarzanie tych cytokin.

Schemat dawkowania mirikizumabu, zgodnie z ChPL OmvoH®, składa się z:

Dawka indukcyjna: 300 mg w infuzji dożyłnej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8.

Dawka podtrzymująca: 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego.

Przedłużone leczenie indukcyjne: w przypadku braku osiągnięcia dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12 tyg. leczenia indukcyjnego, można kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożyłnej w tyg. 12., 16. i 20. W przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie, chorzy mogą następnie przejść do przyjmowania mirikizumabu zgodnie ze schematem dla dawki podtrzymującej.

Ponowna indukcja: Chorzy, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożyłnej co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki. Jeśli ta dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, chorzy mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie.

Dodatkowo, w warunkach praktyki klinicznej mirikizumab będzie stosowany w populacji chorych, definiowanej szczegółowo zapisami zaproponowanymi w ramach Programu Lekowego B.55.

KOMPARATOR

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), w sytuacji, gdy standardowe leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, jest niewłaściwie tolerowane lub następuje utrata odpowiedzi na leczenie, zaleca się zastosowanie w kolejnej linii leczenia leków biologicznych lub inhibitorów JAK.

Obecnie w Polsce leki biologiczne oraz inhibitory JAK są finansowane ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego B.55, który dotyczy leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W ramach tego programu, finansowane są następujące leki:

- **Wedolizumab (WED);**
- **Ustekinumab (UST);**
- Tofacytynib (TOF);
- Ozanimod (OZA);
- Filgotynib (FIL);
- Infliksymab (INF);
- Upadacytynib (UPA).

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.55. wymienione wyżej leki, finansowane są w dawce zalecanej w ramach odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych*.

Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki w tym wskazaniu uznano, iż głównymi komparatorami dla mirikizumabu (stosowanego zgodnie z zapisami Charakterystyki

Produktu Leczniczego Omvo[®] dożylnie w ramach indukcji remisji oraz podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego) jest **wedolizumab i ustekinumab**. Jedynie wedolizumab i ustekinumab występują bowiem w postaci podania dożylnego i podskórnego. Warto przy tym zaznaczyć, że dostępność do leków o różnych drogach podania pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego, a ze względu na przewlekły i złożony charakter choroby, konieczność indywidualizacji leczenia jest coraz częściej wymieniana w wytycznych klinicznych leczenia WZJG.

Dodatkowo, według statystyk NFZ, w II połowie 2022 roku, wedolizumab oraz ustekinumab w ramach Programu Lekowego B.55. przyjmowało prawie 60% chorych. Szerokie wykorzystanie wedolizumabu oraz ustekinumabu w populacji chorych z WZJG potwierdza również dokument NICE 2023. Zgodnie z rekomendacją NICE wedolizumab oraz ustekinumab są najczęściej stosowanymi terapiami w populacji chorych na WZJG, u których terapia inhibitorem TNF- α okazała się nieskuteczna lub wystąpiła nietolerancja na takie leczenie.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- remisja objawowa;
- punkty końcowe związane z histologiczno-endoskopową oceną błony śluzowej (poprawa endoskopowa, HEMI, HEMR);
- remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;
- nasilenie naglącego parcia na stolec;
- jakość życia (wynik kwestionariusza IBDQ, wynik w skali EQ-5D-5L VAS);
- ocena parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale, stężenie białka CRP);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Omvo[®] (mirikizumab) stosowanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Omvo[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja [ChPL Omvo[®]].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Omvo[®] (mirikizumab) w ramach Programu Lekowego B.55., co pozwoli na systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego szczegółowymi zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) należy do nieswoistych chorób zapalanych jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*), definiowanych jako przewlekłe zaburzenia polegające na zapaleniu tkanek w przewodzie pokarmowym. Charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem oraz współwystępowaniem okresów remisji, co wymaga monitorowania i leczenia przez całe życie chorego [Elhag 2022, Glinkowski 2018].

Proces zapalny w WZJG obejmuje jelito grube oraz odbytnicę, a zmiany chorobowe mogą rozszerzać się na proksymalne odcinki okrężnicy, przy czym nie zajmują jelita cienkiego [Elhag 2022, Peppercorn 2023]. Proces zapalny dotyczy błony śluzowej oraz powierzchniowych warstw błony podśluzowej, a w jego przebiegu u niektórych chorych dochodzi do tworzenia owrzodzeń [Gonciarz 2017].

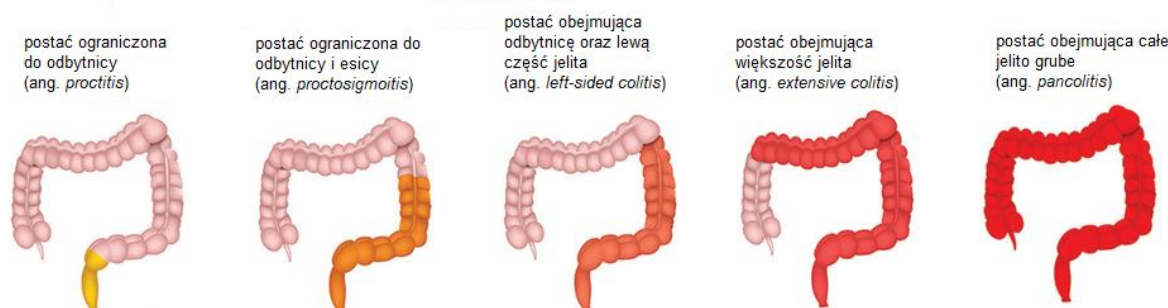
W klasyfikacji WZJG mają najczęściej zastosowanie dwie skale kliniczne:

- klasyfikacja wg Truelove'a i Wittsa, umożliwiająca określenie ciężkości rzutu choroby:
 - **S0**: remisja kliniczna – postać bezobjawowa;
 - **S1**: łagodny rzut – objawy obejmują do 4 stolców na dobę (z/bez krwi), nie występują objawy ogólne, OB mieści się w zakresie wartości prawidłowych;
 - **S2**: umiarkowany rzut – objawy obejmują > 4 stolców na dobę, występują miernie nasilone objawy ogólne;
 - **S3**: ciężki rzut – objawy obejmują > 6 krwistych stolców na dobę oraz HR: > 90/min, temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, Hb < 10,5 g%, OB ≥ 30 mm/godz.
- klasyfikacja WZJG oparta na ocenie rozległości zmian w jelicie grubym, mająca zastosowanie przy wyborze leczenia miejscowego lub systemowego (klasyfikacja montrealaska):
 - **E1**: *proctitis* – dotyczy zmian zlokalizowanych w odbytnicy (zmiany w błonie śluzowej odbytnicy nie przekraczają zagięcia odbytniczo-esiczego);
 - **E2**: *left-sided colitis* (postać dystalna/lewostronna) – dotyczy zmian w dalszym odcinku jelita grubego, lecz nieprzekraczających zagięcia śledzionowego okrężnicy);
 - **E3**: *pancolitis* (postać rozległa) – dotyczy zmian wykraczających poza zagięcie śledzionowe okrężnicy, mogących obejmować całe jelito grube i sięgać do dalszego odcinka jelita krętego [Rydzewska 2022, Klimaszewska 2022].

Dodatkowo, niekiedy wyróżnia się również postacie WZJG obejmujące odbytnicę oraz esicę (*proctosigmoiditis*) oraz większą część jelita grubego i odbytnicy (*extensive colitis*) [IBDrelief 2023].

Postacie WZJG w zależności od rozległości zmian w jelicie grubym przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Postacie WZJG w zależności od rozległości zmian w jelicie grubym



Źródło: IBDrelief 2023

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia WZJG nie jest w pełni poznana. Obecnie wiadomo, że najważniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka jest występowanie choroby w rodzinie (8-14% chorych na WZJG). Szacuje się, że krewni pierwszego stopnia chorego na WZJG mają czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania na tę chorobę [Lynch 2022].

Przyjmuje się, że za rozwój stanu zapalnego w przebiegu WZJG odpowiadają również liczne inne czynniki wewnętrzne a także czynniki środowiskowe. U podłoża rozwoju choroby leżą procesy, które zaburzają barierę śluzówkową jelita, zmieniają równowagę mikroflory jelitowej oraz nieprawidłowo stymulują odpowiedź immunologiczną jelit [Porter 2020].

Poniżej omówiono najważniejsze czynniki uznane za biorące udział w patogenezie WZJG.

Czynniki genetyczne i immunologiczne

Wśród czynników odpowiedzialnych za rozwój WZJG wymienia się m.in.:

- specyficzne dla WZJG i najsilniej związane z rozwojem choroby:
 - HLA (ang. *Human Leukocyte Antigen* – Ludzki Antygen Leukocytarny);
 - ADCY7 (ang. Adenylate Cyclase 7 – cyklaza adenylowa 7);
- wspólne dla WZJG i Choroby Leśniowskiego-Crohna:
 - IL-23 (interleukina-23);
 - Th17 (limfocyt Th17);

- JAK-STAT (kinaza Janusowa/przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji);
- IL-23R (receptor interleukiny-23);
- IL-12 (interleukina 12);
- JAK2 (ang. Janus-activated kinases – kinaza janusowa 2);
- CARD9 (ang. Caspase Recruitment Domain Family Member 9 – domena rekrutacji kaspazy 9);
- TNFSF18 (ang. TNF Receptor Superfamily Member 18 – 18 członek receptora należącego do nadrodziny receptorów błonowych czynnika martwicy nowotworów) [Porter 2020, Ramos 2019].

Warto zaznaczyć, że ważną rolę w patogenezie WZJG odgrywa IL-23 (należąca do rodziny cytokin IL-12). IL-23 odpowiedzialna jest za utrzymywanie i wzmacnianie odpowiedzi ze strony komórek odpornościowych Th17, wytwarzających IL-17. IL-17 podwyższają poziom cytokin prozapalnych, które z kolei rekrutują neutrofile i fibroblasty do wydzielania metaloproteinaz, niszczących elementy macierzy zewnątrzkomórkowej. Hamowanie aktywności IL-23 możliwe jest na dwa sposoby: poprzez podjednostkę IL-12p40 (obecną również w IL-12) oraz podjednostkę IL-23p19 (specyficzną dla IL-23). Dane niekliniczne potwierdzają, że hamowanie jedynie podjednostki IL-23p19 ma korzystny wpływ na zachowanie funkcji IL-12, biorącej udział w odpowiedziach immunologicznych w czasie zakażenia czy odporności przeciwnowotworowej. Dodatkowo, istnieją również doniesienia, że IL-23 może być kluczowym czynnikiem wywołującym oporność molekularną na antagonistów TNF. Zastosowanie inhibitorów IL-23 w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit jest zatem niezwykle istotne u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorami TNF [Atreya 2022, Porter 2020, Neurath 2014, Floss 2020, Hamza 2010, Neurath 2019, Tugues 2015]. **Co istotne, mirikizumab jest pierwszym lekiem w WZJG, którego mechanizm działania polega na zmniejszeniu stanu zapalnego błony śluzowej właśnie poprzez selektywne ukierunkowanie na podjednostkę IL-23p19.**

Polimorfizmy genetyczne w genach interleukin, receptorach interleukin oraz innych genach odgrywają kluczową rolę w regulacji stanu zapalnego w organizmie i mogą być główną przyczyną rozwoju WZJG. Znaczna część chorych na WZJG nie jest obciążona genetycznie, a do rozwoju zapalenia w obrębie jelit przyczyniają się zwiększone stężenia cytokin prozapalnych, które odpowiedzialne są za inicjowanie i podtrzymywanie stanu zapalnego. [Tomczyk 2010, Porter 2020].

Znana jest również immunologiczna teza dotycząca patogenezy WZJG, sformułowana w ubiegłym wieku przez Truelove i Witts. Zakłada ona zwiększoną aktywację limfocytów T CD⁴⁺ oraz przewagę wśród chorych na WZJG subpopulacji Th₂ nad Th₁. U tych chorych wzmożona jest odpowiedź humoralna oraz dochodzi do nadmiernej produkcji szeregu cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-1β, IL-8, IL-10) [Tomczyk 2010].

Czynniki środowiskowe

Istotną rolę w patogenezie WZJG odgrywają również zaburzenia mikroflory bakteryjnej (szczególnie szczepów *Escherichia coli* oraz *Bacteroides vulgaris*), które wywoływane są przez liczne czynniki zewnętrzne, często związane z trybem życia. Do rozwoju WZJG przyczyniają się między innymi zamieszkiwanie w krajach rozwijających się oraz nowo uprzemysłowionych, przyjmowanie zachodniego stylu życia (zmniejszona aktywność fizyczna, stres), nieprawidłowe nawyki żywieniowe a także zanieczyszczenie środowiska [Tomczyk 2010, Porter 2020]. Rozwój dysbiozy mikrobiologicznej wiąże się ze spadkiem liczby bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) i wzrostem liczby bakterii białkowych. W wyniku tego procesu dochodzi do obniżenia regulacji kadheriney nabłonkowej oraz zmniejszenia grubości warstwy śluzu i nieprawidłowej pracy komórek kubkowych (MUC 2, RELM β) [Ramos 2019].

Czynniki zakaźne (zakażenia wirusowe i bakteryjne)

Potencjalnymi czynnikami mogącymi mieć wpływ na rozwój WZJG są również zakażenia wirusowe i bakteryjne. U chorych z mutacjami w genie NOD2, bakterie wchodzące w skład prawidłowej flory jelitowej mogą powodować powstanie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Dodatkowo zakażenie bakteriami (np. *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Campylobacter*, *Neisseria*, *Chlamydia*) mogą wpływać na zaostrenie WZJG. Zapalenie jelita grubego może wynikać również z zakażenia wirusami takimi jak HIV czy *Herpes simplex* [Azer 2022, Ramos 2019].

Wśród czynników mających wpływ na rozwój WZJG wyróżnia się również wiek oraz obecność innych chorób współistniejących (m.in. zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Parkinsona oraz choroby nowotworowe) [Porter 2020]. Obecność innych chorób współistniejących, o podobnym podłożu zapalnym (z udziałem tych samych lub zbliżonych szlaków zapalnych) jest często nieodłącznie związana z przebiegiem WZJG. Rozwój chorób neurodegeneracyjnych w przebiegu WZJG jest również ściśle związany z pracą osi jelitowo-mózgowej [Zhu 2019].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie WZJG na wczesnym etapie choroby jest trudnym i złożonym procesem. Trafna diagnoza stawiana jest często dopiero po kilku latach trwania choroby, co znacznie zwiększa ryzyko rozwoju poważnych powikłań a nawet może prowadzić do zgonu. Rozpoznanie WZJG zazwyczaj związane jest z diagnostyką niedokrwistości, spadku masy ciała lub obecności krwi utajonej w stolcu [Klimaszewska 2022].

Przy rozpoznaniu WZJG bierze się pod uwagę m.in. obraz kliniczny choroby, wyniki badań endoskopowych oraz histopatologicznych (wycinek błony śluzowej jelita grubego) [Rydzewska 2022].

Badania laboratoryjne

W aktywnej postaci WZJG w badaniach laboratoryjnych stwierdza się:

- zwiększone stężenie CRP oraz wzrost OB, nadpłytkowość, leukocytozę – świadczące o cechach stanu zapalnego. Niedokrwistość współistniejąca z niskim stężeniem żelaza może świadczyć o przewlekłej lub ciężkiej postaci WZJG, z kolei podwyższone stężenie CRP oraz OB jest charakterystyczne dla zapalenia odbytnicy i gwałtownego przebiegu choroby (ostrego rzutu);
- niedokrwistość, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe – charakterystyczne dla cięższych rzutów choroby;
- autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (pANCA) – obecne u około 60-80% chorych a także przeciwko komórkom kubkowym jelita GAb, występujące u 30% zdiagnozowanych chorych;
- zwiększone stężenie kalprotektyny w kale – pozwalające precyzyjnie określić czy w jelicie grubym toczy się stan zapalny;
- badanie na obecność krwi utajonej w kale – pozwalające stwierdzić, czy w przewodzie pokarmowym pojawia się krew niewidoczna gołym okiem. Badanie kału umożliwia również wykluczenie ewentualnych zakażeń bakteryjnych lub pasożytniczych [Rydzewska 2022, Klimaszewska 2022, Gawron-Kiszka 2023].

Badania endoskopowe

Przy rozpoznaniu WZJG podstawowe znaczenie ma endoscopia dolnego odcinka przewodu pokarmowego (z oceną histologiczną wycinków błony śluzowej) i według najnowszych

wytucznych *PTG 2023* badanie to jest niezbędne do postawienia właściwej diagnozy. Badanie endoskopowe jest obecnie najczęściej wykorzystywanym badaniem diagnostycznym w gastrologii i chirurgii przewodu pokarmowego. Często przeprowadzanym pierwszym badaniem jest fiberosigmoidoskopia w połączeniu z pobraniem wycinków do badania histologicznego [PTG 2023, Rydzewska 2022, Klimaszewska 2022].

Obecność choroby w badaniu endoskopowym sugeruje nacieki plazmocytów w okolicach dna krypt i ropnie kryptowe [Klimaszewska 2022]. W czasie trwania badania możliwe jest zlokalizowanie miejsca krwawienia, jego endoskopowe zatamowanie a także wykonanie innych zabiegów, takich jak mukozektomia, zabiegi udrażniania, rozszerzania i/lub protezowania zwężeń jelita. U niektórych chorych wykonuje się również badanie kolonoskopowe. Nie powinno być ono jednak wykonywane u chorych z ostrym rzutem choroby czy ostrymi powikłaniami jelitowymi z uwagi na ryzyko perforacji kruchej ściany jelita wzornikiem endoskopu. Ocena kolonoskopowa umożliwi ocenę rozległości zmian zapalnych oraz różnicowanie z chorobą Leśniowskiego-Crohna a także nadzór onkologiczny [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Badania histologiczne

Obraz histologiczny zależy od stadium choroby. W fazie aktywnej występuje nierówna powierzchnia błony śluzowej i owrzodzenia, zwiększona liczba limfocytów i plazmocytów w blaszce właściwej błony śluzowej, nacieki granulocytowe i ropnie krypt, przekrwienie oraz zmniejszona liczba komórek kubkowych. W fazie remisji obserwuje się zaburzenia architektury cew gruczołowych, zanik blaszki mięśniowej błony śluzowej oraz metaplastykę komórek Panetha [Rydzewska 2022].

Badania obrazowe

- USG – w fazie zaostrzenia choroby charakterystyczne jest pogrubienie błony śluzowej lub całej ściany jelita. U niektórych chorych badanie USG umożliwia ocenę zasięgu zmian zapalnych bez wykonywania kolonoskopii;
 - RTG jamy brzusznej – w cięższych rzutach choroby umożliwia ujawnienie rozdęcia okrężnicy;
 - TK, MRI – badania te umożliwiają ocenę pogrubienia ściany jelita, głębszych owrzodzeń i polipów rzekomych, zwężenia światła odbytnicy a także ostrego rozdęcia okrężnicy [Rydzewska 2022].
-

Rozpoznanie różnicowe

Przy rozpoznaniu WZJG powinna zostać również przeprowadzona diagnostyka różnicowa. Podczas rozpoznania różnicowego uwzględniane są najczęściej choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, biegunki bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze (np. bakterie z rodzaju *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* czy rotawirusy, adenowirusy), rak odbytnicy lub esicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zapalenie uchyłków okrężnicy oraz popromienne zapalenie odbytnicy [Rydzewska 2022, Azer 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono opis chorób, które uwzględniane są podczas diagnostyki różnicowej WZJG.

