

Tremfya® (guselkumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

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:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 07.11.2025 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

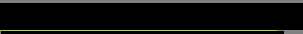
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 07.11.2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie DPL.423.1.6.2025 z dnia 23 października 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27 czerwca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
  	• Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
 	• Opis problemu zdrowotnego • Oszacowanie liczebności populacji • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis wyboru komparatorów • Opis interwencji • Opis komparatorów • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych i kierunków analiz
 	• Opis problemu zdrowotnego • Oszacowanie liczebności populacji

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag 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.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.6. Epidemiologia	24
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	26
4.1. Wytoczne kliniczne.....	26
4.2. Finansowanie terapii w Polsce	47
4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	50
4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza.....	53
4.4.1. Obciążenie chorobą	53

4.4.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	55
4.4.3. Podsumowanie.....	56
5. Interwencja – guselkumab	60
5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania guselkumabu	62
6. Wybór komparatora.....	67
6.1. Opis komparatorów	68
7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby	77
7.1.1. Monitorowanie postępów choroby	78
8. Rodzaj i jakość dowodów	80
8.1. Kierunki analiz – PICOS	82
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	85
9. Spis tabel	86
10. Bibliografia.....	87

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. American College of Gastroenterology – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii
ADA	adalimumab
AGA	ang. American Gastroenterological Association – amerykańskie stowarzyszenie gastroenterologiczne
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCA	ang. anti-saccharomyces cerevisiae antibodies – przeciwciała przeciwko saccharomyces cerevisiae
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
BSG	ang. British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CD4	ang. cluster of differentiation 4 – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8	ang. cluster of differentiation 8 – antygen różnicowania komórkowego 8
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency – Kanadyjska Agencja Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia
CDAI	ang. Crohn's Disease Activity Index – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency, fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CRP	ang. C Reactive Protein – białko C-reaktywne
EASR	ang. european age-standardized rate – europejski wskaźnik standaryzowany względem wieku
ECCO	ang. European Crohn's and Colitis Organisation – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna
ELAM-1	ang. Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule 1 – cząsteczka adhezji leukocytów
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
FNC	ang. French National Consensus – Francuski Konsensus Narodowy
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GGN	górna granica normy
GUS	guselkumab
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HB	ang. Harvey-Bradshaw Index – wskaźnik aktywności Harvey’a-Bradshawa
HDL	ang. high-density lipoprotein – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
ICAM-1	ang. Intercellular Adhesion Molecule 1 – międzykomórkowa cząsteczka adhezji
ICD-10	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL	interleukina
INF	infliksymab
JAK	ang. Janus activated kinases – inhibitory kinaz janusowych
LDL	ang. low-density lipoprotein – lipoproteiny o małej gęstości
mAb	ang. monoclonal antibody – przeciwciała monoklonalne
MACE	ang. Major Adverse Cardiovascular Events – główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
MAdCAM-1	ang. Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 – cząsteczka adhezji śródbłonna błon śluzowych
MIRI	mirikizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NHS	ang. National Health Service – Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOD2	ang. nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 – oligomeryzacyjne białko wiążące nukleotydy
OB	odczyn Biernackiego
ODP	odpłatność
pANCA	ang. perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCDAI	ang. Pediatric Crohn’s Disease Activity Index – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci
PGA	ang. Physician’s Global Assessment – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
Q4W	co 4 tygodnie
Q8W	co 8 tygodni
RIS	ryzankizumab
SES-CD	ang. Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease – prosta skala oceny endoskopowej w ChLC
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – Szkockie Konsorcjum ds Leków

Skrót	Rozwinięcie
TK	tomografia komputerowa
TNF-alfa	ang. tumor necrosis factor alpha – czynnik martwicy nowotworu alfa
UPA	upadacytynib
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
VCAM-1	ang. Vascular Cell Adhesion Molecule 1 – naczyniowa cząsteczka adhezji komórkowej
VTE	ang. venous thromboembolism – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
WED	wedolizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZOMZ	Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia

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

Dorośli chorzy z Chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Tremfya®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego B.32.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

- ChLC to przewlekła choroba zapalna jelit i całego układu pokarmowego o nieprzewidywalnym przebiegu z epizodami zaostrzeń i remisji, powodująca objawy takie jak przewlekła biegunka, ból brzucha, krwawienia z odbytu, utrata masy ciała, zmęczenie oraz objawy pozajelitowe;
- nasilające się objawy oraz powikłania choroby, prowadzą do objawów lękowych i depresyjnych, znacząco pogarszając jakość życia i wpływając na funkcjonowanie chorych;
- pierwsze objawy choroby pojawiają się głównie u młodych osób (15.-25. r.ż.), co ma wpływ na naukę, plany rozwoju zawodowego, a także relacje społeczne u młodych dorosłych;
- zaostrzenia choroby generują wysokie koszty bezpośrednie (do których zalicza się hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, a także leki) oraz koszty pośrednie (związane z utratą produktywności w pracy, absenteizmu, prezenteizmu, czy konieczności korzystania ze świadczeń socjalnych);
- trwający stan zapalny u chorych z aktywną postacią ChLC prowadzi również do powikłań pozajelitowych, tj. zmiany w stawach, zaburzenia w obrębie oczu czy problemy skórne.
- pomimo dostępności zaawansowanych terapii mniej niż 50% chorych stosujących obecnie dostępne leki uzyskuje długotrwałą, utrzymującą się remisję, a około połowa nie uzyskuje długoterminowej kontroli choroby, co objawia się częstymi zmianami leczenia potrzebą zwiększania dawek leków, dodawania nowych terapii, długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów;
- niewystarczająca odpowiedź na leczenie prowadzi do braku remisji lub jedynie częściowej remisji, nasilenia objawów, częstych zaostrzeń choroby i potrzeby zmiany lub intensyfikacji terapii, co przekłada się na pogorszenie jakości życia, obniżenie dobrostanu psychicznego oraz ograniczenie aktywności zawodowej i społecznej chorych;
- pomimo finansowania leków biologicznych w leczeniu ChLC w Polsce, nadal istnieje zapotrzebowanie na bardziej skuteczne i dobrze tolerowane leki o odmiennym mechanizmie działania, które mogą trwale utrzymywać remisję, ograniczać progresję choroby i poprawiać jakość życia chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe, produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Guselkumab spełnia oczekiwania jako lek o wysokiej skuteczności, korzystnym profilu bezpieczeństwa i precyzyjnym mechanizmie działania. Co więcej, oferuje on możliwość podawania podskórnego już w fazie indukcji, a prosty schemat dawkowania w podtrzymaniu (Q8W) sprzyja przestrzeganiu zaleceń przez chorych.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Tremfya®.

Produkt leczniczy Tremfya® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego produktu leczniczego Tremfya®:

- 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8;
- 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8.

Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8. tygodni (Q8W). Alternatywnie, u chorych, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4. tygodnie (Q4W). Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24. tygodniach leczenia.

Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygeny. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

KOMPARATOR

Jako komparatory dla leku Tremfya® wskazano leki finansowane w ramach Programu Lekowego B.32., tj.:

- Infliksymab, adalimumab, upadacyty nib, ustekinumab, wedolizumab.

EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź kliniczna i endoskopowa;
- remisja choroby, w tym remisja kliniczna i endoskopowa;
- jakość życia chorych;
- stężenie kalprotektyny w kale oraz CRP;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

KIERUNKI ANALIZ

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.

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 te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczności.