Tabela 1.
Rozpoznanie różnicowe WZJG

Choroba	Różnicowanie
Choroba Leśniowskiego-Crohna	<p>Obraz kliniczny ChLC może przypominać objawy występujące w przebiegu WZJG. Istnieją jednak pewne różnice, które mogą wskazywać na obecność ChLC, a nie WZJG. Należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak krwawienia; • obecność choroby okołoodbytniczej, takiej jak szczeliny odbytu, ropień odbytu czy przetoki; • występowanie stanu zapalnego, który nie jest ograniczony do odbytnicy; • obecność zapalenia jelita krętego; • widoczne ziarniniaki podczas badania endoskopowego.
Wsteczne zapalenie jelita krętego (ang. <i>backwash ileitis</i>)	<p>U niektórych chorych z aktywnym prawostronnym zapaleniem jelita grubego może występować wsteczne zapalenie jelita krętego.</p> <p>W przypadku powiązanego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zmiany chorobowe w wstecznym zapaleniu jelita krętego mają charakter rozproszony. Jednak w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna, zmiany te mają nieregularny charakter.</p>
Infekcyjne zapalenie jelita grubego (ang. <i>infectious colitis</i>)	<p>Obraz kliniczny i wyniki endoskopowe w przypadku infekcyjnego zapalenia jelita grubego mogą przypominać objawy obecne w przebiegu WZJG. Aby wykluczyć obecność infekcyjnego zapalenia jelita grubego, zaleca się przeprowadzenie posiewów kału i pobranie wycinków tkankowych, analizy kału oraz biopsji okrężnicy.</p> <p>Dzięki tym badaniom można potwierdzić lub wykluczyć infekcyjne zapalenie jelita grubego jako przyczynę objawów, co pozwala na dokładniejszą diagnozę i odpowiednie leczenie.</p>
Popromienne zapalenie jelit (ang. <i>radiation colitis</i>)	<p>Popromienne zapalenie jelit może wystąpić w okresie od kilku tygodni do kilku lat po napromieniowaniu obszaru miednicy i jamy brzusznej. Obraz endoskopowy popromiennego zapalenia jelita, gdy stan zapalny jest lokalizowany w odbytnicy lub esicy, przypomina obraz WZJG.</p> <p>Jednak cechami różnicującymi te schorzenia są obecność nacieków eozynofilowych, atypii nabłonka, zwłóknienia oraz teleangiektazji naczyń włosowatych. Warto jednak zaznaczyć, że te cechy nie są specyficzne tylko dla popromiennego zapalenia jelita.</p>

Choroba	Różnicowanie
Zapalenie uchyłka jelita grubego (ang. <i>diversion colitis</i>)	Rozpoznanie różnicowe wskazujące na obecność zapalenia uchyłka jelita grubego może być rozważane, gdy chory przeszedł chirurgiczne usunięcie pętli jelita, a badanie histopatologiczne wykazało obecność hiperplazji limfoidalnej.
Zespół wrzodu samotnego odbytnicy (ang. <i>solitary rectal ulcer syndrome</i>)	Objawy wskazujące na obecność zespołu wrzodu odbytnicy to krwawienie, ból brzucha oraz zmienione nawyki jelitowe. Owrzodzenie błony śluzowej może być widoczne w obrazie endoskopowym, co stanowi pewne podobieństwo do WZJG. Jednak w przypadku zespołu wrzodu samotnego odbytnicy, badanie histologiczne ujawnia charakterystyczne zmiany, takie jak pogrubiona warstwa błony śluzowej i zniekształcenie krypt jelitowych.
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) (ang. <i>graft versus host disease</i>)	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi w postaci jelitowej może prowadzić do przewlekłej biegunki u chorych z przeszczepienia szpiku kostnego w wywiadzie. U tych chorych mogą wystąpić objawy związane z zajęciem proksymalnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak trudności w połykaniu (dysfagia) i bolesne owrzodzenia, oraz objawy związane z zajęciem innych narządów, na przykład wątroby (objawiające się podwyższonymi wartościami prób wątrobowych) lub zmiany skórne przypominające liszaje. Żadna z cech obserwowanych w obrazie endoskopowym nie umożliwia jednoznacznego odróżnienia tej choroby od WZJG, natomiast badanie histologiczne u chorych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi w postaci jelitowej wykazuje obecność martwicy komórek krypt jelitowych z gromadzeniem się materiału zwyrodnieniowego.
Zapalenie jelita grubego związane z przyjmowanymi lekami (ang. <i>medication-associated colitis</i>)	Przewlekła biegunka i krwawienie mogą być spowodowane stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz innych leków, takich jak kwas retinowy, inhibitory punktów kontrolnych, mykofenolan czy leki na bazie złota. Diagnoza tych schorzeń opiera się na przeprowadzeniu wywiadu, który obejmuje informacje dotyczące przyjmowanych leków oraz obecności nieswoistego zapalenia błony śluzowej lub nadżerek błony śluzowej, które są potwierdzone przez badanie histologiczne.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Peppercorn 2023

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej WZJG

Jedną z najpowszechniej wykorzystywanych skal klinicznych służących do oceny aktywności klinicznej i endoskopowej WZJG jest skala Mayo [Gawron-Kiszka 2023, PTG 2023].

W ramach Programu Lekowego B.55 za pomocą skali Mayo ocenia się stopień aktywności choroby u chorych w wieku ≥ 18 r.ż. U chorych w wieku < 18 r.ż. do oceny aktywności choroby wykorzystuje się skalę PUCAI [Program Lekowy B.55].

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

- dobową liczbą wypróżnień,
- krwawieniem z jelita grubego,
- stan jelita oceniany na podstawie badania endoskopowego,

- ocena stanu i objawów występujących u chorego, której dokonuje lekarz [PTG 2023, Glinkowski 2018].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową punktację w skali Mayo (ang. *Total Mayo Score*).

Tabela 2.
Skala Mayo (ocena aktywności choroby u chorych w wieku ≥ 18 r.ż.)

Punkcja	Parametr			
	Częstość wypróżnień	Krwawienie z jelita grubego	Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Ogólna ocena lekarza*
0	Prawidłowa	Brak	Prawidłowy	Stan prawidłowy
1	1 do 2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego chorego	Ślady krwi w mniej niż połowie liczby wypróżnień	Niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i krucha błona śluzowa	Objawy o łagodnym stopniu nasilenia
2	3 do 4 wypróżnienia na dobę powyżej normy dla danego chorego	Obecna krew w większości wypróżnień	Brak siatki naczyniowej, znaczna kruchość śluzówki, nadżerki	Objawy o umiarkowanym stopniu nasilenia
3	>4 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego chorego	Wypróżnienia głównie z krwią	Samoistne krwawienie, owrzodzenia	Objawy o ciężkim stopniu nasileniu

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

Interpretacja wyniku:

0-2 pkt – remisja (przy czym każda ze składowych <2 pkt)

3-5 pkt – łagodna postać choroby

6-10 pkt – umiarkowana postać choroby

>10 pkt – ciężka postać choroby

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2023, Gawron-Kiszka 2023

Wyróżnia się również częściową skalę Mayo (PMS, ang. *Partial Mayo Score*) obejmującą ocenę wszystkich elementów z wyjątkiem podskali endoskopowej oraz zmodyfikowaną skalę Mayo (ang. *Modified Mayo Score*), która nie obejmuje oceny aktywności choroby przez lekarza [PTG 2023]. W częściowej skali Mayo, analogicznie do pełnej oceny w skali Mayo dokonuje się oceny za pomocą punktów w przedziale 0-3. Wynik częściowej skali Mayo koresponduje z wynikiem pełnej skali Mayo w identyfikowaniu odpowiedzi klinicznej [Naegeli 2021].

Zakres punktowy określający stopień aktywności choroby w częściowej skali Mayo przedstawia się następująco:

- remisja choroby: <2 pkt;
- postać łagodna: 2-4 pkt;
- postać umiarkowana: 5-6 pkt;
- postać ciężka: ≥ 7 pkt [AHS 2016].

U chorych w wieku <18 r.ż. do oceny aktywności choroby stosuje się skalę PUCAI. Chorzy w wieku < 18 r.ż. nie stanowią populacji docelowej w ramach niniejszej analizy, dlatego odstąpiono od szczegółowego opisu tej skali.

Dodatkowo w ocenie aktywności WZJG niekiedy wykorzystywane są również m.in.:

- skala Truelove'a i Wittsa umożliwiająca określenie ciężkości rzutu choroby (opisana w rozdziale 3.2);
- skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego;
- skala Sutherlanda (nazywana skalą aktywności WZJG – UCDAI, ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*);
- skala Rachmilewicza (skala aktywności klinicznej – CAI, ang. *Clinical Activity Index*);
- Indeks Geboesa.

Szczegółową charakterystykę wyżej wymienionych skal przedstawiono w załączniku 8.2.

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, z długimi okresami remisji przerywanymi ostrymi nawrotami choroby [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Do czynników predysponujących do zaostrzenia WZJG należą m.in.:

- stres;
- zmiany w diecie;
- przyjmowanie leków przeciwbólowych (szczególnie NLPZ);
- zakażenia jelit oraz innych narządów leczone za pomocą antybiotyków [Rydzewska 2022].

Obraz kliniczny WZJG nie jest charakterystyczny, a objawy mogą się różnić w zależności od rozległości zmian oraz nasilenia choroby. Przewlekły proces zapalny obejmujący błonę śluzową i podśluzową jelita grubego powoduje występowanie objawów takich jak:

-
- biegunki o zmiennym stopniu nasilenia, które w ciężkich przypadkach choroby mogą wystąpić nawet do 20 razy dziennie;
 - naprzemienne biegunki i zaparcia, zależne od częstotliwości występowania choroby oraz odcinków jelita, które są objęte chorobą;
 - obecność śluzu i krwi w stolcu, wodniste stolce;
 - zwiększone nasilenie naglącego parcia na stolec, mogące powodować odczucia bólowe;
 - zespół bólowy, składający się z regularnego, kurczowego bólu w lewej części brzucha lub poniżej, czasami w pobliżu pępka. Ból pojawia się zwykle w czasie 1,5 godziny po jedzeniu i ustępuje po wypróżnieniu;
 - rozwój niedokrwistości (która może wynikać z ciągłego krwawienia jelitowego), objawiająca się ogólnym osłabieniem organizmu [Gonciarz 2017, Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Ogólnoustrojowe objawy WZJG mogą wykraczać poza jelita oraz przewód pokarmowy. Utrudnia to postawienie prawidłowego rozpoznania, choroba może manifestować się zróżnicowanymi objawami, wśród których można wyróżnić:

- ból i zapalenie stawów;
- kamienie w pęcherzyku żółciowym oraz niektóre choroby wątroby;
- zmiany skórne, takie jak rumień guzowaty;
- różne stany zapalne w okolicy oczu, obejmujące tęczówkę lub twardówkę;
- zakrzepicę żył obwodowych, zatorowość płucną;
- wrzody w obrębie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej) [Klimaszewska 2022].

Najczęstszym pierwotnym umiejscowieniem zmian chorobowych w przebiegu WZJG jest odbytnica. Następnie zmiany te mogą postępować proksymalnie w kierunku okrężnicy. U około 40-50% chorych na WZJG stan zapalny obejmuje odbytnicę i zagięcie esiczo-odbytnicze, natomiast około 30-40% chorych zmaga się z chorobą obejmującą obszar odbytnicy oraz lewą stronę okrężnicy. Zmiany chorobowe występujące w całej okrężnicy dotyczą około 20% chorych [Gonciarz 2017].

W przypadku łagodnego przebiegu choroby mogą wystąpić jedynie objawy takie jak biegunka i krwawienie. Badanie fizykalne nie wykazuje wtedy żadnych nieprawidłowości. W przypadku chorych, u których zmiany ograniczone są do odbytnicy może występować normalna częstość

wypróżnień, a nawet zaparcie, a jedynym objawem choroby jest krwawienie. Często chorzy odczuwają osłabienie i tracą na wadze [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Choroba o średniej aktywności, która dotyka około 1/3 chorych, manifestuje się poprzez objawy takie jak występowanie 5-6 krwistych stolców dziennie, bóle brzucha, tkliwość powłok brzucha, podwyższoną temperaturę oraz osłabienie. W ciężkim rzucie chorzy mogą wykazywać objawy odwodnienia, tachykardię, obrzęki, rozlaną lub miejscową bolesność uciskową brzucha oraz gorączkę, a w badaniach laboratoryjnych – niedokrwistość i niskie stężenie albumin w surowicy. W przypadku wystąpienia silnego wzdęcia brzucha w ciężkiej postaci choroby można podejrzewać toksyczne rozdęcie jelita grubego [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Najniebezpieczniejsza postać WZJG, nazywana piorunującym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, charakteryzuje się szerokim spektrum zmian chorobowych, które obejmują całą okrężnicę. Skutkiem choroby jest występowanie obfitych biegunek oraz bardzo dotkliwego bólu brzucha, co może prowadzić do poważnego odwodnienia organizmu oraz wstrząsu [Klimaszewska 2022].

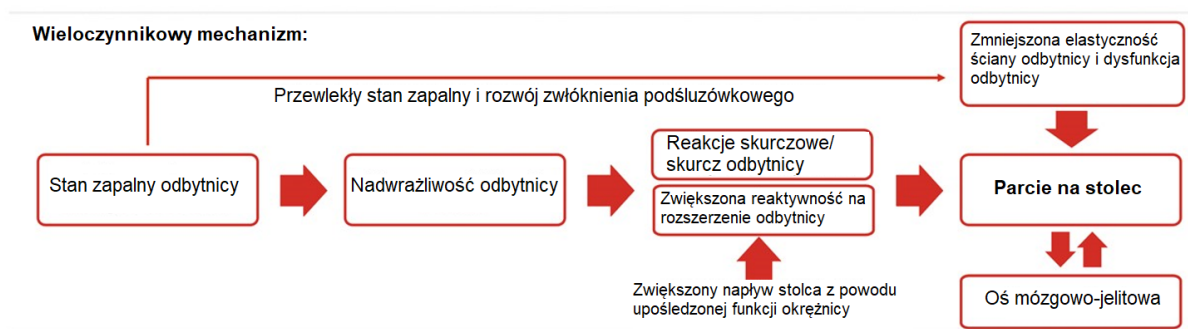
Stan zapalny związany z WZJG może postępować wraz z czasem trwania choroby, obejmując również inne obszary okrężnicy. Zgodnie z przeglądem systematycznym z 2018 roku, progresję choroby raportowano u 12-30% osób z WZJG, przy skumulowanym 5-letnim ryzyku progresji wynoszącym około 13%. Odsetek chorych, u których nastąpiła progresja stanu zapalnego odbytnicy do lewostronnego zapalenia jelita grubego lub zapalenia obejmującego większość jelita grubego wynosił odpowiednio 28-30% i 14-16% [Fumery 2018]. Według danych z innych badań, u około 50% chorych, u których w momencie rozpoznania stan zapalny nie obejmował całego jelita grubego (*pancolitis*) lub obejmował większość jelita, nastąpi proksymalne rozszerzenie choroby. Ryzyko to zwiększa się wraz z czasem trwania choroby – od około 15% po 5 latach do około 30% i 50% odpowiednio po 10 i 25 latach trwania choroby [Cleveland 2022].

Bardzo ważnym objawem wszystkich postaci WZJG jest nasilenie naglącego parcia na stolec. Stanowi on jeden z najczęstszych objawów WZJG, który występuje co najmniej raz dziennie u > 50% chorych [Petryszyn 2018]. Naglące parcie na stolec jest objawem wielowymiarowym a jego nasilenie związane jest z czasem odroczenia oraz znacznym obciążeniem związanym z zachowaniami adaptacyjnymi chorych. Warto zaznaczyć, że u 28-54% chorych z WZJG czas odroczenia jest mniejszy niż 5 min [Petryszyn 2018, Dawwas 2021]. Zachowania adaptacyjne,

(rozumiane jako wysiłki podejmowane przez chorych, mające na celu uniknięcie lub radzenie sobie z nagłą inkontynencją) obejmują m.in. noszenie przez chorych pieluch/wkładek czy zabieranie ze sobą zestawu do higieny osobistej [Kemp 2018, Nag 2022, Fawson 2022, Schreiber 2022, Dubinsky 2022]. Mechanizmy leżące u podstaw rozwoju naglącego parcia na stolec są wieloczynnikowe, jednak jak w przypadku wielu objawów WZJG, uważa się, że głównym czynnikiem wywołującym naglące parcie na stolec jest zapalenie odbytnicy [Cleveland 2022]. Stan zapalny odbytnicy i zmiany w funkcjonowaniu ściany odbytnicy prowadzą do zmniejszenia jej elastyczności i w konsekwencji ulega ona stałym skurczom [Hanauer 2009]. W przypadku nawrotu choroby, zapalenie odbytnicy jest często bardziej nasilone i może powodować potrzebę częstszych i nagłych wypróżnień, a nawet nietrzymanie stolca [Sagami 2020].

Wieloczynnikowy mechanizm naglącego parcia na stolec w przebiegu WZJG przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2.
Wieloczynnikowy mechanizm naglącego parcia na stolec w przebiegu WZJG



Źródło: opracowanie własne na podstawie Dubinsky 2022, Cleveland 2022, Hanauer 2009, Sagami 2020

Naglące parcie na stolec stanowi obciążenie zarówno dla samych chorych jak i pracowników ochrony zdrowia [Schreiber 2013, Louis 2020]. **Dolegliwość ta, pomimo wysokiej częstości występowania i stosowania przez chorych zaawansowanych terapii WZJG, nadal pozostaje objawem nieskutecznie leczonym** [Schreiber 2022]. Zwiększone nasilenie naglącego parcia na stolec związane jest ze stanem zapalnym i brakiem gojenia się błony śluzowej [Travis 2023, Cleveland 2022] oraz ma negatywny wpływ na wyniki kliniczne i endoskopowe [Travis 2023, Dawwas 2021, Ghosh 2021, Dubinsky 2022]. Dodatkowo, nasilenie naglącego parcia na stolec negatywnie wpływa na jakość życia chorych [Dubinsky

2020] oraz jest częstym powodem unikania przez chorych pracy/szkoły, aktywności społecznej oraz aktywności fizycznych [Travis 2023, Schreiber 2022].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Najczęstszym powikłaniem jelitowym, występującym u około 13% chorych jest polipowatość zapalna, która jest miejscowym powikłaniem WZJG świadczącym o ciężkim uszkodzeniu błony śluzowej. Do jej wystąpienia może dojść już w czasie pierwszego rzutu choroby [Rydzewska 2022].

Długotrwałe powikłania WZJG obejmują zwężenia światła jelita, dysplazję tkanki i wystąpienie raka jelita grubego. Łagodne zwężenia mogą wystąpić z powodu powtarzających się epizodów zapalenia i przerostu mięśni, co ma miejsce u około 10% chorych na WZJG. Zwężenia występują najczęściej w okrężnicy odbytniczo-esiczej i mogą powodować objawy niedrożności [Peppercorn 2023].

Szacuje się, że u chorych na WZJG ryzyko zachorowania na raka jelita wynosi 2% po 10 latach i 8% po 20 latach. Do czynników predysponujących należą:

- czas trwania WZJG >8 lat – najważniejszy czynnik;
- młody wiek w momencie rozpoznania;
- zajęcie wielu odcinków jelita;
- występowanie polipów rzekomych i aktywne zapalenie widoczne w obrazie endoskopowym i mikroskopowym;
- obecność raka jelita grubego w rodzinie;
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [Peppercorn 2023, Rydzewska 2022].

Wśród innych powikłań jelitowych wyróżnia się: ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), które jest potencjalnie śmiertelnym powikłaniem, perforacje okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny odbytu [Rydzewska 2022].

Ponadto, w wielu przypadkach mogą pojawić się objawy zapalne pozajelitowe, obejmujące inne narządy i układy. Niektóre z tych objawów występują głównie podczas okresów rzutów choroby jelita grubego, a ich nasilenie ulega zmniejszeniu wraz z cofaniem się stanu zapalnego jelita grubego. W takim przypadku często nie wymagają one dodatkowego leczenia (m.in. postać obwodowa zapalenia stawów, zapalenie tęczówki oraz rumień guzowaty). Inne

powikłania, np. postać osiowa zapalenia stawów oraz większość powikłań ze strony wątroby i dróg żółciowych, rozwijają się niezależnie od stanu zapalnego jelita grubego i wymagają osobnego leczenia [Rydzewska 2022].

Chorzy na WZJG są również bardziej narażeni na współwystępowanie niedokrwistości, zaburzeń odżywiania, cukrzycy, nadciśnienia, chorób serca czy zaburzeń psychicznych [Ali 2013]. Wykazano również, że u chorych na WZJG w porównaniu z populacją ogólną podwyższona jest częstość występowania niealkoholowej choroby wątroby, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby i niealkoholowej marskości wątroby, co najprawdopodobniej związane jest ze zmienionym mikrobiomem, przewlekłym stanem zapalnym oraz zwiększoną przepuszczalnością jelit [Sarmini 2019].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego o ciężkim przebiegu może prowadzić do wystąpienia poważnych, zagrażających życiu powikłań. W przypadku nasilonych krwawień z przewodu pokarmowego, istnieje ryzyko poważnej niedokrwistości, która wymaga przetoczenia krwi [Klimaszewska 2022].

Warto zaznaczyć, że konsekwencją przebiegu WZJG może być również wystąpienie zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i lęk, które znacznie obniżają jakość życia chorych [Schreiber 2022, Dubinsky 2021].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą trwającą całe życie. Rokowanie w czasie pierwszej dekady od rozpoznania jest często na ogół dobre, a u większości chorych dochodzi do remisji [Lynch 2022].

Przewidywana długość życia chorych na WZJG jest podobna do populacji ogólnej, a umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej [Szczeklik 2022, Peppercorn 2023, Lynch 2022]. W przeprowadzonej w 2019 roku metaanalizie 6 badań obejmujących ponad 2000 chorych z ostrym, ciężkim WZJG łączne wskaźniki śmiertelności po 3 i 12 miesiącach wyniosły odpowiednio 0,8% i 1,0% [Peppercorn 2023]. **Niemniej jednak, trzeba podkreślić, że WZJG stanowi poważną chorobę, której przebieg czasami jest trudny do przewidzenia, a rokowanie nie jest pewne** [Szczeklik 2022].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie chorych na WZJG obejmuje:

- badania rutynowe – morfologia krwi obwodowej, OB, CRP, stężenie elektrolitów i frakcji białkowych;
- badania mające na celu wykrycie powikłań związanych z wątrobą i drogami żółciowymi – w ramach tych badań zaleca się okresowe oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, aktywności fosfatazy zasadowej oraz glutamylotranspeptydazy.