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 Tremfya® (GUS, guselkumab) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto 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 Tremfya® (guselkumab) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi [ChPL Tremfya®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tremfya® we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Chorobę Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease*; ICD-10¹: K50) zalicza się do grupy chorób zapalnych przewodu pokarmowego oraz do nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Charakteryzuje się ona nieswoistymi objawami oraz okresami remisji i nawrotów o różnym czasie trwania. Zmiany zapalne zazwyczaj mają charakter ogniskowy i występują w jelicie cienkim lub grubym, ale mogą również występować na długości całego przewodu pokarmowego. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna typowy jest stan zapalny we wszystkich warstwach ściany jelita. Co więcej, w ChLC często obserwuje się objawy pozajelitowe, zwłaszcza zmiany skórne lub stawowe, a w przypadkach o ciężkim nasileniu – przetoki okołoodbytowe i jelitowo-skrórne [Baumgart 2007, Knutson 2003, Szczeklik 2022]. Częstość zaostrzeń choroby, długość okresów remisji i podatność na powikłania są zróżnicowane. Czynniki te mogą znacznie utrudniać rokowanie i leczenie poszczególnych chorych na ChLC [Hebda 2011, Łodyga 2021].

W chorobie Leśniowskiego-Crohna wyróżnia się typ ograniczony, w którym zmiany zapalne obejmują odcinek jelita nieprzekraczający 30 cm, zlokalizowane zazwyczaj w okolicy

¹ ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

krętniczo-kątniczej oraz typ rozlany, w którym zmiany występują na odcinku ponad 100 cm jelita cienkiego [Łodyga 2021].

Na podstawie lokalizacji zmian chorobowych wymienia się następujące postacie:

- zapalna (niepowikłana), często ulegająca przekształceniu w inne postacie choroby;
- zwężająca, w której zmiany występują wyłącznie w jelicie cienkim;
- przetokowa (penetrująca), w której zmiany występują wyłącznie w okrężnicy [Hebзда 2011].

Rzuty choroby mogą mieć nasilenie ciężkie, umiarkowane albo łagodne.

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja (montrealaska) choroby Leśniowskiego-Crohna została przyjęta przez Światowy Kongres Gastroenterologii w Montrealu w 2005 r. Uwzględnia wiek chorego w czasie rozpoznania, manifestację choroby oraz lokalizację zmian. Klasyfikacja ta służy do oceny fenotypu choroby [Namysłowska 2023].

Tabela 1
Klasyfikacja montrealaska choroby Leśniowskiego-Crohna

Kryterium	Kategoria	Definicja
Wiek w czasie rozpoznania (A)	A1	<16. r.ż.
	A2	17.-40. r.ż.
	A3	> 40. r.ż.
Lokalizacja (L)	L1	jelito kręte
	L2	okrężnica
	L3	jelito kręte i okrężnica
	L4	wyzolowana choroba górnego odcinka przewodu pokarmowego
Manifestacja (B)	B1	bez zwężeń i przetok
	B2	ze zwężeniem
	B3	z przetokami
	B4	ze zmianami okołodbytniczymi

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia ChLC nie została w pełni poznana, jednak przyjmuje się, że przyczyną powstania przewlekłego stanu zapalnego jest współistnienie różnych czynników, zwłaszcza immunologicznych, środowiskowych i genetycznych. Nie wykluczone jest również występowanie wrodzonych predyspozycji genetycznych do zachorowania na ChLC. Proces zapalny początkowo obejmuje błonę śluzową jelita. Wraz z postępem choroby zajęte zostają wszystkie warstwy ściany jelita, co może prowadzić do powstania przetok, ropni czy zwężeń. W przebiegu ChLC charakterystyczne jest naprzemienne występowanie okresów remisji i zaostrzeń choroby [Hanauer 2006, Łodyga 2021, Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

Przyjmuje się, że na rozwój ChLC mogą wpływać następujące czynniki:

1) Immunologiczne:

- cytokiny prozapalne – czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), IL (interleukina) - 1 β , IL-8 i IL-12 występują w przewodzie w stosunku do cytokin przeciwzapalnych i odgrywają rolę w rozwoju stanu zapalnego;
- limfocyty T – w NChZJ występuje zwiększona aktywacja limfocytów T CD4+ wytwarzających duże ilości cytokin prozapalnych [Szczeklik 2022].