W przypadku podejrzenia obecności pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych u chorych na WZJG, najczęściej przeprowadzanym testem diagnostycznym jest cholangiografia rezonansem magnetycznym. Jeśli wyniki są niejednoznaczne, zaleca się przeprowadzenie biopsji wątroby;

- w ramach nadzoru onkologicznego, chorzy są poddawani badaniom, takim jak kolonoskopia lub chromoendoskopia. Pierwsze badanie tego rodzaju powinno być przeprowadzone po 8 latach od rozpoznania choroby. Jednak schemat monitorowania powinien być dostosowany do indywidualnego profilu ryzyka. W przypadku chorych z rozległym zajęciem okrężnicy i dużą aktywnością zapalną, zaleca się przeprowadzanie kolonoskopii nawet co rok. Jeśli zajęta jest odbytnica, nie ma konieczności wykonywania kolonoskopii jako badania kontrolnego. W takim przypadku chorzy powinni stosować się do standardowych zaleceń dotyczących przesiewowych badań ukierunkowanych na raka jelita grubego [Rydzewska 2022, Ungaro 2017, ECCO 2017].

Monitorowanie chorych na WZJG określone jest również zapisami Programu Lekowego B.55.

Szczegółowe informacje odnośnie do monitorowania leczenia w ramach uzgodnionego Programu Lekowego B.55. (uwzględniającego również zapisy dla mirikizumabu, będącego przedmiotem niniejszej analizy) w zależności od stosowanej terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego B.55.

Lek	Monitorowanie leczenia
infliksymab	<p>Nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu od podania pierwszej dawki w częściowej skali Mayo lub skali PUCAI; 2) ocena stopnia aktywności choroby między 6 a 14 tygodniem od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo lub w skali PUCAI; 3) morfologia krwi obwodowej; 4) CRP. <p>W leczeniu podtrzymującym: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocena Mayo bez endoskopii albo ocena w skali PUCAI przynajmniej co 16 tygodni.</p>
wedolizumab	<p>Nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem; 4) CRP. <p>W leczeniu podtrzymującym: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocena Mayo bez endoskopii 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>
tofacytynib	<ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych w 2 i 4 tygodniu (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii lub spadku stężenia hemoglobiny); 4) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, AIAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 8 tygodniu. <p>W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tygodniach (\pm 2 tyg.).</p>

Lek	Monitorowanie leczenia
ustekinumab	<p>W 8 tygodniu od podania pierwszej dawki leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena efektywności terapii indukcyjnej na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 2) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem; 3) CRP. <p>W leczeniu podtrzymującym: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocena Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.</p>
filgotynib	<ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) oraz limfocytów w 2 i 4 tygodniu (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii); 4) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, AIAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 10 tygodniu; <p>W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tygodniach leczenia.</p>
ozanimod	<ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 5 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologia krwi z rozmazem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby limfocytów w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia (w razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ należy przerwać leczenie ozanimodem do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu $>0,5 \times 10^9/l$, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem); 4) stężenia aminotransferaz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia. <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana dłużej niż 12 miesięcy, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać nie rzadziej niż co 6 miesięcy.</p>
upadacytynib	<ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów w 2 i 4 tygodniu 4) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów, stężenie CRP, AspAT, AIAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 8 tygodniu. <p>W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tygodniach (± 2 tyg.).</p>

Lek	Monitorowanie leczenia
mirikizumab	<p>1) ocena stopnia aktywności choroby w 4 i 8 tygodniu w częściowej skali Mayo;</p> <p>2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 12 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;</p> <p>3) AIAT i AspAT oraz bilirubina co miesiąc podczas terapii indukcyjnej;</p> <p>4) CRP, morfologia z krwi obwodowej w 4, 8 i 12 tygodniu;</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać AIAT i AspAT oraz bilirubinę co 1-4 miesiące zgodnie ze standardową praktyką postępowania z chorymi i stosownie do wskazań klinicznych, a także morfologię krwi obwodowej, CRP i ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni.</p>
<p>Optymalizacja leczenia</p> <p>W celu optymalizacji leczenia oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia infliksymabem, wedolizumabem, lub ustekinumabem, lub mirikizumabem można wykonać oznaczenie poziomu leku przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku. Ponadto można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż cztery razy do roku w trakcie trwania leczenia. Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.</p>	

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

WZJG jest najczęstszą chorobą zapalną przewodu pokarmowego [Lynch 2021]. W ostatnich kilkudziesięciu latach zaobserwowano globalny wzrost częstości występowania WZJG. Europa jest regionem o najwyższej na świecie częstości występowania i najwyższych wskaźnikach zachorowalności na WZJG, zwłaszcza w krajach północnych i zachodnich. W ostatnich latach odnotowano również wzrost zachorowań na WZJG w krajach nowo uprzemysłowionych (głównie Azji, Ameryce Środkowej i Południowej [Cichoż-Lach 2021, Hammer 2020, Zagórowicz 2022]).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania WZJG na świecie i w Europie.

Tabela 4.
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania WZJG na świecie

Wskaźnik	WZJG	
	Rejon	Wartość
Częstość występowania	Europa	2,4-505/100 000 mieszkańców
	Świat	156-291/100 000 mieszkańców
Zapadalność	Europa	2,4-44/100 000 mieszkańców/rok
	Świat	9-20/100 000 mieszkańców/rok

Źródło: Lynch 2022, Zagórowicz 2022, Zhao 2021, Taszarek 2022, EMA EPAR 2023

Szacuje się, że w Polsce każdego roku rozpoznawanych jest 700 nowych przypadków zachorowania na WZJG [Klimaszewska 2022]. W 2020 roku na WZJG w Polsce chorowało aż 74 000 osób, a częstość występowania oszacowano wyniosła 187,5 na 100 000 mieszkańców [Gawron-Kiszka 2023].

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania WZJG w Polsce.

Tabela 5.
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania WZJG w Polsce

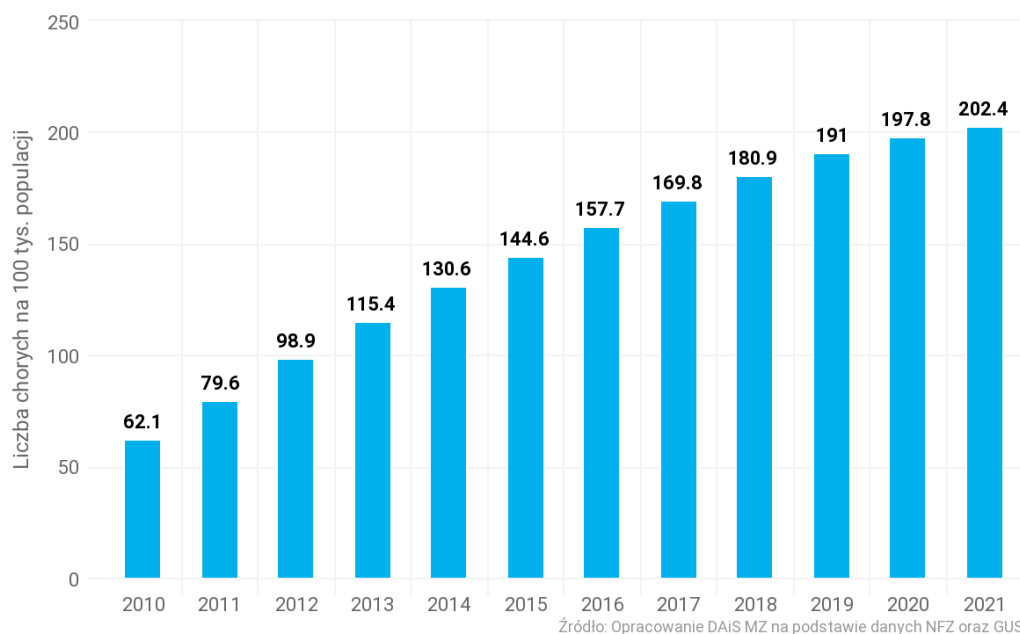
Wskaźnik	WZJG	
	Współczynnik surowy	EASR
Częstość występowania w 2020 r.	191,4/100 000 mieszkańców	187,85 (186,5-189,2)
Zapadalność w 2018 r.	12,5/100 000 mieszkańców	12,3 (12,0-12,7)

EASR, ang. *european age-standardized rate* – europejski wskaźnik standaryzowany względem wieku
Źródło: Zagórowicz 2022

W okresie od 2010 do 2021 roku obserwowano tendencję wzrostową w liczbie chorych na WZJG w Polsce. Szacuje się, że w czasie 11 lat chorobowość WZJG zwiększyła się ponad 3-krotnie. Chorobowość na WZJG wzrasta, nawet w przypadku tendencji spadkowej w liczbie nowych zachorowań – w 2021 r. w Polsce odnotowano 2 708 nowych przypadków WZJG, w porównaniu ze wskaźnikiem zapadalności wynoszącym 7 255 w 2010 roku [BASIW 2022].

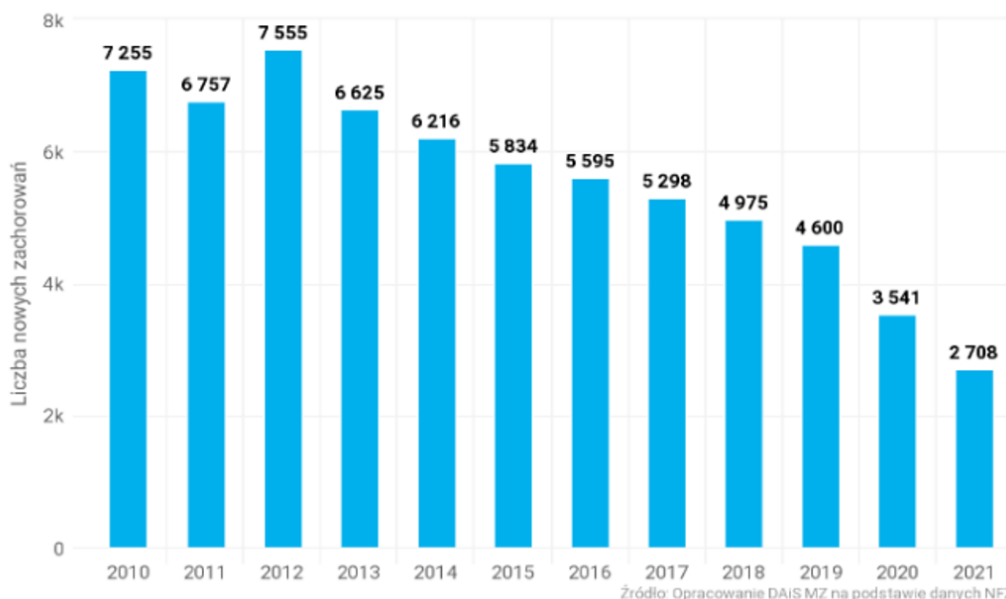
Tendencje w chorobowości i zapadalności na WZJG w Polsce na przestrzeni lat 2010-2021 przedstawiono na wykresach poniżej.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - chorobowość rejestrowana



Źródło: BASIW 2022

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - zapadalność rejestrowana



Źródło: BASIW 2022

Objawy choroby mogą wystąpić w różnym wieku, przy czym zaobserwowano dwa główne szczyty zachorowań: między 15. a 30. oraz między 55. a 65. rokiem życia [Gawron-Kiszka 2023]. Najczęściej WZJG dotyka jednak osoby w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, czyli w okresie, w którym chorzy są najbardziej aktywni społecznie oraz zawodowo [Dubinsky 2021, Gajendran 2019].

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

Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia chorych na WZJG zwykle jest niższa niż w populacji ogólnej. Jest to głównie spowodowane występowaniem objawów żołądkowo-jelitowych, takich jak krwawienia z odbytu, biegunki, bóle brzucha i nietrzymanie stolca [Armuzzi 2021, Yaras 2018, Uzdicki 2021]. Spośród wszystkich objawów związanych z WZJG szacuje się, że nasilenie naglącego parcia na stolec ma jeden z największych wpływów na HRQoL. Potwierdzają to wyniki międzynarodowego badania GAPPS, w którym aż 72% chorych oceniło, że nasilenie naglącego parcia na stolec ma większy wpływ na HRQoL niż jakikolwiek inny objaw WZJG [Rubin 2021]. Z kolei w badaniu obserwacyjnym CONFIDE zbadano wpływ nasilenia naglącego parcia na stolec na codzienne życie chorych z aktywnym WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Zarówno w kohorcie europejskiej (n=556), jak i amerykańskiej

(n=200), nasilenie naglącego parcia na stolec, nietrzymanie moczu lub lęk przed wypadkami związanymi z nagłym nasileniem naglącego parcia na stolec (np. lęk przed wyciekaniem kału/niezauważonym wyciekaniem lub lęk przed wypadkami związanymi z wypróżnieniem poza kontrolą chorego) miały największy ze wszystkich objawów WZJG, wpływ na HRQoL. **Aż 94% chorych raportowało nasilenie naglącego parcia na stolec co najmniej raz w miesiącu w czasie ostatnich 3 miesięcy, pomimo stosowania zaawansowanego leczenia oraz ponad 70% chorych raportowało odczuwanie naglącego parcia na stolec przynajmniej raz w tygodniu.** Nasilenie naglącego parcia na stolec, naglące nietrzymanie moczu i wypadki związane z nagłym parciem na stolec były wymieniane jako częste powody, dla których chorzy rezygnowali z pracy/szkoły, wydarzeń towarzyskich lub sportu/ćwiczeń fizycznych w czasie ostatnich 3 miesięcy. Warto również zaznaczyć, że uciążliwe objawy WZJG takie jak naglące parcie na stolec mają niewątpliwie negatywny wpływ na aktywność seksualną chorych [Travis 2023, Schreiber 2022, Rudnik 2022].

Osoby chore na WZJG również doświadczają pogorszenia wydolności fizycznej, utraty masy ciała i ogólnego złego samopoczucia.

Specyficzne cechy kliniczne WZJG mają bezpośredni wpływ na sferę psychiczną, fizyczną, seksualną i społeczną chorych.

Konsekwencje fizyczne

W miarę postępu choroby mogą pojawić się szczeliny lub wyrośla odbytu, które powstają na skutek podrażnień wywołanych biegunką [Gonciarz 2017, Lynch 2021, Ungaro 2017]. Wśród innych konsekwencji choroby wyróżnia się: ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), którego pojawienie może potencjalnie doprowadzić do zgonu, perforacji okrężnicy czy krwotoków z jelita grubego. U około 13% chorych w wyniku ciężkiego uszkodzenia błony śluzowej rozwijają się polipowatość zapalna, która jest najczęstszym powikłaniem jelitowym [Rydzewska 2022]. Długotrwałe powikłania WZJG mogą również obejmować zwężenie światła jelita, dysplazję tkanki czy wystąpienie raka jelita grubego. Szacuje się, że ryzyko zachorowania na raka jelita grubego u chorych na WZJG wynosi 2% po 10 latach choroby i 8% po 20 latach [Peppercorn 2023, Rydzewska 2022]. Do powikłań zaliczyć należy także ryzyko rozwoju poważnej niedokrwistości, wymagającej przetoczenia krwi, która rozwijać się może u chorych z nasilonymi krwawieniami z przewodu pokarmowego [Klimaszewska 2022].

Konsekwencje psychiczne

Chorzy doświadczają stygmatyzacji społecznej, co prowadzi do pragnienia oddzielenia się od innych osób [Armuzzi 2021]. Dodatkowo, częstym problemem jest występowanie zaburzeń snu, takich jak trudności z zasypianiem i koszmary senne, które występują u 80-90% chorych [Tomczyk 2010]. Chorzy odczuwają również lęk związany z brakiem kontroli nad swoim ciałem oraz obawy związane z brakiem natychmiastowego dostępu do toalety. Uciążliwe biegunki powodują niepokój i frustrację oraz utrudniają opuszczenie domu [Armuzzi 2021, Yaras 2018, Niv 2017]. To z kolei prowadzi do ograniczenia możliwości rozwoju i utrzymania relacji społecznych oraz przyczynia się do izolacji i występowania depresji [Armuzzi 2021, Yaras 2018, Niv 2017]. Szacuje się, że lęk i depresja rozpoznawane są odpowiednio u 21% i 15% chorych na aktywne WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Ponadto 84% chorych uważa swoją chorobę za wyczerpującą psychicznie [Dubinsky 2021]. Chorzy na WZJG obawiają się również pogorszenia swojego stanu zdrowia, bólu oraz konieczności przeprowadzenia operacji, w tym wytworzenia stomii [Tomczyk 2010].

Konsekwencje ekonomiczne

WZJG stanowi również duże obciążenie ekonomiczne. U chorych na WZJG ryzyko niezdolności do pracy jest 1,8-krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną [Uzdziński 2021]. Według danych z badania z 2021 roku, aż 83% chorych zgłosiło, że WZJG miało wpływ na ich pracę [Dubinsky 2021]. W innym badaniu prawie 75% chorych zgłosiło nieobecność w pracy z powodu choroby, ze średnią 8,1 dni roboczych opuszczonych w czasie ostatnich 12 miesięcy z powodu objawów WZJG. Warto zaznaczyć, że nawet wśród chorych będących w remisji aż 81% osób raportowało negatywny wpływ WZJG na pracę, ze średnią opuszczonych dni w roku wynoszącą 7,3 [Topal 2020]. W międzynarodowym badaniu obejmującym 4 670 chorych z nieswoistym zapaleniem jelit (w tym 33% chorych z WZJG) uwzględniono również wpływ innych czynników wpływających na wykonywaną pracę. Przez 60% badanych zostały zgłoszone stres lub presja wynikające ze zwolnienia lekarskiego. Oprócz nieobecności w pracy z powodu objawów takich jak zmęczenie i ból, jako inne przyczyny chorzy wskazali również obawy związane z wystąpieniem objawów choroby. 26% chorych doświadczała objawów związanych z częstością korzystania z toalety, 15% chorych związanych ze zwróceniem uwagi współpracowników na chorobę, natomiast odpowiednio 19 i 15% chorych obawiała się gazów i dyskomfortu oraz potencjalnego uczucia zakłopotania [Lonnfors 2014]. W kilku badaniach oceniano wydajność pracy u chorych z WZJG przy użyciu kwestionariusza WPAI (Armuzzi 2020, Parra 2019, Van Assche 2016). We wszystkich

badaniach wykazano, że chorzy z aktywnym WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkim doświadczają znacznego poziomu prezenteizmu, nieobecności w pracy oraz ogólnego ograniczenia wykonywanych w pracy czynności. Ponadto zauważono, że negatywny wpływ choroby jest tym większy, im większa jest aktywność choroby [Armuzzi 2020].

Chorzy na WZJG wymagają ciągłego i specjalistycznego leczenia. Niestety, często dochodzi do opóźnienia w rozpoznaniu choroby, co generuje duże bezpośrednie koszty zarówno dla systemu ubezpieczeń zdrowotnych, jak i dla samych chorych [Kawalec 2017, Raport PEX 2018]. Co więcej, koszty związane z obecnością WZJG, obejmujące zarówno bieżące wydatki, jak i utracone dochody, rosną znacznie wraz z nasileniem objawów choroby. Chorzy muszą ponosić liczne koszty niemedyczne związane z zachowaniem higieny, pielęgnacją skóry, odpowiednią dietą oraz transportem [Raport PEX 2018].

W brytyjskim przeglądzie z 2014 roku, który obejmował chorych z aktywnym WZJG o stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego, stwierdzono, że obciążenie ekonomiczne wzrasta wraz z liczbą nawrotów choroby. Warto przy tym zaznaczyć, że całkowite koszty terapii (w tym średnie roczne koszty hospitalizacji, wizyt lekarskich, procedur medycznych czy diagnostyki) były prawie 6-krotnie większe u chorych, którzy doświadczyli ≥ 2 nawrotów w porównaniu z chorymi bez nawrotów choroby [Bodger 2014].

Dodatkowo, ze względu na przewlekły charakter choroby i utratę odpowiedzi na leczenie wielu lekarzy stosuje wśród chorych **zwiększone dawkowanie leków biologicznych, mogące prowadzić do wzrostu kosztów terapii** [Ehrenberg 2020].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie Programu Lekowego B.55. Z kolei w rozdziale 3.7.3 opisano niezaspokojone potrzeby lecznicze chorych na WZJG.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych dnia 19 czerwca 2024 r. odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje – wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii (PTG 2023) oraz wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (GRKK 2015) opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu WZJG.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również dokumenty wydane przez ECCO w 2017 oraz 2020 roku. Z uwagi na zbieżność zaleceń zawartych w tych wytycznych, z najnowszymi wytycznymi ECCO z 2022 roku, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń zdecydowano się przedstawić jedynie informacje zawarte w dokumencie ECCO 2022.

Odnaleziono również wytyczne WSES-AAST 2021, jednak z uwagi na zawarcie w nich zaleceń dotyczących leczenia chorób zapalnych jelit wyłącznie w medycynie ratunkowej, również odstąpiono od ich opisu.

W ramach niniejszej analizy nie przedstawiono również odnalezionych wytycznych GRKK 2013, z powodu dostępności wytycznych PTG 2023, stanowiących aktualizację tych wytycznych. Odstąpiono również od opisu zaleceń dotyczących postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit w okresie pandemii COVID-19 (SPTG 2020).

W celu przedstawienia najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WZJG, ze względu na fakt dostępności nowych dokumentów, nie analizowano również dokumentów zagranicznych wydanych przed rokiem 2019.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹	Rok wydania	Cel
ECCO	2022	Wytyczne dotyczące stosowania terapii w WZJG: leczenie medyczne
ASCRS	2021	Wytyczne praktyki klinicznej dla postępowania chirurgicznego w WZJG
AGA	2020	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego
ACG	2019	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG u chorych dorosłych
BSG	2019	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistych zapaleń jelit u chorych dorosłych
NICE	2019	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG

Wytyczne polskie

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
PTG	2023	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG
GRKK	2015	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistego zapalenia jelit

Według odnalezionych wytycznych, wybór metody leczenia w przypadku WZJG powinien być spersonalizowany i uzależniony od charakterystyki klinicznej chorego obejmującej informacje na temat nasilenia objawów, aktywności choroby oraz zasięgu występujących zmian zapalnych.