2) Środowiskowe:

- miejsce zamieszkania i tryb życia – zamieszkiwanie w dużych aglomeracjach miejskich w krajach wysoko rozwiniętych – ChLC częściej dotyka mieszkańców terenów miejskich niż terenów wiejskich, na co wpływ mają zanieczyszczenia powietrza w miastach, złe nawyki żywieniowe oraz stresujący i siedzący tryb życia;
- dieta – tzw. dieta miejska, o zwiększonym spożyciu kwasów tłuszczowych i węglowodanów prostych oraz uboga w błonnik pokarmowy, zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Wpływ na rozwój choroby może mieć także spożywanie sztucznych konserwantów, utwardzonych tłuszczów roślinnych i barwników dodawanych do żywności;
- tytoń – palenie papierosów lub bierna ekspozycja na dym tytoniowy w dzieciństwie istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ChLC. Palenie tytoniu jest związane z cięższym przebiegiem i częstszymi zaostrzeniami choroby;
- flora bakteryjna przewodu pokarmowego – zmiany flory bakteryjnej jelit spowodowane zbyt rygorystycznymi warunkami higienicznymi (hipoteza higieniczna) zwiększają narażenie błony śluzowej jelit na działanie mikroorganizmów chorobotwórczych

odpowiedzialnych za rozwój zapalnych chorób jelit [Hanauer 2006, Kamińska 2009, Szczeklik 2022, van Assche 2010].

3) Genetyczne:

- pochodzenie etniczne – częstość występowania zapalnych chorób jelit w poszczególnych grupach etnicznych zamieszkujących ten sam obszar jest zróżnicowana. ChLC występuje częściej w narodowości żydowskiej niż w innych populacjach;
- choroby zapalne jelit w rodzinie – szczególnie duże ryzyko rozwoju NChZJ występuje u krewnych w I lub II linii oraz u rodzeństwa bliźniaczego i jest większe u bliźniaków monozygotycznych niż heterozygotycznych [Fedak 2010, Hanauer 2006, Szczeklik 2022, Zatorski 2015, Żurawski 2009];
- mutacje genów – pierwszym zidentyfikowanym i poznanym genem, odpowiedzialnym za zwiększoną podatność na ChLC, był NOD2 (gen oligomeryzacyjnych białek wiążących nukleotydy). Mutacje NOD2 prowadzą do zaburzonej odpowiedzi immunologicznej na drobnoustroje i do rozrostu mikroflory jelitowej. Ryzyko zachorowania na ChLC u osób rasy kaukaskiej z mutacją genu NOD2 zwiększa się 2-4 krotnie u heterozygot i aż 17-40-krotnie u homozygot. U 30-40% chorych wykryto co najmniej jeden z wyżej wspomnianych wariantów genu NOD2, a w grupie kontrolnej (osób bez ChLC) zaledwie 6-7% [Namysłowska 2023].

4) Inne czynniki:

- przyjmowanie niektórych leków – stosowanie antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych [Namysłowska 2023] oraz środków antykoncepcyjnych może zwiększyć ryzyko zachorowania na ChLC [Mrowicki 2020].

Patomechanizm

Nie w pełni poznany patomechanizm ChLC opiera się na istnieniu przewlekłego stanu zapalnego. Kluczową rolę w patogenezie ChLC odgrywa wpływ czynników środowiskowych, takich jak antygeny pokarmowe i bakteryjne na śluzówkowy układ immunologiczny jelit. Przyjmuje się również, że na rozwój choroby wpływ ma zaburzenie składu mikrobioty jelitowej, co jest związane z typowym dla ChLC zmniejszeniem tolerancji na antygeny bakterii flory jelitowej. Przyczyniają się do tego grasicze procesy prowadzące do apoptozy autoreaktywnych limfocytów rozpoznających antygeny, które w warunkach fizjologicznych znajdują się w przewodzie pokarmowym.