¹ ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*) – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; ASCRS (ang. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Kolorektalnych; AGA (ang. *American Gastroenterological Association*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; ACG (ang. *American College of Gastroenterology*) – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; BSG (ang. *British Society of Gastroenterology*) – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; WSES-AAST (ang. *World Society of Emergency Surgery-American Association for the Surgery of Trauma*) – Międzynarodowe Towarzystwo Chirurgii Ratunkowej oraz Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgii Urazowej;

² PTG – wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii; GRKK – Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii; SPTG – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii;

Leczenie farmakologiczne WZJG składa się z dwóch faz:

1. leczenia indukcyjnego mającego na celu uzyskanie remisji klinicznej, a najlepiej także remisji endoskopowej, a następnie
2. leczenia podtrzymującego mającego na celu utrzymanie stanu remisji bez dalszego zaostrzenia lub nawrotu choroby [PTG 2023].

W przypadku braku skuteczności standardowej terapii, do zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego w większości wytycznych klinicznych należą: inhibitory TNF- α (infliksymab, adalimumab, golimumab), ustekinumab, wedolizumab, oraz inhibitor JAK – tofacytynib. Dodatkowo najnowsze polskie wytyczne *PTG 2023* zalecają również zastosowanie nowszych inhibitorów JAK (upadacytynib, filgotynib) oraz ozanimodu.

U chorych z ostrym zaostrzeniem ciężkiego rzutu WZJG część wytycznych zaleca cyklosporynę w leczeniu ratunkowym.

Terapia podtrzymująca w WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego powinna być realizowana z wykorzystaniem tych samych leków, które okazały się skuteczne w indukcji remisji. Ponadto, w wytycznych ECCO 2022 wskazano, że leczenie za pomocą WED jest bardziej skuteczne w indukcji i podtrzymywaniu remisji w porównaniu z ADA. Z kolei, w wytycznych AGA 2020, zaleca się stosowanie INF lub WED, zamiast ADA w leczeniu indukcji remisji u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi. W dokumencie AGA 2020 zaleca się również stosowanie TOF lub UST zamiast WED lub ADA w celu indukcji remisji u chorych, którzy byli wcześniej leczeni INF i nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na terapię. W wytycznych ACG 2019 i BSG 2019 w przypadku braku skuteczności terapii antagonistami TNF- α zaleca się stosowanie TOF lub WED.

W przypadku braku reakcji na terapię ratunkową INF lub leczenie cyklosporyną przez tydzień, lub w przypadku postępującego pogorszenia się stanu chorego lub wystąpienia powikłań, konieczne jest rozpoczęcie leczenia chirurgicznego. U chorych na WZJG metody chirurgiczne mogą obejmować różne strategie postępowania. Do najczęściej stosowanych zalicza się całkowitą kolektomię brzuszną z ileostomią końcową, zespolenie krętniczno-odbytnicze oraz całkowitą proktokolektomię ze stałą ileostomią końcową. Niektórzy chorzy mogą również kwalifikować się do ileostomii z kontrolą wypróżnień. Powyższe strategie chirurgiczne zależą od indywidualnych sytuacji klinicznych i muszą być ocenione przez lekarza prowadzącego,

w celu zapewnienia choremu jak najskuteczniejszego leczenia i jak najwyższej jakości życia [ASCRS 2021].

W wytycznych nie uwzględniono mirikizumabu, ze względu na fakt, iż w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowy opis wytycznych zawartych w odnalezionych dokumentach znajduje się w tabeli poniżej. W tabeli przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia WZJG w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
PTG 2023	Tofacytynib	U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą in. in. tofacytynibu [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		Zaleca się stosowanie tofacytynibu w celu wywołania remisji u chorych, u których standardowe terapie nie przyniosły odpowiedniego efektu lub były przez nich źle tolerowane [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. Zaleca się stosowanie tofacytynibu w celu utrzymania remisji u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne podczas stosowania tego leku [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].
ASCRS 2021		U chorych otrzymujących tofacytynib należy rozważyć przedłużoną profilaktykę choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu operacyjnym [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].
AGA 2020		W przypadku dorosłych chorych na WZJG o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, którzy leczeni są w trybie ambulatoryjnym, zaleca się zamiast rezygnacji z leczenia rozpoczęcie leczenia TOF [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. U chorych wcześniej leczonych INF, szczególnie u tych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie INF w celu indukcji remisji WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zalecane jest stosowanie TOF zamiast WED lub ADA [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodu]. U chorych w aktywnej fazie choroby preferowanym sposobem leczenia w celu indukcji remisji jest stosowanie TOF w monoterapii, w przeciwieństwie do tiopuryny, która również może być stosowana jako monoterapia [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].
ACG 2019		U chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG zaleca się stosowanie doustnego TOF w dawce 10 mg dwa razy na dobę przez 8 tyg. w celu uzyskania remisji choroby [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. U chorych z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-α rekomenduje się stosowanie TOF w celu indukcji remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].
BSG 2019		U chorych którzy otrzymują wysokie dawki mesalazyny i wymagają dwóch cykli leczenia kortykosteroidami w poprzednim roku, a także u tych będących steroidozależnymi lub steroidoopornymi w ramach terapii podtrzymującej, zaleca się stosowanie TOF [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		U chorych z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF- α zaleca się stosowanie TOF w celu indukcji i podtrzymania remisji choroby [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 91,1%].
ECCO 2022	Prednizolon	U chorych niehospitalizowanych zaleca się stosowanie doustnego prednizolonu w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: bardzo niski].
AGA 2020		U dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych ambulatoryjnie nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii w celu indukcji lub utrzymania remisji [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
ACG 2019	Metotreksat	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie zaleca się metotreksatu w monoterapii w celu indukcji remisji choroby [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości]. U chorych na WZJG z umiarkowaną postacią lub aktywnym WZJG o nasileniu ciężkim nie zaleca się metotreksatu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].
PTG 2023	Infliksymab	<u>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u> U chorych, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniową dożylną terapię steroidami zaleca się stosowanie infliksymabu [jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna]. U chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie INF zaleca się kontynuację w celu podtrzymania [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].
		<u>WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u> U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. inhibitorów anty-TNF [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		U chorych, którzy nie zareagowali wystarczająco lub nie tolerują standardowej terapii, w przypadku remisji zaleca się leczenie INF [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. U chorych, którzy zareagowali na indukcję remisji po zastosowaniu INF zaleca się go w celu jej utrzymania [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
AGA 2020		<p><u>Ostry rzut WZJG:</u> U chorych leczonych ambulatoryjnie nieotrzymujących dożylnie kortykosteroidów zaleca się stosowanie INF [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. Nie opracowano zaleceń dotyczących dawkowania (zintensyfikowanego w porównaniu ze standardowym) infliksymabu.</p> <p><u>WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u> U dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG leczonych w warunkach ambulatoryjnych zaleca się rozpoczęcie leczenia INF zamiast braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. U dorosłych chorych na WZJG leczonych ambulatoryjnie, którzy nigdy nie otrzymywali leku biologicznego, w celu uzyskania remisji zamiast adalimumabu należy zastosować INF [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. U chorych z aktywną fazą choroby zaleca się stosowanie inhibitora TNF-α w monoterapii w celu indukcji remisji (jest to preferowana opcja leczenia w porównaniu z tiopuryną w monoterapii) [rekomenadacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się inhibitor TNF-α w terapii skojarzonej z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomenadacja warunkowa, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym leczenie biologiczne należy rozpocząć wcześniej, z towarzyszącą terapią immunomodulacyjną lub bez – jest to terapia preferowana w stosunku do schematu polegającego na stopniowym wzmacnianiu po niepowodzeniu leczenia kwasem 5-aminosalicylowym [rekomenadacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>U chorych z czynną postacią WZJG zaleca się stosowanie INF w celu indukcji remisji [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. U chorych z aktywnym WZJG zaleca się INF w skojarzeniu z tiopurynami w leczeniu indukcyjnym [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości dla azatiopryny]. W celu utrzymania remisji po indukcji INF u chorych z aktywnym WZJG zaleca się jego dalsze stosowanie [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. Po uwzględnieniu braku odpowiedzi na leczenie immunomodulatorami lub inhibitorami TNF-α i poziomu stężenia albuminy w surowicy w wywiadzie należy rozpocząć leczenie INF zamiast cyklosporyną. Chorzy hospitalizowani z powodu nagłego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, którzy nie uzyskali odpowiedzi na dożylnie leczenie kortykosteroidami w czasie 3-5 dni wymagają rozpoczęcia leczenia ratunkowego przy pomocy INF lub cyklosporyny [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. U chorych hospitalizowanych z powodu nagłego zaostrzenia WZJG o ciężkim nasileniu, którzy są w stanie remisji po leczeniu INF zaleca się utrzymanie remisji stosując ten sam lek [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
BSG 2019		<p><u>ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u> U chorych, z brakiem odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami po 3 dniach leczenia (biorąc pod uwagę odpowiedni system punktacji) oraz u których nie odnotowano niepowodzenia leczenia tiopurynami należy rozważyć terapię ratunkową podawaną w formie dożylnego INF [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%]. Chorzy otrzymujący INF w dawce 5 mg/kg, którzy nie reagują na leczenie 3-5 dni po pierwszym wlewie, powinni otrzymać terapię indukcyjną w zwiększonej dawce. Takie leczenie należy rozpocząć po konsultacji chirurgicznej w celu potwierdzenia wskazania do kolektomii [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, zgodność: 95,7%].</p> <p><u>WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</u> U chorych otrzymujących wysokie dawki mesalazyny zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-α w leczeniu podtrzymującym. Ten schemat zaleca się u chorych, wymagających w czasie ostatniego roku dwóch cykli leczenia kortykosteroidami lub u chorych steroidozależnych lub steroidoopornych [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p>
NICE 2019		<p>W przypadku braku skuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do standardowego leczenia (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub AZA) kontynuacja leczenia jest uzasadniona tylko wówczas, gdy w rocznej ocenie skuteczności potwierdzono jego skuteczność. W przypadku braku powodzenia konieczne jest przerwanie leczenia i podjęcie decyzji o leczeniu chirurgicznym. Chorzy z ustabilizowanym stanem remisji klinicznej powinni rozważyć przerwanie terapii, ale w przypadku nawrotu choroby leczenie powinno zostać wznowione.</p> <p>W przypadku chorych, którzy zostali hospitalizowani z powodu ostrego zaostrzenia rzutu WZJG o ciężkim nasileniu, i u których leczenie cyklosporyną A nie jest klinicznie odpowiednie lub nie jest wskazane, zaleca się stosowanie INF w celu wywołania remisji. Należy zauważyć, że tylko chorzy, którzy spełniają określone kryteria, mogą być poddani tej formie leczenia w ramach badań klinicznych.</p>
PTG 2023		U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. inhibitorów anty-TNF [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022	Adalimumab	<p>U chorych, którzy nie reagują odpowiednio lub nie tolerują konwencjonalnej terapii zaleca się stosowanie ADA w przypadku remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: Umiarkowany].</p> <p>u chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną ADA zaleca się jego dalsze stosowanie w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
AGA 2020		<p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się rozpoczęcie leczenia ADA zamiast braku leczenia silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W aktywnej fazie choroby zastosowanie inhibitora TNF-α w monoterapii w celu uzyskania remisji, jest bardziej zasadne od przyjmowania tiopuryny w monoterapii.</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym sugeruje się stosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-α wraz z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym preferuje się wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego z lub bez jednoczesnego leczenia immunomodulującego niż schemat stopniowej intensyfikacji po nieskutecznej terapii 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>W celu uzyskania remisji zaleca się stosowanie ADA [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów].</p> <p>W celu utrzymania remisji po rozpoczęciu leczenia inhibitorem TNF-α należy kontynuować leczenie ADA [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>
BSG 2019		<p>U chorych otrzymujących duże dawki mesalazyny, którzy otrzymali dwa cykle kortykosteroidów w czasie ostatniego roku i u których rozwinęła się steroidozależność lub oporność na steroidy zaleca się stosowanie inhibitora TNF-α w terapii podtrzymującej [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p>
NICE 2019		<p>U dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym WZJG, z niepowodzeniem, nietolerancją lub przeciwskazaniem do standardowego leczenia kortykosteroidami, merkaptopuryną lub AZA zaleca się stosowanie ADA.</p> <p>Kontynuacja leczenia powinna być uzależniona od potwierdzonej skuteczności opartej na corocznym monitorowaniu stanu chorego. Jeśli leczenie okaże się nieskuteczne (wymagana będzie interwencja chirurgiczna), należy przerwać terapię. W przypadku chorych w stabilnym stanie remisji klinicznej należy rozważyć zakończenie leczenia, które można wznowić w przypadku ponownego wystąpienia choroby.</p>
PTG 2023		<p>U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. inhibitorów anty-TNF [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].</p>
ECCO 2022	Golimumab	<p>U chorych, z brakiem wystarczającej odpowiedzi lub brakiem tolerancji na konwencjonalną terapię zaleca się leczenie golimumabem w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].</p> <p>U chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną GOL zaleca się jego kontynuację w celu utrzymania stanu remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
AGA 2020		<p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się leczenie GOL zamiast braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>W aktywnej fazie choroby zastosowanie inhibitora TNF-α w monoterapii w celu uzyskania remisji, jest bardziej zasadne od przyjmowania tiopuryny w monoterapii.</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym sugeruje się stosowanie terapii skojarzonej inhibitora TNF-α wraz z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].</p> <p>U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym preferuje się wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego z lub bez jednoczesnego leczenia immunomodulującego niż schemat stopniowej intensyfikacji po nieskutecznej terapii kwasem 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>W celu wywołania remisji zalecane jest leczenie GOL [silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów].</p> <p>W celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNF zaleca się kontynuowanie leczenia GOL [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p>
BSG 2019		<p>U chorych otrzymujących duże dawki mesalazyny, którzy otrzymali dwa cykle kortykosteroidów w czasie ostatniego roku i u których rozwinęła się steroidozależność lub oporność na steroidy zaleca się stosowanie inhibitora TNF-α w terapii podtrzymującej [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p>
NICE 2019		<p>W leczeniu dorosłych chorych z aktywnym WZJG, u których standardowa terapia (kortykosteroidy i merkaptopuryna lub azatiopryna) okazała się nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana GOL stanowi jedną z opcji terapeutycznych (pod warunkiem obniżenia ceny).</p> <p>Leczenie GOL należy kontynuować jedynie przy jego udokumentowanej skuteczności (decyzja na podstawie corocznej oceny zasadności leczenia). Terapię należy przerwać w przypadku konieczności leczenia chirurgicznego.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie terapii GOL u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej oraz umożliwić wznowienie terapii podczas nawrotu choroby.</p>
GRKK 2015		<p>U chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z brakiem tolerancji lub opornością na leczenie standardowe zaleca się leczenie GOL.</p> <p>Zalecana dawka GOL to 200 mg w podaniu podskórnym, w następnym tyg. 100 mg, a następnie zależnie od m.c. 50 mg (przy m.c. <80kg) lub 100 mg (przy m.c. >80kg).</p> <p>Po przyjęciu 4 dawek GOL wymagana jest ocena odpowiedzi klinicznej na terapię.</p> <p>Przy skuteczności terapii opartej na GOL powinno się go podawać również w terapii podtrzymującej.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
PTG 2023	Wedolizumab	U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. wedolizumabu [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		U chorych, z brakiem wystarczającej reakcji lub nietolerancją na konwencjonalną terapię zaleca się leczenie WED w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski]. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED zaleca się jego kontynuację w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. W celu wywołania i utrzymania remisji WED uznano za bardziej preferowany niż ADA [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski].
AGA 2020		U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się leczenie WED zamiast braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]. U dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się wczesne leczenie lekami biologicznymi z lub bez równoczesnej terapii lekami immunomodulującymi – jest to leczenie preferowane względem leczenia 5-ASA uwzględniającego stopniowe podnoszenie dawki po niepowodzeniu leczenia 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów]. U chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym zaleca się stosowanie WED w skojarzeniu z lekami z grupy tiopuryn lub MTX [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych z aktywną fazą choroby zaleca się monoterapię WED w celu wywołania remisji. Ta opcja leczenia jest preferowana w porównaniu z leczeniem tiopurynami w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych na WZJG leczonych w trybie ambulatoryjnym, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi zaleca się stosowanie WED zamiast ADA w celu uzyskania remisji [warunkowa rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów].
ACG 2019		<ul style="list-style-type: none"> • w celu uzyskania remisji rekomendowane jest stosowanie WED [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości] • u chorych, z brakiem odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-α zaleca się terapię WED w celu wywołania remisji [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. • w celu utrzymania remisji, należy kontynuować podawanie WED (po uprzednim jego stosowaniu) [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <p>Przy wystąpieniu ostrego zaostrzenia WZJG o nasileniu ciężkim u hospitalizowanych chorych, w stanie remisji po leczeniu cyklosporyną w celu utrzymania remisji zaleca się stosowanie WED [rekomendacja warunkowa, dowody bardzo niskiej jakości]. Przy braku zauważalnych efektów zdrowotnych po terapii indukcyjnej u chorych, u których wystąpił pierwotny brak odpowiedzi na terapię inhibitorami TNF-α zalecane jest rozważenie leczenia lekiem o odmiennym mechanizmie działania niż stosowanie leku z tej samej grupy.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
BSG 2019		<p>U chorych otrzymujących wysokie dawki mesalazyny, szczególnie w przypadku chorych, którym podawano 2 cykle leczenia kortykosteroidami w poprzednim roku oraz u chorych steroidozależnych lub opornych na steroidy zaleca się stosowanie WED w ramach terapii podtrzymującej [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].</p> <p>U chorych nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-α zaleca się zastosowanie WED w celu indukcji i podtrzymania remisji WZJG [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,7%].</p>
NICE 2019		<p>U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niepowodzeniem, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na standardowe leczenie/inhibitory TNF-α zaleca się stosowanie WED.</p> <p>Leczenie WED należy kontynuować jedynie przy jego udokumentowanej skuteczności (decyzja na podstawie corocznej oceny zasadności leczenia). Terapię należy przerwać w przypadku konieczności leczenia chirurgicznego. Należy rozważyć przerwanie terapii WED u chorych ze stabilnym stanem remisji klinicznej oraz umożliwić wznowienie terapii podczas nawrotu choroby.</p>
GRKK 2015		<p>W przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia standardowego oraz/lub inhibitorów TNF-α zaleca się stosowanie WED. W takim przypadku należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie po upływie 10 tyg. od jego rozpoczęcia. W trakcie indukcji remisji, jeżeli terapia okazuje się skuteczna powinna być kontynuowana jako terapia podtrzymująca. W razie braku skuteczności w fazie leczenia podtrzymującego możliwe jest zwiększenie częstości podawania leku (co 4 tyg.).</p>
PTG 2023	Cyklosporyna	<p><u>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u></p> <p>U chorych, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniową dożylną terapię steroidami zaleca się stosowanie cyklosporyny jako alternatywy zamiast INF [jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna].</p> <p>U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie cyklosporyną zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą tiopuryn [jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba].</p>
AGA 2020		<p>U dorosłych chorych leczonych szpitalnie z ostrym rzutem WZJG o ciężkim nasileniu, opornym na dożylnie kortykosteroidy podawane przez 3-5 dni zaleca się stosowanie cyklosporyny [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów].</p>
ACG 2019		<p>U chorych z ostrym pogorszeniem rzutu WZJG o ciężkim przebiegu, u których nie powiodła się dożylna terapia kortykosteroidami w czasie 3-5 dni zaleca się leczenie ratunkowe cyklosporyną lub INF [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>Stosowanie cyklosporyny lub INF powinno opierać się na wcześniejszych doświadczeniach związanych ze stosowaniem tego preparatu, uprzednim niepowodzeniu immunomodulatora lub terapii inhibitorem TNF-α i stężeniu albuminy w surowicy krwi.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
BSG 2019		U chorych z ASUC o ciężkim nasileniu, z brakiem odpowiedzi na terapię glikokortykosteroidami po 3 dniach ich stosowania (wg odpowiedniego systemu punktacji) oraz brakiem niepowodzenia terapii tiopurynami zaleca się leczenie ratunkowe w formie dożylnie podawanej cyklosporyny [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, zgodność: 97,8%].
PTG 2023		U chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów zaleca się leczenie za pomocą m.in. ustekinumabu [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		U chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na terapię konwencjonalną zaleca się stosowanie UST w celu uzyskania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]. U chorych, którzy zareagowali na leczenie indukcyjne UST, zaleca się jego kontynuację w celu podtrzymania remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].
AGA 2020	Ustekinumab	W czynnej fazie choroby w celu wywołania remisji, opcją leczenia jest UST w monoterapii, który jest preferowany bardziej od tiopuryny w monoterapii [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]. U dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego otrzymujących leczenie w trybie ambulatoryjnym: <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się UST względem braku leczenia [silna rekomendacja wg GRADE, umiarkowana jakość dowodów]; • wcześniej przyjmujących INF, z uwzględnieniem tych chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie, w celu wywołania remisji zalecane jest stosowanie UST (jest to opcja preferowana niż stosowanie WED lub ADA) [rekomendacja warunkowa wg GRADE, niska jakość dowodów]; • zaleca się terapię skojarzoną UST z tiopurynami lub MTX (jest to opcja bardziej preferowana niż stosowanie monoterapii tiopuryny) [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. Wczesne rozpoczęcie terapii biologicznej z lub bez jednoczesnego stosowania terapii immunomodulującej jest sugerowane jako preferowane u dorosłych chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym w porównaniu do rozpoczęcia leczenia ze stopniową jego intensyfikacją po niepowodzeniu terapii kwasem 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].
PTG 2023	Ozanimod	U chorych z niewystarczającą odpowiedzią, brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na terapię konwencjonalne lub leki biologiczne zaleca się stosowanie ozanimodu [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
PTG 2023	Inhibitory JAK	Miejsce nowych selektywnych inhibitorów kinazy janusowej, takich jak upadacytynib i filgotynib, w algorytmie leczenia WZJG wydaje się być podobne do miejsca tofacytynibu [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].
PTG 2023	Leczenie chirurgiczne	<u>ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u> W przypadku braku odpowiedzi po 5 kolejnych dniach leczenia cyklosporyną lub INF zaleca się leczenie chirurgiczne. Zawsze należy rozważyć leczenie chirurgiczne u chorego z objawami toksycznego rozszerzenia okrężnicy, masywnym krwawieniem i/lub objawami wstrząsu [jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba].
ASCRS 2021		Należy zastosować podejście interdyscyplinarne m.in. wczesną konsultację chirurgiczną, w celu stworzenia planu optymalnego postępowania w terapii hospitalizowanych chorych, poddawanych eskalacji leczenia [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]. Chorzy z opornym na leczenie WZJG o ciężkim przebiegu, piorunującym zapaleniem jelita grubego, toksycznym rozdęciem okrężnicy lub jej perforacją powinni być leczeni za pomocą całkowitej kolektomii brzusznej zakończonej ileostomią [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]. U chorych leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów lub przeciwciałami monoklonalnymi należy rozważyć stopniowe podejście do zespolenia krętniczno-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]. Chorych z całkowicie usuniętą endoskopowo, widoczną dysplazją polipową lub niepolipową, należy poddać monitorowaniu endoskopowemu. Chorych z dysplazją niepodatną na resekcje endoskopową niewidoczną dysplazją w płaskiej błonie śluzowej otaczającej widoczną zmianę dysplastyczną lub z gruczolakorakiem jelita grubego należy poddać całkowitej proktokolektomii z lub bez zespolenia krętniczno-odbytniczego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]. U chorych z potwierdzoną niewidoczną dysplazją wieloogniskową stopnia niskiego lub jakąkolwiek inną niewidoczną dysplazją stopnia wysokiego, należy rozważyć całkowitą proktokolektomię [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]. Opcjami leczenia możliwymi u chorych poddawanych planowanemu leczeniu chirurgicznemu są całkowita proktokolektomia z zespoleniem krętniczno-odbytniczym, ileostomia końcowa lub ileostomia z kontrolą wypróżnień [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]. U wybranych chorych można rozważyć całkowitą kolektomię brzuszną z zespoleniem krętniczno-odbytniczym ze względny oszczędzeniem odbytnicy [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Rodzaje terapii po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego		
		<p>Ileostomię pętlową z odwróceniem kierunku można rozważyć jako terapię „ratunkową” przy pogorszeniu objawów, ostrym WZJG lub WZJG o ciężkim nasileniu, w celu uniknięcia potrzeby nagłej i całkowitej kolektomii brzusznej [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].</p> <p>Resekcja wyrostka robaczkowego może zminimalizować potrzebę przeprowadzenia proktokolektomii powiązanej z chorobą oporną na leczenie [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B].</p> <p>Wskazaniami do leczenia chirurgicznego u chorych z ostrym WZJG są: ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie.</p>
ACG 2019		<p>Wskazaniami do leczenia chirurgicznego u chorych z ostrym WZJG są: ostre rozdęcie dwunastnicy, perforacja okrężnicy, ciężki oporny krwotok i oporność na leczenie.</p>
BSG 2019		<p><u>ASUC - ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:</u></p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie ratunkowe INF lub cyklosporyną po 1 tyg. przyjmowania leku, pogarszający się stan lub występowanie powikłań (w tym toksyczny megakolon, krwotok o ciężkim nasileniu lub perforacja) wymagają wykonania subtotalnej kolektomii i ileostomii, z zachowaniem odbytnicy [silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 97,4%].</p> <p>U chorych z czynnymi objawami pomimo zastosowania optymalnej terapii zaleca się chirurgiczne usunięcie okrężnicy oraz odbytnicy. Rekonstrukcja woreczka ileoanalnego lub końcowa ileostomia mogące zapewnić dobrą jakość życia pozostają do decyzji chorego [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, zgodność: 94,4%].</p> <p>Operację odcinka jelita krętego należy wykonywać w specjalistycznych ośrodkach wykonujących zabiegi na dużą skalę [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości. zgodność 97,4%]</p>
NICE 2019		<p>Istnieje zwiększone prawdopodobieństwo potrzeby wykonania operacji w przypadku występowania: gorączki, częstości oddawania stolca >8 dni, częstoskurczu, widocznego rozszerzenia okrężnicy na zdjęciu RTG, niskiego poziomu albuminy oraz hemoglobiny, wysokiego stężenia płytek krwi, poziomu białka C-reaktywnego >45 mg/l (prawidłowe wartości u kobiet w ciąży mogą być inne)</p>