Nieprawidłowe funkcjonowanie śluzówkowego układu immunologicznego oraz krzyżowe reakcje z antygenami bakteryjnymi i antygenami komórek nabłonka prowadzą do rozwoju stanu zapalnego. Limfocyty T CD4+ i CD8+, limfocyty B, komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i neutrofile migrują do obszarów objętych procesem zapalnym, gdzie są aktywowane, wytwarzają i uwalniają cytokiny prozapalne, co w konsekwencji stymuluje lokalny proces zapalny. W patogenezie ChLC we krwi obwodowej dochodzi do wzrostu liczby komórek efektorowych, w tym wzrostu liczby aktywowanych limfocytów T antygeny różnicowania komórkowego 4 (CD4), limfocytów antygeny różnicowania komórkowego 8 (CD8) oraz limfocytów cytotoksycznych, nabłonkowych limfocytów cytolitycznych i limfocytów T zawierających białko porotwórcze. Dodatkowo w błonie śluzowej jelit chorych na ChLC obserwuje się zwiększone stężenie mastocytów, które wydzielają histaminę, tryptazę, interleukinę-16, substancję P oraz heparynę. Wykazano również dysfunkcję neutrofili, polegającą na zmniejszonej aktywności wybuchu tlenowego, zmniejszeniu wytwarzania anionu ponadtlenkowego oraz nieprawidłowej fagocytozie. W wycinkach tkankowych pochodzących od chorych stwierdza się upośledzenie mikrounaczynienia błony śluzowej jelit, szczególnie w miejscach aktywnego procesu zapalnego [Fedak 2010, Swora 2012].

W patogenezie NChZJ podkreśla się także rolę angiogenezy oraz antyangiogenezy związanych z procesem tworzenia oraz uniemożliwieniem tworzenia naczyń krwionośnych. We wtórnym patomechanizmie przewlekłego stanu zapalnego jelit wyróżnia się fibrogenezę, prowadzącą do włóknienia [Swora 2012].

3.4. Rozpoznawanie

Do tej pory nie ustalono jednoznacznych kryteriów pozwalających na rozpoznanie choroby. Ze względu na niespecyficzne objawy oraz okresy naprzemiennych zaostrzeń i remisji, diagnostyka jest złożona i opiera się na ogólnej ocenie klinicznej. Konieczne jest także potwierdzenie rozpoznania za pomocą wyników badań biochemicznych, radiologicznych lub histologicznych [Łodyga 2021]. Do najczęstszych objawów choroby zalicza się biegunkę, bóle brzucha oraz zmniejszenie masy ciała, w przypadku występowania tych objawów u młodej osoby należy zawsze podejrzewać ChLC [Łodyga 2021].

Badania przedmiotowe, endoskopowe i obrazowe pozwalają na rozpoznanie zmian zapalnych w jelitach oraz w pozostałych odcinkach przewodu pokarmowego. Konieczne jest także wykonanie diagnostyki różnicowej innych chorób o zbliżonym obrazie klinicznym, zależnie od umiejscowienia zmian chorobowych. Jeśli zmiany obejmują jelito grube, należy wykluczyć:

WZJG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego), niedokrwienne zapalenie jelita grubego, rak okrężnicy oraz inne NChZJ. Gdy zmiany zlokalizowane są w jelicie krętym diagnostyka różnicowa obejmuje: gruźlicę jelit oraz ostre zapalenie jelita krętego. Nie istnieją ścisłe kryteria pozwalające odróżnić ChLC jelita grubego od WZJG. Na obecność WZJG wskazują krwawienia z odbytu, stan zapalny ograniczony do odbytnicy, obecność polipów zapalnych, czy brak zmian okołoodbytowych i przetok [Szczeklik 2022].