Siły rekomendacji oraz poziom dowodów przedstawiono w załączniku 8.1.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualnie w Polsce obowiązuje Program Lekowy B.55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*, w ramach którego finansowane są: wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, ozanimod, filgotynib, infliksymab oraz upadacytynib. Przy czym warto podkreślić, iż upadacytynib został objęty refundacją od 1 kwietnia 2024 roku.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia wedolizumabem, ustekinumabem, tofacytynibem, ozanimodem, filgotynibem lub upadacytynibem w ramach Programu Lekowego B.55. mogą zostać włączeni chorzy w wieku od 18. roku życia (natomiast w przypadku infliksymabu od 6 r.ż.), z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.):

- hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia, lub
- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną;
- z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie (w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną).

Dodatkowo, chorzy muszą spełnić łącznie następujące kryteria włączenia do programu:

- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
- zgoda chorego na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).

Warto zaznaczyć, że obecne zapisy Programu Lekowego B.55. nie wprowadzają zapisów determinujących liniowość stosowania poszczególnych leków w ramach programu.

Do programu kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem, wedolizumabem, tofacytynibem, ustekinumabem, filgotynibem, ozanimodem lub upadacytynibem, 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.

Dawkowanie wyżej wymienionych leków w terapii WZJG powinno być zgodne z dawkowaniem określonym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych* aktualnych na dzień wydania decyzji.

Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Chorzy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego. W programie lekowym w przypadku tofacytynibu i filgotynibu dopuszczona jest możliwość przedłużonego leczenia indukcyjnego, w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie indukcyjne.

Uzyskanie odpowiedzi na zastosowane leczenie definiuje się jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo (w przypadku chorych dorosłych) lub o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI (w przypadku chorych < 18 r.ż.).

Dopuszcza się zamianę infliksymabu albo wedolizumabu albo tofacytynibu albo ustekinumabu albo filgotynibu albo ozanimodu albo upadacytynibu w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych lub nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie. W momencie zmiany leczenia w ramach programu lekowego nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.

W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą chory był leczony w przeszłości nieskutecznie.

Zakończenie leczenia w ramach programu, powinno nastąpić w przypadku:

- 1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;
-

- 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;
- 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;
- 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.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

- **Częstość występowania WZJG stale wzrasta**

WZJG jest najczęściej występującą nieswoistą chorobą zapalną jelit, a częstość jej występowania w Europie stale wzrasta i wynosi obecnie od 2,4 do 505 na 100 000 osób [Lynch 2021, EMA EPAR 2023]. **Szacuje się, że w czasie 11 lat chorobowość WZJG w Polsce zwiększyła się ponad 3-krotnie** [BASIW 2022].

- **Ciężki charakter WZJG utrudnia chorym codzienne funkcjonowanie**

Złożony, przewlekły i nawracający charakter choroby istotnie ogranicza kontrolowanie objawów, utrudniając tym samym chorym codzienne funkcjonowanie. Chorzy narażeni są na rozwój współistniejących zaburzeń, do których należą m.in.:

- zapalenie stawów;
- choroby dermatologiczne (rumień guzowaty, aftowe zapalenie jamy ustnej i piodermia zgorzelinowa);
- zapalenie błony naczyniowej oka;
- zaburzenia czynności wątroby;
- stany bezpośrednio zagrażające życiu, m.in. toksyczne rozszerzenie okrężnicy, w konsekwencji, której może dojść do perforacji i zgonu [EMA EPAR 2023];
- choroby psychiczne, m.in. lęk oraz depresja, rozpoznawane u odpowiednio 21% i 15% chorych na aktywne WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [Dubinsky 2021].

Chorzy na WZJG znajdują się również w grupie ryzyka zachorowania na **raka jelita grubego (CRC)**. Ryzyko to znacznie wzrasta z czasem i wynosi 2% po 10 latach, 8% po 20 latach i 18% po 30 latach. Główne czynniki ryzyka wystąpienia raka jelita grubego w przebiegu WZJG obejmują wiek w momencie rozpoznania WZJG, rozległość i czas trwania choroby, a także występowanie CRC w rodzinie i jednoczesne rozpoznanie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [EMA EPAR 2023].

- **Mimo postępów w leczeniu farmakologicznym WZJG, choroba ta wciąż stanowi duże wyzwanie terapeutyczne i istnieje duża, niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca jego leczenia**

W terapii WZJG stosuje się obecnie leki zawierające kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA), kortykosteroidy, leki immunomodulujące, takie jak AZA i 6-MP, leki biologiczne oraz inhibitory JAK. **Znaczna część chorych z czynną postacią WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkiego może wykazywać niewystarczającą odpowiedź na leki takie jak 5-ASA lub kortykosteroidy. Chorzy mogą również nie być w stanie utrzymać odpowiedzi klinicznej na 5-ASA lub AZA, a także przerwać leczenie kortykosteroidami bez nawrotu aktywności choroby. Wielu z tych chorych wymaga wdrożenia leczenia kolejną linią terapii, która może obejmować stosowanie leków biologicznych lub leczenie chirurgiczne z kolektomią [EMA EPAR 2023].**

Celem terapeutycznym w leczeniu WZJG jest natomiast indukcja i utrzymanie remisji, w tym remisji bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz remisji bez zaostrzenia lub nawrotu choroby. Według ACG i PTG, ich osiągnięcie stwierdzić można na podstawie obecności objawów choroby, wyników endoskopowych (w tym remisji endoskopowej) lub przebiegu choroby bez ciągłego stosowania kortykosteroidów [PTG 2023, ACG 2019]. Warto również zaznaczyć, że w najnowszych wytycznych zagranicznych podkreślono także nadrzędny cel leczenia WZJG jakim jest utrzymanie wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem oraz ograniczenie niepełnosprawności wynikającej z choroby [ECCO 2022, Raine 2022]. Oznacza to konieczność złagodzenia objawów zgłaszanych przez chorych a także osiągnięcia wygojenia błony śluzowej, w tym braku kruchości błony śluzowej [ACG 2019, Raine 2022]. Preferowanym celem leczenia jest także osiągnięcie zarówno remisji objawowej, jak i wygojenia błony śluzowej potwierdzonej endoskopowo [ACG 2019].

- **Wielu chorych z WZJG doświadcza pierwotnego braku odpowiedzi lub utraty odpowiedzi na obecne terapie biologiczne**

Terapie biologiczne, które stały się integralną częścią standardowego postępowania medycznego, przyczyniły się do znacznej poprawy opieki nad chorymi z WZJG. Nie u wszystkich chorych stosowane terapie biologiczne są jednak skuteczne. **Szacuje się, że około 40-50% chorych przyjmujących leki biologicznie, nie uzyska pierwotnej odpowiedzi na leczenie w pierwszym roku terapii** [EMA EPAR 2023]. Innym istotnym czynnikiem wpływającym na niezaspokojoną potrzebę medyczną jest fakt, że **u około 30% do 50% chorych, którzy pierwotnie reagują na terapię lekami biologicznymi, występuje wtórny brak odpowiedzi na leczenie** [EMA 2021]. Według SLR z 2020 roku, remisję kliniczną osiągnęło do 42,4% chorych (bez wcześniejszego niepowodzenia terapii lekiem biologicznym) leczonych ustekinumabem. U chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego, wskaźnik remisji klinicznej u chorych leczonych ustekinumabem nie był większy niż 29,4% [Welty 2020]. Dane te są potwierdzone także wynikami pochodzącymi z badań rzeczywistej praktyki klinicznej, które wykazały, że wskaźniki remisji klinicznej dla obecnie dostępnych terapii WZJG wynoszą mniej niż 50% [Bokemeyer 2022, Alipour 2021].

W przypadku pierwotnego braku odpowiedzi lub utraty odpowiedzi na obecne terapie biologiczne chorzy narażeni są na wystąpienie zdarzeń niepożądanych bez osiągnięcia trwałych korzyści klinicznych [EMA 2021]. **W związku z powyższym, wielu chorych wymaga również zwiększenia częstości podawania leku i/lub zwiększenia wielkości dawki podtrzymującej** [Danese 2019, Gemayel 2019]. Modyfikacja dawkowania, może jednak skutkować nieoczekiwanym wzrostem kosztów leczenia oraz ograniczać opłacalność terapii biologicznych [Ehrenberg 2020, Sah 2022]. Przyczynia się również do zmniejszenia komfortu chorego w trakcie przyjmowania leku.

Warto zauważyć, że niepowodzenie pierwszej terapii biologicznej zwykle prowadzi do słabszej odpowiedzi niż leczenie stosowane w drugiej linii [Reves 2021]. Pomimo tego, że leki biologiczne umożliwiają kontynuowanie leczenia chorym z opornością na steroidy i leki immunosupresyjne, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba refundacji nowych technologii lekowych. Wielu chorych rozpoczyna terapię w młodym wieku, a leczenie często jest długotrwałe, co generuje silną potrzebę dostępu do szerokiego zakresu skutecznych terapii [Elhag 2022, Panaccione 2023].

- **Chorzy z WZJG doświadczają poważnych objawów nawet przy leczeniu innowacyjnymi, obecnie dostępnymi terapiami**

Pomimo dostępności zaawansowanych metod leczenia WZJG, wciąż istnieje duża niezaspokojona potrzeba w zakresie łagodzenia niektórych objawów choroby. Zgodnie z danymi z badań obserwacyjnych, **u wielu chorych pomimo stosowania zaawansowanych terapii nie osiąga się wystarczającej kontroli choroby, w tym kontroli stanu zapalnego i redukcji objawów klinicznych**. W badaniu GAPPS, spośród 35% chorych otrzymujących zaawansowane terapie (inhibitory TNF, inhibitory JAK, inhibitory integralny czy inhibitory cytokin), prawie 50% osób nadal doświadczało nasilonego naglącego parcia na stolec, bólu brzucha i biegunki [Rubin 2021]. Podobnie w amerykańskim badaniu *CONFIDE*, wykazano, że charakter i częstość objawów pozostają w dużym stopniu niezmiennie w podgrupie chorych otrzymujących zaawansowane terapie. W badaniu tym, raportowano, że ponad 60% chorych, mimo zastosowanego leczenia, nadal doświadczało biegunek, ponad 45% chorych zgłaszało nasilenie naglącego parcia na stolec oraz około 40% chorych zwiększoną częstość wypróżnień [Travis 2023].

Jednym z utrzymujących się objawów choroby (nawet w przypadku osiągnięcia remisji klinicznej i wygojenia błony śluzowej potwierdzonej endoskopowo), pomimo stosowania leków biologicznych jest również **zapalenie błony śluzowej potwierdzone histologicznie**. W licznych badaniach wykazano, że utrzymujące się zapalenie błony śluzowej jest związane z wyższym odsetkiem nawrotów choroby [Christensen 2017; Zenlea 2016; Lobaton 2018; Yoon 2020]. Wskazuje to na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w zakresie utrzymującego się makroskopowego i mikroskopowego zapalenia błony śluzowej, które ma niewątpliwie wpływ na wyniki kliniczne chorych i osiągnięcie przez nich zamierzonych celów terapeutycznych.

- **Mimo braku odczuwania objawów WZJG, chorzy nadal doświadczają trwających stanów zapalnych w organizmie i nawrotów choroby**

Jeszcze do niedawna, głównym celem terapii WZJG była kontrola objawów choroby takich jak krwawienie z odbytu oraz zwiększona częstość wypróżnień [Boal Carvalho 2017]. Mimo, iż kontrola objawów choroby odgrywa wciąż ważną rolę w całym procesie terapeutycznym, nie zapobiega jednak, ani nie minimalizuje trwających stanów zapalnych.

Jednym z powodów nawrotów choroby jest utrzymujące się zapalenie błony śluzowej jelit potwierdzone histologicznie. Potwierdza to przeprowadzona w 2020 roku metaanaliza badań, w wyniku której raportowano, że chorzy z WZJG będący w remisji endoskopowej, którzy

osiągnęli remisję histologiczną mieli o aż 63% niższe ryzyko nawrotu choroby, w porównaniu z chorymi z utrzymującym się zapaleniem błony śluzowej aktywnym histologicznie. Z kolei analiza post-hoc badań, w których zastosowano skalę Geboesa, wykazała, że chorzy z oceną w tej skali <3,1 wykazywali o 70% niższe ryzyko nawrotu w porównaniu z chorymi z oceną >3,1 [Yoon 2020].

Według obserwacyjnego badania przeprowadzonego w USA, u 45% chorych ze stwierdzoną remisją kliniczną (według wskaźnika SCCAI) w dalszym ciągu wykazano obecność zapalenia błony śluzowej potwierdzonego endoskopowo [Rosenberg 2013].

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 3.

Wygojenie błony śluzowej potwierdzone endoskopowo u chorych z WZJG uznanych za będących w remisji klinicznej



Źródło: opracowanie własne na podstawie Rosenberg 2013

- **Chorzy na WZJG nie są zadowoleni z aktualnie dostępnych metod leczenia**

Obecnie, istnieje wysoki poziom niezadowolenia z dostępnych metod leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej wykazały niezadowolenie zarówno wśród chorych na WZJG, jak i ich lekarzy w odniesieniu do leczenia choroby oraz dalszych planów terapeutycznych. W ogólnosięciowym badaniu przeprowadzonym przez *UC Narrative Global Survey*, 42% chorych z WZJG zgłosiło niezadowolenie z obecnego leczenia.

Warto również zaznaczyć, że około 76% chorych raportowało potrzebę większego dostępu do leków biologicznych [Dubinsky 2021].

- **Profil bezpieczeństwa aktualnie dostępnych terapii**

Chociaż większość aktualnych metod leczenia WZJG jest dobrze tolerowana i ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, niektórych terapii nie zaleca się stosować w określonych podgrupach chorych.

Istotny jest również fakt, że zgodnie z wydanymi przez EMA w 2023 roku wytycznymi, inhibitory JAK (w tym TOFA, UPA, FIL) stosowane w leczeniu chorób zapalnych, **zwiększają ryzyko poważnych zaburzeń sercowo-naczyniowych, nowotworu, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich zakażeń i zgonu bez konkretnej przyczyny w porównaniu z lekami należącymi do klasy inhibitorów TNF-alfa**. W związku z powyższym, inhibitory JAK należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne alternatywne metody leczenia u chorych:

- w wieku ≥ 65 r.ż.;
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu obecnie lub palenie tytoniu długotrwanie w przeszłości);
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy obecnie lub w wywiadzie) [EMA 2023, ChPL Xeljanz, ChPL Rinvoq, ChPL Jyseleca].

Inhibitory JAK należy również stosować ostrożnie u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepów w płucach i żyłach głębokich (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) z wyjątkiem wymienionych powyżej. Ponadto należy, w miarę możliwości, zmniejszyć dawki w grupach chorych, u których istnieje ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, nowotworu lub poważnych zaburzeń sercowo naczyniowych [EMA 2023].

Dodatkowo leczenie TOFA związane jest ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny i dlatego nie zaleca się rozpoczynania leczenia TOFA u chorych dorosłych, u których poziom hemoglobiny jest mniejszy niż 9 g/dl. Dodatkowo, leczenie TOFA wiąże się z ograniczeniami w populacji chorych z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. W zależności od nasilenia choroby ww. grupach chorych konieczne może być zmniejszenie dawki TOFA. Tofacytynibu nie należy jednak stosować u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [ChPL Xeljanz].

Ponadto, dane ankietowe wykazały, że profil bezpieczeństwa obecnie dostępnych leków, budzi obawy chorych przed rozpoczęciem terapii WZJG. W badaniu GAPPS, które zostało przeprowadzone wśród chorych na WZJG i lekarzy, 31% chorych zgłosiło, że zrezygnowało z przyjmowania zalecanego leku z powodu obaw dotyczących zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, u 37% chorych raportowano duże obawy związane ze zdarzeniami niepożądanymi obecnie dostępnych terapii, a dla 35% chorych długoterminowe bezpieczeństwo leczenia stanowiło priorytet, nawet gdy lek był mniej skuteczny [Rubin 2021].

Podsumowanie:

Pomimo znacznego postępu w leczeniu WZJG, nadal istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca metod leczenia wykorzystujących nowe mechanizmy działania [EMA 2021]. Obecnie w Polsce, leczenie WZJG definiowane jest zapisami Programu Lekowego B.55., w ramach którego finansowanych jest siedem różnych terapii biologicznych. Program Lekowy nie uwzględnia jednak niektórych terapii biologicznych, w tym leków o innowacyjnym mechanizmie działania. Dostęp do nowych, innowacyjnych terapii biologicznych, oddziałujących na różne szlaki zapalne, może w znaczny sposób przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia i stwarzać szansę na poprawę jakości życia chorym, z dotychczasowym brakiem odpowiedzi na leczenie.

Jednym z nowych leków biologicznych o innowacyjnym mechanizmie działania jest analizowany w ramach niniejszego raportu mirikizumab. Lek ten, jest obecnie jedynym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23, zarejestrowanym w leczeniu WZJG. Skuteczność mirikizumabu w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych *LUCENT-1* oraz *LUCENT-2*. Zarówno w fazie leczenia indukcyjnego, jak i podtrzymującego mirikizumab wykazał skuteczność w zakresie większości analizowanych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych (takich jak remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, poprawa endoskopowa czy odpowiedź histologiczna). Wykazano również, że mirikizumab jest lekiem bezpiecznym, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie jest istotnie statystycznie większa niż w grupie chorych otrzymujących placebo [EMA EPAR 2023].

Wytyczne kliniczne zalecają najlepszą dostępną praktykę w momencie ich opracowywania. Dlatego wytyczne te muszą być stale weryfikowane i aktualizowane w świetle pojawiających się nowych metod i podejść do leczenia. Z uwagi na brak rejestracji mirikizumabu w momencie opracowywania wytycznych klinicznych, nie został on jeszcze uwzględniony w najnowszych

zaleceniach dotyczących leczenia WZJG. W badaniach klinicznych, raportowano jednak, że mirikizumab wykazuje skuteczność m.in. w redukcji stanu zapalnego okrężnicy, którą odzwierciedlała poprawa wyników histologicznych i endoskopowych. Osiągnięcie przez chorych endoskopowo-histologicznych punktów końcowych w fazie indukcji było również związane z utrzymaniem odpowiedzi oraz poprawą jakości życia w czasie leczenia podtrzymującego. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie mirikizumabu, może przyczynić się do poprawy obecnych strategii leczenia WZJG [LUCENT-1, LUCENT-2 (Magro 2023)].

Podsumowując, istnieje duża, niezaspokojona potrzeba medyczna dotycząca leczenia WZJG. Z uwagi na wtórny brak odpowiedzi na leczenie, powikłania choroby, które w krótkim czasie potrafią eskalować do rangi śmiertelnych, a także zróżnicowany obraz kliniczny WZJG, występuje konieczność do rozszerzania chorym dostępu do nowych, innowacyjnych terapii biologicznych. Mimo dostępu do substancji o różnych mechanizmach działania, wskaźniki remisji w badaniach klinicznych nadal pozostają ograniczone. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Omvo[®] (mirikizumab) może stanowić preferowaną opcję terapeutyczną u chorych na WZJG. Świadczy to o dużym terapeutycznym potencjale leku w analizowanym wskazaniu.

4. Interwencja – mirikizumab

Produkt leczniczy Omvo[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 26.05.2023 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V.

Omvo[®] dostępny jest w trzech postaciach i dawkach:

- w dawce 300 mg w postaci jałowego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
- w dawce 100 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce;
- w dawce 100 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Koncentrat jest przezroczystym i bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem o pH około 5,5 i osmolarności około 300 mOsm/l.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego Omvo[®]

Kod ATC³	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC24.
Działanie leku	<p>Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23.</p> <p>IL-23, cytokina regulatorowa, wpływa na różnicowanie, ekspansję i przeżycie subpopulacji limfocytów T (np. limfocytów Th17 i Tc17) oraz subpopulacji komórek uczestniczących w mechanizmie odporności wrodzonej, stanowiących źródła cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, które przyczyniają się do rozwoju choroby zapalnej. U ludzi wykazano, że selektywne blokowanie IL-23 normalizuje wytwarzanie tych cytokin.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Biomarkery stanu zapalnego oznaczano w badaniach fazy 3 dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Mirikizumab podawany dożylnie co 4 tygodnie w ramach dawkowania indukcyjnego znacząco zmniejszył stężenie kalprotektyny w kale i białka C-reaktywnego w okresie od oceny początkowej do tygodnia 12. Ponadto mirikizumab podawany podskórnie co 4 tygodnie w ramach dawkowania podtrzymującego pozwalał utrzymać znacząco zmniejszone stężenie kalprotektyny w kale i białka C-reaktywnego przez okres 40 tygodni.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Omvo [®] jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź

³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Produkt leczniczy Omvo[®] 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie w dawce indukcyjnej.</p> <p>Produkt leczniczy Omvo[®] 100 mg roztwór do wstrzykiwań należy stosować wyłącznie jako podawane podskórnym dawki podtrzymujące.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecany schemat dawkowania mirikizumabu składa się z 2 części:</p> <p><u>Dawka indukcyjna</u></p> <p>Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylną trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego.</p> <p>Chorzy powinni być oceniani po 12-tygodniowym dawkowaniu indukcyjnym, a w przypadku wystąpienia dostatecznej odpowiedzi na leczenie należy przejść do dawkowania podtrzymującego.</p> <p><u>Przedłużone leczenie indukcyjne</u></p> <p>U chorych, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, można kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylną w tygodniach 12., 16. i 20. (przedłużone leczenie indukcyjne).</p> <p>Jeśli dodatkowe leczenie dożylną przyniesie korzyści terapeutyczne, chorzy mogą rozpocząć podskórne leczenie podtrzymujące mirikizumabem (200 mg) co 4 tygodnie, od tygodnia 24. Mirikizumab należy odstawić u chorych, u których nie odnotowano korzyści terapeutycznych z przedłużonego leczenia indukcyjnego do tygodnia 24.</p> <p><u>Ponowna indukcja</u></p> <p>Chorzy, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożylną co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki (ponowna indukcja). Jeśli ta dodatkowa terapia dożylną przyniesie korzyści kliniczne, chorzy mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania ponownej indukcji.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach Programu Lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Omvo[®] przeznaczony jest do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>W przypadku pominięcia dawki należy poinstruować chorego, aby wykonał wstrzyknięcie tak szybko, jak to możliwe. Następnie należy wznowić dawkowanie co 4 tygodnie.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia mirikizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich szczepień profilaktycznych zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. U chorych leczonych mirikizumabem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane (zabite) drobnoustroje.</p> <p>W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a ciężkie reakcje występowały niezbyt często. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości,</p>

	<p>w tym anafilaksji, należy natychmiast przerwać podawanie mirikizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>Produkt leczniczy Omvo[®] nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Produkt leczniczy Omvo[®] zawiera 60 mg sodu w dawce 300 mg, co odpowiada 3% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Omvo[®] oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, że produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p><u>Ocena pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia chorych należy zbadać pod kątem zakażenia gruźlicą. Chorych otrzymujących mirikizumab należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. U chorych z gruźlicą utajoną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu.</p> <p><u>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</u></p> <p>U chorych otrzymujących mirikizumab w badaniu klinicznym odnotowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby. Należy oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc podczas indukcji (w tym wydłużony okres indukcji, jeśli dotyczy). Następnie należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny (co 1-4 miesiące) zgodnie ze standardową praktyką postępowania z chorymi i stosownie do wskazań klinicznych. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie mirikizumabu do czasu wykluczenia tego rozpoznania.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (J06)*, ból głowy (R51)*, wysypka (R21)* oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80)*.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Brak finansowania.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Omvo[®]

*Klasyfikacja ICD-10

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mirikizumabu

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁴ wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;

⁴ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- HAS⁵ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 1 rekomendację finansową (NICE 2023) dla produktu leczniczego Omvo[®]. Spowodowane jest to niedawną rejestracją leku w Europie, która nastąpiła w dniu 26.05.2023 r. Na stronie AWMSG zidentyfikowano informację o niewydawaniu rekomendacji ze względu na fakt, że proces oceny został już przeprowadzony przez NICE.

Dokument wydany przez NICE jest rekomendacją pozytywną warunkową. NICE rekomenduje finansowanie mirikizumabu we wskazaniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego pod warunkiem m.in. utraty odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF- α lub nietolerancji takiego leczenia.

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.1.19.2023.8.KO z dnia 14 czerwca 2024 r., opis rekomendacji zaktualizowano o dokumenty *G-BA 2024*, *CADTH 2023* oraz *PBAC 2023*.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją *PBAC 2023*, efektywność kosztowa leczenia MIRI może być akceptowalna w porównaniu z innymi alternatywnymi terapiami, a skuteczność leku jest zbliżona w porównaniu z komparatorami (ADA, OZA, UPA, UST, INF, GOL, TOF). W dokumencie *CADTH 2023*, wydano rekomendację pozytywną warunkową i zawarto

⁵ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

informację o konieczności spełniania wskazanych warunków, tj. konieczności osiągnięcia przez chorego odpowiedzi klinicznej po 24 tyg. leczenia w celu możliwości kontynuowania terapii, spełnienia kryterium stosowania MIRI w monoterapii i możliwości przepisywania leku jedynie przez lekarza doświadczonego w leczeniu WZJG.

Z kolei w dokumencie *G-BA 2024*, nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej z leczenia MIRI ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z odpowiednimi komparatorami.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania mirikizumabu w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Mirikizumab	G-BA 2024	Brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej	Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne.	Zgodnie z opinią G-BA, obecnie brak jest badań bezpośrednio porównujących MIRI z odpowiednimi komparatorami. Dostępne są jedynie wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących MIRI z PLC (<i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>), które nie umożliwiają oceny dodatkowej korzyści ze stosowania MIRI.
	CADTH 2023	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne, biologiczne lub inhibitorami kinaz janusowych.	CADTH w warunkowo pozytywnej rekomendacji MIRI w populacji dorosłych chorych na aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego odniósł się do faktu, że kryteria do refundacji MIRI powinny opierać się na stosowanych dotychczas kryteriach refundacyjnych innych leków finansowanych w WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (tj. leków biologicznych) w ramach publicznych programów lekowych. Chory musi osiągnąć odpowiedź kliniczną po 24 tyg. leczenia, aby kontynuować leczenie w ramach terapii podtrzymującej, a ocena dotycząca zasadności kontynuacji leczenia, po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie, powinna być przeprowadzana co rok. MIRI nie powinien być refundowany w skojarzeniu z lekami biologicznymi lub inhibitorami JAK w leczeniu WZJG oraz powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu WZJG. Wskazano, że cena nie powinna przekraczać ceny najtańszego leku biologicznego. Rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki badań klinicznych <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> , w których wykazano skuteczność MIRI w czasie 52 tyg. leczenia.
	NICE 2023	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie	Mirikizumab jest rekomendowany jako jedna z opcji leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych tylko wtedy, gdy:

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>jelita grubego o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja</p>	<ul style="list-style-type: none"> • terapia inhibitorem TNF-α okazała się nieskuteczna (tj. wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie); • wystąpiła nietolerancja na leczenie inhibitorem TNF-α lub zastosowanie takiego leczenia jest u danego chorego nieodpowiednie; • podmiot odpowiedzialny zapewni dostarczenie leku zgodnie z umową handlową. <p>Badania kliniczne wykazały przewagę mirikizumabu nad placebo w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Dowody z porównań pośrednich wskazują na podobną skuteczność mirikizumabu względem wedolizumabu oraz ustekinumabu. Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących mirikizumab z wedolizumabem lub ustekinumabem.</p>
	PBAC 2023	Pozytywna	<p>Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne.</p>	<p>W pozytywnej rekomendacji dla finansowania mirikizumabu w leczeniu WZJG PBAC wskazał, że wprowadzenie MIRI do praktyki klinicznej nie zmieni schematu leczenia, ale zapewni chorym dodatkową opcję terapeutyczną. Pozytywną ocenę efektywności kosztowej uzależniono od obniżenia ceny.</p>

5. Komparatory

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

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

Według wytycznych klinicznych wydanych przez instytucje zagraniczne oraz polską⁶ organizację, chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, które definiowane jest jako uzyskanie niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji stosowanego leczenia, powinni mieć możliwość wyboru opcji terapeutycznej spośród:

- terapii z udziałem leków biologicznych takich jak inhibitory TNF- α (infliksymab, adalimumab, golimumab), ustekinumab oraz wedolizumab;
- inhibitorów JAK (tofacytynib, upadacytynib, filgotynib);
- terapii ozanimodem.

Powyższe metody terapeutyczne zalecane są w celu indukcji remisji choroby. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie, kolejnym etapem jest faza leczenia podtrzymującego. Należy zaznaczyć, że w momencie wydania wytycznych mirikizumab nie był jeszcze

⁶ W polskich oraz zagranicznych wytycznych nie ujęto zaleceń dotyczących stosowania mirikizumabu. Należy jednak podkreślić, że w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.

zarejestrowany w leczeniu WZJG, dlatego nie został uwzględniony w rekomendacjach dotyczących leczenia.

Obecnie w Polsce obowiązują zapisy Programu Lekowego B.55, który określa standardy praktyki klinicznej dla chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (kod ICD-10 K51). W ramach tego programu finansowane są następujące leki: wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, ozanimod, filgotynib, infliksymab oraz upadacytynib. Warto jednak zaznaczyć, że upadacytynib został objęty refundacją od 1 kwietnia 2024 roku, zatem formalnie jest komparatorem, jednak jego faktyczny udział w praktyce klinicznej jest jeszcze ograniczony.

Do leczenia w ramach Programu Lekowego B.55, kwalifikują się dzieci w wieku od 6 lat w przypadku leczenia infliksymabem oraz chorzy dorośli (≥ 18 r.ż.) w przypadku leczenia wedolizumabem, ustekinumabem, tofacytynibem, ozanimodem, filgotynibem i upadacytynibem. Warunkiem kwalifikacji do leczenia jest rozpoznanie ciężkiej lub umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz brak wystarczającej odpowiedzi, utrata odpowiedzi lub występowanie nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania kortykosteroidów, 6-merkaptopuryny lub azatiopryny.

Populację docelową odzwierciedla grupa dorosłych chorych spełniających kryteria włączenia do obowiązującego Programu Lekowego B.55.

Uwzględniając zapisy programu oraz najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia WZJG w analizach stanowiących załącznik o objęciu mirikizumabu w leczeniu WZJG dokonano porównania ze wszystkimi substancjami finansowanymi w ramach Programu Lekowego B.55, tj.:

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

Niemniej **za komparatory główne dla mirikizumabu należy uznać wedolizumab i ustekinumab, na co uzasadnienie przedstawiono poniżej.**

Przy rozważaniu na temat wyboru komparatora **należy mieć na szczególnym względzie fakt, że ze względu na złożony, przewlekły i nawracający charakter WZJG** coraz częściej **zwraca się uwagę na indywidualizację leczenia, zgodnie z preferencjami danego chorego** [PTG 2023, ECCO 2022a, MedExpress 2022]. Według ekspertów klinicznych, lekarze podejmujący decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia chorób zapalnych jelit, powinni mieć **możliwość wyboru spośród leków o różnym mechanizmie działania jak i różnych postaciach podania**. Zapewnienie chorym dostępu do innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania jest niezwykle ważne z uwagi na osiąganie remisji i utrzymanie tego stanu przez jak najdłuższy czas. Warto zaznaczyć, że heterogeniczny charakter choroby (związany z różnymi poziomami dysregulacji odpowiedzi komórek Th u poszczególnych chorych) wymusza konieczność poszerzenia dostępu do zasobu innowacyjnych terapii [Le Berre 2023]. Możliwość wyboru terapii spośród leków o różnym mechanizmie działania jest zatem istotna w przypadku braku odpowiedzi chorego na stosowane leczenie. Dostępność do leków o różnych drogach podawania pozwala z kolei na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego. Tym samym oprócz cech związanych ze skutecznością terapii w wyborze opcji terapeutycznej dla konkretnego chorego lekarz może kierować się także innymi cechami leku. Dla części chorych istotna może być droga i częstość podania leku – wielu chorych może preferować rzadsze podanie leku w formie iniekcji, natomiast dla niektórych chorych lepszym wyborem będzie postać doustna.

Mirikizumab, zgodnie z charakterystyką Produktu Leczniczego Omvo[®] stosowany jest w postaci dożylniej w ramach indukcji remisji oraz w postaci podskórnej w ramach leczenia podtrzymującego. Warto przy tym zaznaczyć, że podskórna forma podania leku jest dla chorego wygodniejsza oraz mniej inwazyjna. Chory czy opiekun, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie technik wstrzyknięć, może samodzielnie podawać lek w domu. Takie rozwiązanie niesie za sobą szereg korzyści, zarówno dla samego chorego, jak i dla systemu opieki zdrowotnej. Chorzy zyskują większą autonomię, a także są mniej obciążeni koniecznością cyklicznych wizyt w placówkach opieki zdrowotnej. Możliwość podskórnego podawania leku niewątpliwie poprawia również jakość życia chorych, którzy w celu podtrzymania remisji nie muszą spędzać całego dnia w szpitalu. Dodatkowo, ograniczenie wizyt w szpitalu przyczynia się również do redukcji zakażeń nabywanych przez chorych. Ważną korzyścią jest także skrócenie czasu podawania leku, a także minimalizacja ryzyka powikłań związanych z dożylną formą podania leku [ChPL Omvo[®], MedExpress 2021, Świat Lekarza 2021].

Zgodnie z opinią PTG, leczenie podskórne może być zaletą w czasie leczenia podtrzymującego, a leki biologiczne podawane podskórnie mogą mieć przewagę nad postaciami podawanymi dożylnie [SPTG 2020, Rynek Zdrowia 2021].

Spośród leków obecnie objętych refundacją w programie B.55 jedynie wedolizumab i ustekinumab charakteryzują się podobną formą podania jak mirikizumab – tj. indukcja terapii w formie dożylnej i leczenie podtrzymujące w formie podskórnej.

Dodatkowo, według statystyk NFZ, w II połowie 2022 roku, wedolizumab oraz ustekinumab w ramach Programu Lekowego B.55., przyjmowało prawie 60% chorych [NFZ 2024]. Szerokie wykorzystanie wedolizumabu oraz ustekinumabu w populacji chorych z WZJG potwierdza również dokument *NICE 2023*. Zgodnie z rekomendacją NICE wedolizumab oraz ustekinumab są najczęściej stosowanymi terapiami w populacji chorych na WZJG, u których terapia inhibitorem TNF- α okazała się nieskuteczna lub wystąpiła nietolerancja na takie leczenie [NICE 2023].

Fakt, że wedolizumab i ustekinumab są często stosowanymi lekami w terapii WZJG, znajduje potwierdzenie także w danych z europejskich badań retrospektywnych. Według badania *Huynh 2022*, przeprowadzonego w populacji chorych z aktywnym WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (przyjmujących jeden z następujących leków: ADA, INF, WED, GOL lub TOFA), najczęściej stosowanym lekiem w ramach terapii 2. linii był WED, a jego udziały oscylowały w granicach 46% [Huynh 2022]. Należy przy tym zauważyć, że FIL oraz OZA dostępne są w formie kapsułek / tabletek, a więc ich zastosowanie ogranicza się do chorych, w przypadku których preferowane jest doustne codzienne podanie leku [ChPL Zeposia[®], Jyseleca[®]].

Należy także podkreślić, że INF jest lekiem, który w leczeniu WZJG jest stosowany w Polsce głównie w ramach terapii 1. linii. Dane te są zgodne z wynikami z europejskiego badania kohortowego, w którym udziały INF jako terapii 1. linii oszacowano na poziomie około 90% [Zhao 2022].

W analizach stanowiących załącznik do wniosku o objęcie produktu leczniczego Omvo[®] refundacją w ramach programu B.55 dokonano porównania ze wszystkimi substancjami objętymi refundacją w ramach tego programu. Niemniej, podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki w tym wskazaniu za główne komparatory dla mirikizumabu (stosowanego zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Omvo[®] dożylnie w ramach indukcji remisji oraz podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego) należy uznać **wedolizumab i ustekinumab**. Potwierdza to fakt, że jedynie

wedolizumab i ustekinumab mogą być podawane zarówno w postaci dożyłnej, jak i podskórnej, w związku z czym analizowana interwencja w pierwszej kolejności powinna być porównywana z komparatorami charakteryzującymi się tą samą drogą podania. Dodatkowo, leki te mają największy udział w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w ramach Programu Lekowego B.55, a także zgodnie z rekomendacją NICE są najczęściej stosowanymi terapiami w populacji chorych na WZJG, u których terapia inhibitorem TNF- α okazała się nieskuteczna lub wystąpiła nietolerancja na takie leczenie.

5.1. Opis komparatorów

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

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

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

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

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

Produkt leczniczy Stelara® dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiołka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu. Stężenie roztworu stanowi 5 mg/ml. Produkt leczniczy Stelara® dostępny jest również w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce zawierającej 90 mg ustekinumabu.