Badania endoskopowe

Podstawą w rozpoznaniu ChLC jest badanie endoskopowe jelita grubego oraz jelita krętego z pobraniem wycinków. Dodatkowo badanie to umożliwia ocenę aktywności choroby oraz rodzaju i rozległości zmian. Ponadto przeprowadza się ileokolonoskopię, tj. kolonoskopię z oceną końcowego odcinka jelita krętego, pobiera się ≥ 2 wycinków z jelita krętego i z każdego odcinka jelita grubego [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

Obraz endoskopowy w łagodnej postaci choroby wykazuje drobne owrzodzenia błony śluzowej, przypominające afry w jamie ustnej. Wraz z rozwojem ChLC pojawiają się obszary głęboko i nieregularnie owrzodzone oraz rozległe nadżerki z płytkimi owrzodzeniami. U chorych na ChLC o ciężkim nasileniu w obrazie endoskopowym charakterystyczne są linijne owrzodzenia poprzeczne i podłużne w postaci brukowania błony śluzowej, a także zmiany odcinkowe w końcowym odcinku jelita krętego i okołoodbytowe [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

Obraz endoskopowy typowy dla ChLC, o ile wykluczono inne przyczyny objawów klinicznych, jest wystarczający do rozpoznania choroby i wdrożenia leczenia. Jednocześnie na podstawie prawidłowego obrazu endoskopowego nie można wykluczyć ChLC, gdyż w standardowym badaniu endoskopowym nie jest możliwe uwidocznienie zmian w jelicie cienkim. Wówczas rozpoznanie choroby zwykle ustala się za pomocą badań radiologicznych – tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

U chorych z rozpoznaną ChLC, u których występują objawy z górnego odcinka przewodu pokarmowego, przed podjęciem decyzji o leczeniu, należy wykonać gastroscopię z oceną zaopuszkowej części dwunastnicy i pobraniem wycinków (rozpoznanie choroby trzewnej) [Łodyga 2021].

Badania laboratoryjne i serologiczne

W czasie rozpoznania ChLC wykonuje się podstawowe badania laboratoryjne. Nie pozwalają one na ustalenie rozpoznania, jednak mają zastosowanie w ocenie aktywności choroby

i określeniu stopnia niedoborów. Wykonuje się morfologię krwi obwodowej i oznaczenie wykładników stanu zapalnego, w tym stężenia białka C-reaktywnego (CRP), odczynu Biernackiego (OB) i kalprotektyny w stolcu. Można również ocenić wykładniki stanu odżywienia i zaburzeń wchłaniania (stężenie białka całkowitego i albumin, żelaza) [Łodyga 2021, Szczeklik 2022]

W czasie różnicowania NChZJ wykonuje się oznaczenie przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), które obserwuje się u ok. 60% chorych z ChLC oraz przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (pANCA). O ChLC świadczy konfiguracja ASCA(+) i pANCA(-), z kolei o WZJG konfiguracja ASCA(-) i pANCA(+). Dla ChLC swoista jest także obecność ASCA w klasie IgA i IgG [Szczeklik 2022].

Badania obrazowe

Obrazy z badań USG (ultrasonograficznych), TK oraz rezonansu magnetycznego umożliwiają ocenę grubości oraz szerokości światła jelita. Badania te pozwalają na uwidocznienie zmian chorobowych (ropnie, zwężenia, przetoki) znajdujących się poza światłem przewodu pokarmowego lub w jelicie cienkim. W celu oceny tych zmian stosuje się TK lub MR metodą enterografii lub enteroklizy, przy czym wykonywanie TK powinno ograniczać się do niezbędnego minimum. Do oceny przetok okołodbytniczych wykorzystuje się rezonans magnetyczny miednicy mniejszej oraz USG przezodbytnicze, które można również wykonać jako badanie wstępne [Łodyga 2021, Szczeklik 2022].

Badanie kontrastowe jelit pozwala dodatkowo na ocenę odcinkowych zmian w jelicie cienkim i grubym, w tym powikłań, takich jak zwężenia, przetoki i charakterystyczne owrzodzenia obrazowane jako „kolce róży” lub „spinki do mankietów”. Badania te nie są jednak zalecane w celu rozpoznania ChLC [Szczeklik 2022].

Badanie histologiczne wycinka błony śluzowej

Do oceny histopatologicznej stosuje się wycinki pobrane w trakcie endoskopii, przy czym ich wartość diagnostyczna jest ograniczona, ponieważ są zbyt płytkie i ocena mikroskopowa zazwyczaj wykazuje jedynie cechy nieswoistego zapalenia błon śluzowych. U ok. 60% chorych w ścianie jelita stwierdza się obecność nieserowaciejących ziarniniaków zbudowanych z komórek nabłonkowatych, komórek olbrzymich wielojądrowych typu Langhansa i limfocytów [Szczeklik 2022].

3.4.1. Skale oceny aktywności klinicznej choroby

Na podstawie oceny objawów klinicznych oraz testów laboratoryjnych opracowano wiele skal określających aktywność kliniczną ChLC. W niniejszej analizie przedstawiono te najczęściej stosowane, tj.: klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI), wskaźnik aktywności Harvey’a-Bradshawa (HB) oraz skala oceny klinicznej dokonanej przez lekarza (PGA). Najszerzej używaną skalą jest klasyfikacja CDAI [Baumgart 2007, Łodyga 2021].

Za pomocą zwalidowanej skali CDAI oceniana jest aktywność kliniczna choroby. Została ona oparta na parametrach typowych dla ChLC. Całkowita liczba punktów możliwych do uzyskania w skali CDAI wynosi 600 i obliczana jest na podstawie tygodniowej obserwacji objawów u chorego. Skala ta jest jednak złożona z wielu elementów, w związku z czym jest trudna do codziennego stosowania. Szczegółową ocenę aktywności na podstawie skali CDAI przedstawiono w poniższej tabeli [Baumgart 2007, Łodyga 2021].

Tabela 2.
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w skali CDAI

Zmienna	Mnożnik
Liczba luźnych stolców/tydzień	suma × 2
Ból brzucha w skali 0–3/tydzień	suma × 5
Samopoczucie w skali 0–4/tydzień	suma × 7
Objawy pozajelitowe (0 – brak, 1 – za każdy)	suma × 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	× 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	× 10
Hematokryt (Ht) kobiet (42 – Ht), mężczyźni (47 – Ht)	× 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	× 1

Na podstawie liczby punktów uzyskanych w skali CDAI klasyfikuje się ChLC jako w „remisji klinicznej” lub „aktywną”. Aktywność ocenia się w zależności od nasilenia choroby jako łagodną, umiarkowaną lub ciężką [Baumgart 2007, Łodyga 2021]. Ponadto za pomocą skali CDAI ocenia się odpowiedź kliniczną na leczenie zdefiniowaną jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 punktów [Łodyga 2021].

Wskaźnik aktywności HB również służy do oceny nasilenia ChLC. W porównaniu ze skalą CDAI wynik w HB jest łatwiejszy do obliczenia [Harvey 1980, Łodyga 2021, Rosenbach 2010]. Całkowita liczba punktów możliwych do uzyskania w HB wynosi 16. Szczegółową ocenę aktywności choroby na podstawie wskaźnika HB przedstawiono w poniższej tabeli [Harvey 1980, Łodyga 2021].

Tabela 3
Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB

Cecha	Punktacja	Opis
A: Samopoczucie	0	Bardzo dobry
	1	Nieznacznie słabszy
	2	Słaby
	3	Bardzo słaby
	4	Wyjątkowo słaby
B: Ból brzucha	0	Brak
	1	Łagodny
	2	Umiarkowany
	3	Silny
C: Liczba luźnych stolców/dzień		n/d
D: Guz w jamie brzusznej	0	Brak
	1	Obecność wątpliwa
	2	Obecny
	3	Obecny i bolesny
E: Objawy pozajelitowe: ból stawów, zapalenie błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, aftowe owrzodzenia, piodermia zgorzelinowa, szczelina odbytu, nowa przetoka, ropień	1 punkt za każde powikłanie	n/d

Klasyfikacja aktywności ChLC na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB znajduje się w poniższej tabeli [Harvey 1980, Łodyga 2021, Szczeklik 2022, Van Assche 2010].