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

- 0,23 mg: jasnoszara, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.23 mg” na
-

korpusie. Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,23 mg ozanimodu;

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

Produkt leczniczy Jyseleca® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg. Tabletki powlekane mają kształt kapsułki o wymiarach 17 × 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie. Każda tabletkę powlekana zawiera maleinian filgotynibu odpowiadający 200 mg filgotynibu.

Produkt leczniczy Rinvoq® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach:

- 15 mg: fioletowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie. Każda tabletkę o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacytynib półwodny w ilości odpowiadającej 15 mg upadacytynibu;
- 30 mg: czerwone, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a30” po jednej stronie. Każda tabletkę o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacytynib półwodny w ilości odpowiadającej 30 mg upadacytynibu;
- 45 mg: żółte do cętkowanych żółtych, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a45” po jednej stronie. Każda tabletkę o przedłużonym uwalnianiu zawiera upadacytynib półwodny w ilości odpowiadającej 45 mg upadacytynibu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 9.
Charakterystyka komparatorów

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

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

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

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.	konwencjonalnego lub biologicznego.	podtrzymującym ⁷ dawka powinna stanowić 5mg dwa razy na dobę. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie tofacytynibem, można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i (lub) zaprzestać ich podawania. <u>Sposób podania</u> Tofacytynib należy podawać drogą doustną niezależnie od posiłku. W sytuacji trudności z połykaniem, tabletki można rozkruszyć i podawać z wodą.	grubego (WZJG) (ICD-10 K51). <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny
Ustekinumab [ChPL Stelara®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne (inhibitory interleukin) Kod ATC: L04AC05	Data rejestracji: 16.01.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV	Ustekinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, wiążące się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Dzięki wiązaniu się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać	Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany m.in.: do leczenia czynnego WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkiego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, nastąpiła	<u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u> Terapię ustekinumabem należy rozpoczynać od podania pojedynczej dożylniej dawki dostosowanej do masy ciała chorego.	Ustekinumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita

⁷ U chorych, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego chorego, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych. Chorzy, u których stwierdzono zmniejszenie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę, mogą odnieść korzyści ze zwiększenia dawki produktu do 10 mg dwa razy na dobę.

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		działanie kliniczne w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Mechanizm ten polega na przerwaniu szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tej choroby. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, m.in. białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co również obserwowano w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 92.	utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, a także w sytuacji występowania przeciwwskazań do zastosowania tych terapii.	<p>Roztwór do infuzji przygotowuje się stosując odpowiednią liczbę fiolek w zależności od masy ciała chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> masa ciała ≤55 kg: zalecana dawka to 260 mg, czyli 2 fiołki; masa ciała >55 kg do ≤85 kg: zalecana dawka to 390 mg, czyli 3 fiołki; masa ciała >85 kg: zalecana dawka to 520 mg, czyli 4 fiołki. <p>Pierwszą dawkę drogą podskórną należy podać w 8 tygodniu po zastosowaniu dawki dożylnnej.</p> <p><u>Sposób podania</u></p> <p>Produkt leczniczy Stelara® 130 mg należy stosować wyłącznie drogą podania dożylnego. Zalecane jest podawanie go przez co najmniej 1 godzinę.</p> <p>Produkt leczniczy Stelara® 45 oraz 90 mg przeznaczony jest wyłącznie do podawania podskórnego.</p>	grubego (WZJG) (ICD-10 K51) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny
Ozanimod [ChPL Zeposia®]	Data rejestracji: 20.05.2020 r.	Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (S1P), który	Produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych	<u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u>	Ozanimod w analizowanym wskazaniu jest

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA38</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG</p>	<p>z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 S1P. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego i do jelita.</p> <p>Wywołane przez ozanimod zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów, z większą redukcją liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, przyczyniające się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.</p>	<p>chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.</p>	<p>Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę.</p> <p>Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano poniżej. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobową to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.</p> <p>Schemat zwiększania dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> dni 1.-4.: 0,23 mg raz na dobę; dni 5.-7.: 0,46 mg raz na dobę; dzień 8. i następnie: 0,92 mg raz na dobę. <p><u>Sposób podania:</u> Podanie doustne, kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.</p>	<p>finansowany w ramach Programu Lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>
<p>Filgotynib [ChPL Jyseleca®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne</p>	<p>Data rejestracji: 24.09.2020 r. Podmiot odpowiedzialny: Galapagos NV</p>	<p>Filgotynib jest konkurencyjnym względem ATP oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnika wzrostu-receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem</p>	<p>Produkt leczniczy Jyseleca® jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których występuje niewystarczająca</p>	<p><u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u> Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego oraz leczenia</p>	<p>Filgotynib w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Kod ATC: L04AA45		<p>przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopojezy i erytropoezy, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopojezy. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów.</p> <p>Filgotynib moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosforylacji ani aktywacji STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano >5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokinowych dla IL-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-</p>	odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny.	<p>podtrzymującego to 200 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów (patrz punkt 5.1) filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego. Leczenie filgotynibem należy przerwać u chorych, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia</p> <p><u>Sposób podania:</u></p> <p>Podanie doustne, można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Zaleca się, aby tabletki połykać w całości.</p>	<p>zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach in vitro, jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1.			
<p>Upadacytynib [ChPL Rinvoq®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne kod ATC: L04AA44</p>	<p>Data rejestracji: 16.12.2019 r. Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p>	<p>Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji. W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany m.in. leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.</p>	<p><u>Dawkowanie w przypadku WZJG:</u> <i>Dawka indukcyjna</i> Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni. Upadacytynib należy odstawić u każdego chorego, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16. <i>Dawka podtrzymująca</i> Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia</p>	<p>Upadacytynib w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>zaawansowania choroby u danego chorego.</p> <p>U chorych w wieku 65 lat i starszych zalecana dawka wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p><u>Sposób podania:</u></p> <p>Lek należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p>	

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

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Dokument EMA z 2018 r. wskazuje na cel leczenia WZJG, którym jest uzyskanie i utrzymanie remisji objawowej i endoskopowej. Definicja remisji powinna uwzględniać narzędzia stosowane w ocenie objawów, stanu zapalnego i wyników badań endoskopowych. Ocena aktywności choroby powinna być przeprowadzana poprzez centralny odczyt badania endoskopowego. Niezależnie od użytych skal i wartości odcięcia, remisja winna obejmować zaprzestanie krwawienia z odbytu i być pierwszorzędnym punktem końcowym badania klinicznego dotyczącego WZJG [EMA 2018]. Zgodnie z Programem Lekowym B.55., remisja kliniczna definiowana jest jako liczba luźnych stolców na poziomie normalnym oraz nieobecność krwawień z odbytu (wynik 0 w skali PRO-2) bez konieczności stosowania steroidów i bez konieczności leczenia chirurgicznego [Program Lekowy B.55].

W dokumencie EMA 2018 zalecono, aby w ramach drugorzędnego punktu końcowego ocenione zostały: częstość wygojenia błony śluzowej i remisji objawów, częstość odpowiedzi na leczenie oraz częstość remisji zgodnie z bardziej rygorystyczną definicją niż ustaloną dla pierwszorzędnego punktu końcowego. W przypadku badań, w których dawka przyjmowanych steroidów nie jest zmniejszona w momencie oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, powinno się ocenić liczbę chorych, którzy osiągnęli remisję objawową i/lub endoskopową bez jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, liczbę chorych, którzy osiągnęli remisję objawową i/lub endoskopową przy stosowaniu kortykosteroidów z uwzględnieniem dawki, liczbowe wyniki poszczególnych składowych oceny objawów

i wygojenia błony śluzowej, stan zapalny błony śluzowej w badaniu histologicznym, zmianę w częstotliwości wypróżniania się, parametry laboratoryjne wskazujące na istnienie stanu zapalnego oraz czas do osiągnięcia remisji i odpowiedzi (tylko dla oceny objawów i poziomu biomarkerów). Odpowiedź na leczenie, zgodnie z definicją Programu Lekowego B.55 oznacza redukcję wyniku w całkowitej skali Mayo o co najmniej 3 pkt, w tym o co najmniej 1 punkt w podskali endoskopowej. Warto zaznaczyć, że całkowita skala Mayo była wykorzystywana do oceny punktów końcowych w starszych badaniach klinicznych, natomiast obecnie wykorzystuje się zmodyfikowaną skalę Mayo (ang. *Modified Mayo Score*). Między całkowitą a zmodyfikowaną skalą Mayo istnieje jednak silna korelacja i różnice w ich definicji nie powinny stanowić źródła heterogeniczności pomiędzy badaniami [EMA 2018, Naegali 2021, Program Lekowy B.55].

Można również ocenić punkty końcowe dotyczące jakości życia w przypadku WZJG, używając zwalidowanych narzędzi, takich jak kwestionariusz IBDQ lub sprawdzić zmniejszenie liczby chorych wymagających kolektomii, co jest ważnym wskaźnikiem w badaniach nad ostrym ciężkim rzutem WZJG [EMA 2018].

Dodatkowo, duże znaczenie ma ocena profilu bezpieczeństwa (m.in. wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia) [Program Lekowy B.55].

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

Tabela 10.
Punkty końcowe raportowanie w analizie

Leczenie indukcyjne	Leczenie podtrzymujące
<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • poprawa endoskopowa; • remisja histologiczna; • wygojenie błony śluzowej; • parametry laboratoryjne; • analiza bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • poprawa endoskopowa; • trwała remisja kliniczna; • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; • wygojenie błony śluzowej; • remisja histologiczna; • zmiana całkowitego, częściowego i 3-składnikowego wyniku w skali Mayo; • czas do nawrotu choroby; • jakość życia; • nasilenie naglącego parcia na stolec (ang. <i>bowel urgency</i>); • parametry laboratoryjne; • analiza bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Omvo[®], wnioskowanego Programu Lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja</p> <p>Komentarz: <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami Programu Lekowego.</u></p>	<p>Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którzy nie byli wcześniej leczeni, dzieci.</p>
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Omvo[®] stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecany schemat dawkowania mirikizumabu składa się z 2 części:</p> <p><i>Dawka indukcyjna</i> Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i> Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego.</p> <p><i>Przedłużone leczenie indukcyjne</i> Chorzy, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, mogą kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylniej w tygodniach 12., 16. i 20.</p> <p><i>Ponowna indukcja</i> Chorzy, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki. Jeśli ta dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, chorzy mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie.</p>	<p>Inna niż produkt leczniczy Omvo[®]</p>
Komparatory	<p>Leki finansowane w ramach Programu Lekowego B.55, dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita</p>	<p>Inne niż wymienione.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>grubego w dawce zgodnej z ChPL dla poszczególnych substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wedolizumab (WED); 2) ustekinumab (UST); 3) tofacytynib (TOF); 4) ozanimod (OZA); 5) filgotynib (FIL); 6) infliksymab (INF); 7) upadacytynib (UPA). <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna; • odpowiedź kliniczna; • remisja objawowa; • remisja endoskopowa; • punkty końcowe związane z histologiczno-endoskopową oceną błony śluzowej (poprawa endoskopowa, HEMI, HEMR); • remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej; • odpowiedź kliniczna po niepowodzeniu terapii biologicznej lub terapii inhibitorami JAK; • nasilenie naglącego parcia na stolec; • jakość życia (wynik kwestionariusza IBDQ, wynik w skali EQ-5D-5L VAS); • ocena parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale, stężenie białka CRP); • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ⁸	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy <i>post-hoc</i>
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały wyniki dla badań nie opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych.	
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

⁸ Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

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

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

Tabela 12.

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

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

8. Załączniki

8.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

PTG 2023

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

Tabela 13.

Ocena jakości wg klasyfikacji GRADE

Ocena jakości	Definicja
Wysoka	Dowody pochodzące z 1 lub więcej wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT), które dostarczają spójnych i bezpośrednio możliwych do zastosowania wniosków. Oznacza to, że jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły oszacowanie efektu.
Umiarkowana	Dowody pochodzące z RCT z istotnymi ograniczeniami, np. stronniczość badania, duża utrata chorych z okresu obserwacji, niewyjaśniona heterogeniczność, pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nie identycznych) badanych populacji oraz badania z bardzo małą liczbą chorych lub zaobserwowanych zdarzeń (punkty końcowe). Ponadto, dowody pochodzące z dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych badań nierandomizowanych, dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych, a także z wielu interwencyjnych lub nieinterwencyjnych serii przypadków. Oznacza to, że dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na oszacowanie efektu i mogą zmienić oszacowanie
Niska	Dowody pochodzące z badań obserwacyjnych, zwykle niskiej jakości ze względu na ryzyko błędów. Oznacza to, że dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na oszacowanie efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie.
Bardzo niska	Dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub niedostępne, dlatego nie można ustalić stosunku korzyści do ryzyka. Oznacza to, że jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne lub wręcz niedostępne lub nie pozwala na wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2023

Tabela 14.
Siła zaleceń wg klasyfikacji GRADE

Siła zaleceń	Definicja
Silne	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie. Zazwyczaj silna rekomendacja zawiera zwrot „zaleca się”.
Słabe	Korzyści są ściśle zrównoważone ryzykiem i obciążeniami. Zazwyczaj słaba rekomendacja zawiera zwrot „sugeruje się”.

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2023

ECCO 2022

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

ASCRS 2021

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

Tabela 15.
System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie ASCRS 2021

AGA 2020

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

Tabela 16.
Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020

Tabela 17.
Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2020

BSG 2019

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

ACG 2019

silna rekomendacja – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i/lub brak działania;

rekomendacja warunkowa – niepewność dotycząca stosunku korzyści do potencjalnego ryzyka;

dowody wysokiej jakości – na podstawie badań randomizowanych, przekonanie autorów o słuszności oceny efektu;

dowody umiarkowanej jakości – na podstawie badań randomizowanych, umiarkowane zaufanie do oceny efektu, dalsze badania prawdopodobnie miałyby wpływ na pewność tej oceny;

dowody niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, dalsze badania prawdopodobnie miałyby istotny wpływ na zaufanie do oszacowania oceny i prawdopodobnie zmienią ten szacunek;

dowody bardzo niskiej jakości – na podstawie badań obserwacyjnych, bardzo małe zaufanie do oceny efektu i faktyczny efekt może być zasadniczo różny obecnego;

NICE 2019

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

GRKK 2015

poziom poparcia A – akceptacja zalecenia w całości;

poziom poparcia B – akceptacja zalecenia pewnymi zastrzeżeniami.

8.2. Skale aktywności klinicznej WZJG

8.2.1. Skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego

Tabela 18.
Skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego

Kryteria		Punktacja
Kliniczne		
Częstość oddawania stolca po operacji	normalna	0
	1-2 więcej niż zwykle	1
	3 lub więcej niż zwykle	2
Krwawienie z odbytu	brak lub rzadko	0
	występuje codziennie	1
Parcie/skurcze brzucha	brak	0
	okazjonalne	1
	częste	2
Gorączka ($\geq 37,5$ °C)	brak	0
	obecna	1
Endoskopowe		
Obrzęk		1
Granulacja		1
Kruchość		1
Zatarta siatka nacyniowa		1
Wysięk		1
Owrzodzenie		1
Histologiczne		
Naciek komórek polimorficznych	łagodny	1
	umiarkowany (ropnie kryptowe)	2
	silny (ropnie kryptowe)	3
Owrzodzenia w małym polu (średnio)	<25%	1
	25-50%	2
	>50%	3

Źródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

8.2.2. Skala Sutherlanda

Tabela 19.
Skala Sutherlanda (UCDAI)

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

Źródło: Kucharski 2012

8.2.3. Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewita (CAI)

Tabela 20.
Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewita (CAI)

Objawy	Punktacja
Liczba stolców w tygodniu	
<18	0
18-35	1
36-60	2
>60	3
Krew w stolcu	
Brak	0
Mała ilość, <30% stolców z domieszką krwi	2
Duża ilość, >30% stolców z domieszką krwi	4
Ogólna ocena stanu chorego	
Dobra	0
Średnia	1
Zła	2
Bardzo zła	3
Bóle brzucha	

Objawy	Punktacja
Nieobecne	0
Łagodne	1
Umiarkowane	2
Silne	3
Podwyższona temperatura	
37-38°C	0
>38°C	3
Objawy pozajelitowe	
Zapalenie tęczy	3
Rumień guzowaty	3
Zapalenie stawów	3
Badania laboratoryjne	
OB >50 mm/h	1
OB >100 mm/h	2
Hemoglobina <10 g/dl	4

Zródło: opracowanie własne na podstawie Glinkowski 2018

8.2.4. Indeks Geboesa

Tabela 21.

Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG

Stopień	Indeks
Stopień 0	Zmiany strukturalne (architektoniczne)
0.0	Bez odchyień
0.1	Łagodne odchylenia
0.2	Łagodne lub umiarkowane rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
0.3	Poważne rozproszone lub wielogniskowe odchylenia
Stopień 1	Przewlekły naciek zapalny
1.0	Brak
1.1	Łagodny, ale wyraźny naciek
1.2	Umiarkowany naciek
1.3	Wyraźny naciek
Stopień 2	Eozynofile i neutrofile w blaszce właściwej
2A	Eozynofile
2A.0	Brak zwiększonej liczby eozynofili
2A.1	Łagodne, ale wyraźne zwiększenie liczby eozynofili
2A.2	Umiarkowane zwiększenie liczby eozynofili

Stopień	Indeks
2A.3	Wyraźnie zwiększona liczba eozynofili
2B	Neutrofile
2B.0	Brak
2B.1	Łagodne, ale wyraźne zwiększenie liczby neutrofilii
2B.2	Umiarkowane zwiększenie
2B.3	Wyraźnie zwiększona liczba
Stopień 3	Neutrofile w nabłonku
3.0	Nieobecne
3.1	Zajętych <5% krypt jelitowych
3.2	Zajętych <50% krypt jelitowych
3.3	Zajętych >50% krypt jelitowych
Stopień 4	Zniszczenie krypt
4.0	Brak
4.1	Prawdopodobne – miejscowe zwiększenie liczby neutrofilii w częściach krypt
4.2	Prawdopodobne – wyraźne osłabienie
4.3	Jednoznaczne zniszczenie krypt jelitowych
Stopień 5	Nadżerki lub owrzodzenia
5.0	Brak nadżerek, owrzodzenia lub ziarniny
5.1	Gojący się nabłonek + przylegający stan zapalny
5.2	Prawdopodobnie nadżerka – ogniskowo obdarta
5.3	Jednoznaczna nadżerka
5.4	Owrzodzenie lub ziarnina

Źródło: opracowanie własne na podstawie Geboes 2000

9. Spis tabel

Tabela 1. Rozpoznanie różnicowe WZJG	21
Tabela 2. Skala Mayo (ocena aktywności choroby u chorych w wieku ≥ 18 r.ż.....)	23
Tabela 3. Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego B.55.....	31
Tabela 4. Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania WZJG na świecie	34
Tabela 5. Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania WZJG w Polsce	35
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.....	44
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Omvo [®]	65
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	70
Tabela 9. Charakterystyka komparatorów	79
Tabela 10. Punkty końcowe raportowanie w analizie.....	89
Tabela 11. Schemat PICOS	92
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95
Tabela 13. Ocena jakości wg klasyfikacji GRADE	96
Tabela 14. Siła zaleceń wg klasyfikacji GRADE	97
Tabela 15. System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych.....	98
Tabela 16. Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE	99
Tabela 17. Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE.....	99
Tabela 18. Skala nasilenia zapalenia zbiornika jelitowego.....	101

Tabela 19. Skala Sutherlanda (UCDAI)	102
Tabela 20. Skala aktywności klinicznej WZJG wg Rachmilewiza (CAI)	102
Tabela 21. Indeks Geboesa – indeks histologicznej oceny nasilenia choroby w WZJG	103

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Postacie WZJG w zależności od rozległości zmian w jelicie grubym.....	16
Rysunek 2. Wieloczynnikowy mechanizm naglącego parcia na stolec w przebiegu WZJG ..	27
Rysunek 3. Wygojenie błony śluzowej potwierdzone endoskopowo u chorych z WZJG uznanych za będących w remisji klinicznej	61

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AHS 2016	Alberta Health Services, Partial Mayo Scoring Index Assessment for Ulcerative Colitis Activity, Version 1 – Sep 15 2016.
Alipour 2021	Alipour O., Gualti A., Shao L. i in., Systematic review and meta-analysis: real-world data rates of deep remission with anti-TNF α in inflammatory bowel disease, BMC gastroenterology 2021, 21: 1-11
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016.
Armuzzi 2020	Armuzzi, A., Tarallo, M., Lucas, J. i in., association between disease activity and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe, BMC gastroenterology 2020, 20(1), 1-11
Armuzzi 2021	Armuzzi A, Liguori G., Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review, Dig Liver Dis. 2021, 53(7):803-808.
Atreya 2022	Atreya R., Neurath M. F., IL-23 blockade in anti-TNF refractory IBD: from mechanisms to clinical reality, Journal of Crohn's and Colitis 2022, 16(Supplement_2), ii54-ii63
Azer 2022	Azer S. A., Tuma F., Infectious colitis. In StatPearls [Internet], StatPearls Publishing 2022.
BASIW 2022	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych - platforma internetowa analiz oraz danych NFZ, https://basiw.mz.gov.pl/analizy/zpa/nieswoiste-zapalne-choroby-jelit/
Boal Carvalho 2017	Boal Carvalho P, Cotter J., Mucosal healing in ulcerative colitis: a comprehensive review, Drugs 2017, 77:159–173.
Bodger 2014	Bodger, K., Yen, L., Szende, A. i in., Medical resource utilization and associated costs in patients with ulcerative colitis in the UK: a chart review analysis, European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2014, 26(2), 213-221
Bokemeyer 2022	Bokemeyer, B., Picker N., Kromer D. i in., P506 Rates of clinical remission among patients with Ulcerative Colitis from real-world clinical practice settings from Germany, Journal of Crohn's and Colitis 2022, 16(Supplement_1): i466-i467
ChPL Entyvio [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 29.06.2023 r.)
ChPL Jyseleca [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 29.06.2023 r.)
ChPL Omvoh [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omvoh [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 02.07.2024r.)
ChPL Remsima [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 29.06.2023 r.)
ChPL Stelara [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 29.06.2023 r.)
ChPL Xeljanz [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 29.06.2023 r.)
ChPL Zeposia [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 29.06.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Rinvoq [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq [®] , https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 19.06.2024 r.)
Christensen 2017	Christensen B, Hanauer S.B., Erlich J. i in., Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes, <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2017, 15:1557–1564
Cichoż-Lach 2021	Cichoż-Lach H., Michalak A., Kopertowska-Majchrzak M. i in., <i>Characteristics of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with vedolizumab: results from a Polish multicenter, prospective, observational real-life study (the POLONEZ study)</i> , <i>Therap Adv Gastroenterol</i> 2021, 14:17562848211036456
Cleveland 2022	Cleveland N. K., Torres J., Rubin D. T., What does disease progression look like in ulcerative colitis, and how might it be prevented? <i>Gastroenterology</i> 2022, 162(5), 1396-1408
Danese 2019	Danese S., Allez M., van Bodegraven A. A. i in., Unmet medical needs in ulcerative colitis: an expert group consensus. <i>Digestive Diseases</i> 2019, 37(4), 266-283.
Dawwas 2021	Dawwas G. K., Jajeh H., Shan M. i in., Prevalence and factors associated with fecal urgency among patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the study of a prospective adult research cohort with inflammatory bowel disease. <i>Crohn's & Colitis</i> 2021, 3(3), otab046.
Dubinsky 2020	Dubinsky MC., Lee SD., Panaccione R. i in., Absence of bowel urgency is associated with significantly improved inflammatory bowel disease related quality of life in a phase 2 trial of mirikizumab in patients with ulcerative colitis, <i>UEGW J</i> 2020b;8:441 [P0555].
Dubinsky 2021	Dubinsky MC., Watanabe J., Molander P. i in., Ulcerative Colitis Narrative Global Survey findings: the impact of living with ulcerative colitis – patient's and physician's view. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2021;27: 1747–1755.
Dubinsky 2022	Dubinsky MC., Irving PM., Panaccione R. i in., Incorporating patient experience into drug development for ulcerative colitis: development of the Urgency Numeric Rating Scale, a patient-reported outcome measure to assess bowel urgency in adults, <i>J Patient Rep Outcomes</i> 2022a;6:31.
ECCO 2017	European Crohn's and Colitis Organisation, Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., <i>Wytyczne ECCO-EFCCA dla pacjentów chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> , 2017.
Ehrenberg 2020	Ehrenberg R., Griffith J., Theigs C. i in., Dose escalation assessment among targeted immunomodulators in the management of inflammatory bowel disease. <i>Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy</i> 2020, 26(6), 758-765.
Elhag 2022	Elhag DA., Kumar M., Saadaoui M. i in. <i>Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response</i> . <i>Int J Mol Sci.</i> 2022;23(13):6966.
EMA 2018	European Medicines Agency, CHMP/EWP/18463/2006 Rev.1, <i>Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis</i> , 2018.
EMA 2019	European Medicines Agency, EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots (EMA/608520/2019), 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf [data dostępu: 26.01.2024 r.]
EMA 2021	European Medicines Agency, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf , 2021.
EMA 2023	European Medicines Agency, EMA potwierdza środki służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów

Referencja	Opis bibliograficzny
	kinazy Janusowej w przewlekłych chorobach zapalnych, EMA/142279/2023 [data dostępu: 05.03.2024 r.]
EMA EPAR 2023	European Medicines Agency, Assessment report – Omvoh, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omvoh-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 29.06.2023 r.)
Fawson 2022	Fawson S., Dibley L., Smith K. i in., Developing an online program for self-management of fatigue, pain, and urgency in inflammatory bowel disease: Patients' needs and wants, <i>Digestive Diseases and Sciences</i> 2022, 67(7), 2813-2826
Feagan 2013	Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> . <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(8):699–710.
Floss 2020	Floss D.M., Moll J. M., Scheller J. i in., IL-12 and IL-23—close relatives with structural homologies but distinct immunological functions, <i>Cells</i> 2020, 9(10): 2184
Fumery 2018	Fumery M., Singh S., Dulai P.S. i in., Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2018, 16(3), 343-356
Gajendran 2019	Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G. i in., A comprehensive review and update on ulcerative colitis, <i>Disease-a-month</i> 2019, 65(12): 100851
Gawron-Kiszka 2023	Gawron-Kiszka M., Hartleb M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – jak rozpoznawać i leczyć według aktualnych wytycznych?. <i>Lekarz POZ</i> , 9(2), 116-121.
Geboes 2000	Geboes K., Riddell R., Ost A. i in., <i>A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis</i> , <i>Gut</i> 2000, 47(3): 404-9.
Gemayel 2019	Gemayel N. C., Rizzello E., Atanasov P. i in., Dose escalation and switching of biologics in ulcerative colitis: a systematic literature review in real-world evidence, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2019, 35(11), 1911-1923.
Ghosh 2021	Ghosh S., Sanchez Gonzalez Y., Zhou W. i in., Upadacitinib treatment improves symptoms of bowel urgency and abdominal pain, and correlates with quality of life improvements in patients with moderate to severe ulcerative colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 15(12), 2021, 2022-2030.
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal</i> , <i>Nowa Med</i> . 2018, 25(3): 123-137.
Gonciarz 2017	Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczyk A., i in., <i>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</i> , <i>Lekarz POZ</i> 2017, 1-11.
Hammer 2020	Hammer T., Langholz E., The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review, <i>Digestive Medicine Research</i> 2020, 3, 48.
Hamza 2010	Hamza T., Barnett J.B., Li B., Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications, <i>International journal of molecular sciences</i> 2010, 11(3): 789-806
Hanauer 2009	Hanauer S.B., Present D.H., Rubin D.T., Emerging issues in ulcerative colitis and ulcerative proctitis: individualizing treatment to maximize outcomes, <i>Gastroenterology & Hepatology</i> 2009, 5(6 Suppl 15): 4
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 29.06.2023 r.)
Holmer 2019	Holmer A., Singh S., Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. <i>Expert review of clinical immunology</i> 2019, 15(9), 969-979.
Huynh 2022	Huynh L., Hass S., Peyrin-Biroulet L. i in., Real-world treatment patterns and physician preferences for biologics in moderate-to-severe inflammatory bowel disease: retrospective chart review in Europe, <i>Crohns Colitis</i> 2022, 36020224: 1–13

Referencja	Opis bibliograficzny
IBDrelief 2023	IBDrelief, Ulcerative colitis disease types, https://www.ibdrelief.com/learn/what-is-ibd/what-is-ulcerative-colitis/ulcerative-colitis-disease-types (data dostępu 29.06.2023 r.)
Kawalec 2017	Kawalec P., Stawowczyk E., Mossakowska M., i in., Disease activity, quality of life, and indirect costs of ulcerative colitis in Poland, <i>Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2017, 12(1), 60-65.
Kayal 2019	Kayal M., Shah S., Ulcerative colitis: current and emerging treatment strategies, <i>J Clin Med</i> 2019, 9: 94
Kemp 2018	Kemp K., Dibley L., Chauhan U. i in., Second N-ECCO consensus statements on the European nursing roles in caring for patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2018, 12(7), 760-776
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 29.06.2023 r.)
Klimaszewska 2022	Klimaszewska K., Krajewska-Kułał E. Współczesne wyzwania w ochronie zdrowia. Tom VI. WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO - NIESWOISTA CHOROBA ZAPALNA JELIT. Białystok, 2022.
Kucharski 2012	Kucharski M.A, <i>Ocena przydatności skal endoskopowych do określania aktywności choroby u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit</i> , Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, 2012.
Le Berre 2023	Le Berre C., Ananthakrishnan A.N., Danese S. i in., Ulcerative colitis and Crohn's disease have similar burden and goals for treatment, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2023, 18(1): 14-23
Lobaton 2018	Lobaton T., Bessissow T., Ruiz-Cerulla A. i in., Prognostic value of histological activity in patients with ulcerative colitis in deep remission: a prospective multicenter study, <i>United Eur Gastroenterol J</i> 2018, 6: 765–772
Lonnfors 2014	Lönnfors S., Vermeire S., Greco M. i in., IBD and health-related quality of life – discovering the true impact, <i>J Crohns Colitis</i> 2014, 8: 1281–1286
Louis 2020	Louis E., Ramos-Goñi J. M., Cuervo J. i in., A qualitative research for defining meaningful attributes for the treatment of inflammatory bowel disease from the patient perspective. <i>The Patient-Patient-Centered Outcomes Research</i> , 13, 317-325.
LUCENT-1, LUCENT-2 (Magro 2023)	Magro F., Pai R. K., Kobayashi T. i in., Resolving Histological Inflammation in Ulcerative Colitis With Mirikizumab in the LUCENT Induction and Maintenance Trial Programmes, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2023, jjad050.
Lynch 2022	Lynch W.D., Hsu R., <i>Ulcerative Colitis</i> , StatPearls 2022.
MedExpress 2021	Podskórne formy leków powinny stać się standardem, https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/podskorne-formy-lekow-powinny-stac-sie-standardem-82576/ (data dostępu: 24.10.2023 r.)
MedExpress 2022	Terapie podskórne to komfort pacjenta i oszczędności dla system, https://www.medexpress.pl/pacjent/terapie-podskorne-to-komfort-pacjenta-i-oszczednosci-dla-systemu-84397/ (data dostępu: 24.10.2023 r.)
Naegeli 2021	Naegeli A. N., Hunter T., Dong Y. i in., Full, partial, and modified permutations of the Mayo score: characterizing clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis patients. <i>Crohn's & Colitis</i> 2021, 360, 3(1), otab007.
Nag 2022	Nag A., Romero B., Development and content validation of patient-reported outcomes tools for ulcerative colitis and Crohn's disease in adults with moderate-to-severe disease, <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2022, 20(1), 1-13
Neurath 2014	Neurath M.F., Cytokines in inflammatory bowel disease, <i>Nature Reviews Immunology</i> 2014, 14(5): 329-342
Neurath 2019	Neurath M.F., IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer, <i>Cytokine & growth factor reviews</i> 2019, 45, 1-8

Referencja	Opis bibliograficzny
NFZ 2024	Statystyki NFZ 2023, Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe (data dostępu: 25.01.2024 r.)
Niv 2017	Niv G., Bar Josef S., Ben Bassat O. i in., Quality of life and uncertainty in Crohn's disease. <i>Quality of Life Research</i> 2017, 26, 1609-1616.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r.
Panaccione 2023	Panaccione R., Lee WJ., Clark R. i in. <i>Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review</i> . <i>Adv Ther.</i> 2023;40(5):2051–81.
Parra 2019	Parra R.S., Chebli J.M., Amarante H. M. i in., Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil, <i>World Journal of Gastroenterology</i> 2019, 25(38): 5862.
Peppercorn 2023	Peppercorn M.A., Kane S.V., <i>Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults</i> . July 2023.
Petryszyn 2018	Petryszyn P. W., Paradowski L., Stool patterns and symptoms of disordered anorectal function in patients with inflammatory bowel diseases, <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> , 27(6), 813-818
Peyrin-Biroulet 2016	Peyrin-Biroulet L., Van Assche G., Sturm A. i in., Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study, <i>Dig Liver Dis</i> 2016b;48:601–607
Porter 2020	Porter R.J., Kalla R., Ho G.T., <i>Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis</i> , <i>F1000Research</i> 2020, 9(F1000 Faculty Rev): 294.
Program Lekowy B.55.	Załącznik B.55. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
PTG 2023	Eder P., Łodyga M., Gawron-Kiszka M., i in. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. <i>Gastroenterology Rev</i> 2023; 18 (1): 1–42.
Raine 2022	Raine T., Bonovas S., Burisch J. i in., ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment, <i>J Crohns Colitis</i> 2022, 16: 2–17
Ramos 2019	Ramos G.P., Papadakis K.A., <i>Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases</i> , <i>Mayo Clin Proc.</i> 2019, 94(1): 155-165.
Raport PEX 2018	Koszty bezpośrednie i pośrednie ponoszone przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Raport przygotowany dla firmy Janssen-Cilag, Warszawa, 22 maja 2018.
Rosenberg 2013	Rosenberg L., Lawlor G.O., Zenlea T. i in., Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission, <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2013, 19: 779–84
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rubin 2021	Rubin D. T., Sninsky C., Siegmund B. i in., International perspectives on management of inflammatory bowel disease: opinion differences and similarities between patients and physicians from the IBD GAPPS survey. <i>Inflammatory bowel diseases</i> 2021, 27(12), 1942-1953.
Rudnik 2022	Rudnik A., Cały ten seks w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, Zakład Psychologii Klinicznej i Zdrowia, Instytut Psychologii, Wydział Nauk Społecznych Uniwersytetu

Referencja	Opis bibliograficzny
	Gdańskiego, Akademickie Centrum Wsparcia Psychologicznego UG oraz Szpital MSWiA w Gdańsku, 2022
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P., Sandborn WJ., Feagan BG. i in. <i>Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> . N Engl J Med. 2005;353(23):2462–76.
Rydzewska 2022	Rydzewska G., Szczepanek M., Bartnik W., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17 . (data dostępu: 27.06.2023 r)
Rynek Zdrowia 2021	Nieswoiste zapalenia jelit: terapia przerywana polskim standardem leczenia? https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Nieswoiste-zapalenia-jelit-terapia-przerywana-polskim-standardem-leczenia,225485,6.html (data dostępu: 24.10.2023 r.)
Sagami 2020	Sagami S., Kobayashi T., Aihara K. i in., Transperineal ultrasound predicts endoscopic and histological healing in ulcerative colitis, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2020, 51: 1373–1383
Sah 2022	Sah J., Teeple A., Muser E. I in., Treatment persistence and maintenance dose titration among ulcerative colitis patients on biologics: a pooled study of three United States claim databases. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2022, 38(7), 1093-1101
Sandborn 2012	Sandborn WJ., van Assche G., Reinisch W. i in. <i>Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis</i> . <i>Gastroenterology</i> , 2012;142(2):257-265.e1-3.
Sandborn 2014a	Sandborn WJ., Feagan BG., Marano C. i in. <i>Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis</i> . <i>Gastroenterology</i> . 2014;146(1):85–95; quiz e14-15.
Sandborn 2014b	Sandborn WJ., Feagan BG., Marano C. i in. <i>Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis</i> . <i>Gastroenterology</i> . 2014;146(1):96-109.e1.
Schreiber 2013	Schreiber S., Panés J., Louis E. i in., National differences in ulcerative colitis experience and management among patients from five European countries and Canada: an online survey, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 7(6), 497-509.
Schreiber 2022	Schreiber S, Potts Bleakman A, Dubinsky MC i in., The impact of bowel urgency on the lives of patients with ulcerative colitis in the US and Europe: Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Survey, <i>UEG Journal</i> 2022a;10(S8): 653 [PO296].
Sunzini 2020	Sunzini F., McInnes I., Siebert, S., JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster, <i>Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease</i> 2020, 12, 1759720X20936059
Szczeklik 2022	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.
Świat Lekarza 2021	Eksperti i pacjenci na debacie Świata Lekarza: Potrzebne pilne zmiany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. ?Tą decyzją możemy zmienić świat chorych na lepszy? https://swiatlekarza.pl/eksperti-i-pacjenci-na-debacie-swiate-lekarza-potrzebne-pilne-zmiany-w-leczeniu-wrzodziejacego-zapalenia-jelita-grubego-ta-decyzja-mozemy-zmienic-swiat-chorych-na-lepszy/ (data dostępu: 24.10.2023 r.)
Taszarek 2022	Taszarek K., Klimaszewska K., CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA- OBJAWY, DIAGNOSTYKA, LECZENIE, w: Praca zbiorowa pod redakcją dr n. med. Krystyny Klimaszewskiej, prof. dr hab. n. med. Elżbiety Krajewskiej-Kułał, Współczesne wyzwania w ochronie zdrowia, Tom VI, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku 2022.
Tomczyk 2010	Tomczyk M., Wełnicki M., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Refundacja terapii biologicznej pilnie potrzebna?, 2010.
Topal 2020	Topal F., Camyar H., Saritas Yuksel E. i in., Work productivity loss in inflammatory bowel disease patients in Turkey, <i>Gastroenterology Research and Practice</i> 2020
Travis 2023	Travis S., Potts Bleakman A., Dubinsky M. C. i in., The communicating needs and features of IBD experiences (confide) study: US and European patient and health care professional perceptions of the experience and impact of symptoms of moderate-to-severe ulcerative colitis, <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2023, izad142

Referencja	Opis bibliograficzny
Tugues 2015	Tugues S., Burkhard S.H., Ohs I.A. i in., New insights into IL-12-mediated tumor suppression 2015, <i>Cell Death & Differentiation</i> , 22(2): 237-246
Ungaro 2017	Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., i in., Ulcerative colitis, <i>Lancet</i> 2017, 389(10080): 1756-1770.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Uździcki 2021	Uździcki A.W., Wawrzynowicz-Syczewska M., <i>Characteristic features of ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis</i> , <i>Prz Gastroenterol</i> 2021, 16(3): 184-187.
Van Assche 2016	Van Assche G., Peyrin-Biroulet L., Sturm A. i in., Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months–Multicenter European cohort study, <i>Digestive and Liver Disease</i> 2016, 48(6): 592-600
WebMD 2022	Gatta F., What Is a PUCAI Score?, https://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/ulcerative-colitis/what-is-pucaj-score , (data dostępu: 29.06.2023 r.)
Welty 2020	Welty M., Mesana L., Padhiar A. i in., Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2020, 36(4): 595-606
Yarlas 2018	Yarlas A., Rubin D.T., Panés J. i in., <i>Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-being: A Systematic Literature Review of the SF-36® Health Survey</i> , <i>J Crohns Colitis</i> 2018, 12(5):600-609.
Yoon 2020	Yoon H., Jangi S., Dulai P.S. i in., Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis, <i>Gastroenterology</i> 2020, 159: 1262–1275
Zagórowicz 2022	Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P. i in., <i>Epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland 2009-2020: nationwide data</i> , <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2022.
Zenlea 2016	Zenlea T., Yee E.U., Rosenberg L. i in., Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study, <i>Am J Gastroenterol</i> 2016, 111:685–690
Zhao 2021	Zhao M., Gönczi L., Lakatos P.L., Burisch J., The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020, <i>J Crohns Colitis</i> 2021, 15(9):1573-1587.
Zhao 2022	Zhao M., Jensen M.S., Knudsen T. i in., Trends in the use of biologics and their treatment outcomes among patients with inflammatory bowel diseases – a Danish nationwide cohort study, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2022, 55: 541–557
Zhu 2019	Zhu F., Li C., Gong J. i in., The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis, <i>Digestive and Liver Disease</i> , 51(1), 38-42.
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACG 2019	American College of Gastroenterology, <i>ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults</i> , <i>Am J Gastroenterol</i> 2019; 114: 384-413.
AGA 2020	Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. i in., <i>AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe colitis</i> , <i>Gastroenterology</i> 2020, 158:1450-1461.
ASCRS 2021	Holubar S.D., Lightner A.L., Poylin V., i in., <i>Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis</i> . <i>Dis Colon Rectum.</i> 2021, 64(7): 783-804 .
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., <i>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , <i>Gut</i> 2019, 68: s1-s106.
CADTH 2023	Canadian Journal of Health Technologies, Reimbursement Recommendation, Mirikizumab (Omvo), Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, loss of response, or were intolerant to conventional therapy, a biologic treatment, or a Janus kinase inhibitor,

Referencja	Opis bibliograficzny
	December 2023, Volume 3, Issue 12, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0773REC-Omvo.pdf (data dostępu: 19.06.2024 r.)
ECCO 2022	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T. i in., <i>ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment</i> , J Crohns Colitis 2022, 16(1): 2-17.
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Mirikizumab (ulcerative colitis, pretreated) of 18 January 2024, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/#english (data dostępu: 19.06.2024 r.)
GRKK 2015	Eder M., Eder P., Bartnik W., Gonciarz M. i in., <i>New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease</i> , Prz Gastroenterol 2015, 10 (2): 57-60.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Ulcerative colitis: management</i> , 2019
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Mirikizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance, Published: 25 October 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/TA925 (data dostępu: 25.10.2023 r.)
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Mirikizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 15 mL, Solution for injection 100 mg in 1 mL pre filled pen; Omvo [®] , https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/mirikizumab-Omvo-PSD-July-2023 (data dostępu: 19.06.2024 r.)
PTG 2023	Eder P., Łodyga M., Gawron-Kiszka M., i in. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. Gastroenterology Rev 2023; 18 (1): 1–42.