Tabela 4
Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w skali CDAI oraz na podstawie wskaźnika HB

Aktywność choroby	Postać	CDAI [punkty]	HB [punkty]	Charakterystyka
Remisja	n/d	poniżej 150	poniżej 5	• brak objawów choroby lub powikłań zapalnych; • ewentualne objawy nie wpływają na jakość życia; • obserwowana odpowiedź na zastosowaną terapię.
Choroba aktywna	Łagodna	150-219	5-7	• leczenie ambulatoryjne, chory chodzący, jedzący i pijący; • utrata masy ciała < 10%; • brak cech niedrożności jelit; • brak gorączki i odwodnienia; • nie ma wyczuwalnego oporu lub nadmiernej tkliwości w obrębie jamy brzusznej; • zazwyczaj stężenie CRP > GGN (górnej granicy normy).

Aktywność choroby	Postać	CDAI [punkty]	HB [punkty]	Charakterystyka
	Umiarkowana	220-450	8-16	- okresowe wymioty lub utrata masy ciała > 10%; - nieskuteczne leczenie choroby w postaci łagodnej lub tkliwy opór; - brak jawnej niedrożności; - stężenie CRP > GGN.
	Ciężka	powyżej 450 ²	powyżej 16	- wyniszczenie organizmu – wskaźnik masy ciała poniżej 18 kg/m²) lub istnienie niedrożności lub ropnia; - pomimo intensywnego leczenia utrzymujące się objawy; - stężenie CRP znacznie podwyższone.

Istnieje również skala PGA, w której lekarz może ocenić nasilenie choroby. W skali PGA aktywność ChLC określa się jako: nieaktywną, łagodną, umiarkowaną lub ciężką [Walters 2011].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Do głównych objawów nieswoistych w ChLC zalicza się osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym i utrata masy ciała z powodu niedostatecznego odżywiania lub zespołem upośledzonego wchłaniania. U ok. 70-90% chorych występują biegunki, w których rzadko pojawia się domieszka krwi, bóle brzucha o różnym nasileniu i lokalizacji, brak łaknienia oraz nudności, wzdęcia i uczucie przepełnienia po posiłkach [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2022].

W przebiegu ChLC początkowo zajęciu ulega błona śluzowa, a wraz z postępem choroby zmiany zapalne obejmują wszystkie warstwy jelita [Kosińska 2006, Swora 2012, Szczeklik 2022].

² istnieje pewna rozbieżność w interpretacji skali CDAI odnośnie do klasyfikacji nasilenia ciężkości ChLC. Według publikacji Best 1976 wynik > 450 punktów wskazuje na ChLC o bardzo ciężkim nasileniu [Best 1976]. Natomiast w dostępnej literaturze najczęściej wynik 220-450 punktów klasyfikuje się jako chorobę umiarkowaną, z kolei >450 punktów jako ciężką. W wytycznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) za ciężką postać choroby uznano występowanie bardzo złego ogólnego stanu zdrowia i co najmniej jednego objawu, tj. utrata masy ciała, gorączka, ból brzucha o ciężkim nasileniu lub częste oddawanie płynnego stolca (≥3-4/dobę), zastosowana definicja odpowiada, choć nie w pełni, klasyfikacji z publikacji Best, gdzie jako ciężkie nasilenie choroby przyjmuje się wynik ≥300 punktów (lub HB ≥8) [NICE 2019]

Zmiany mogą pojawić się we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego, dlatego objawy kliniczne głównie zależą od umiejscowienia i rozległości zmian zapalnych oraz stopnia ich zaawansowania:

- zmiany w końcowym odcinku jelita krętego (*ileitis terminalis*) występują u 40-50% chorych;
- zmiany równocześnie w jelicie cienkim i grubym (*ileocolitis*) występują u 30-40% chorych;
- zmiany wyłącznie w jelicie grubym występują u 20% chorych [Szczeklik 2022].

Szczegółowa charakterystyka obrazu klinicznego ChLC znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 5
Obraz kliniczny w chorobie Leśniowskiego-Crohna w zależności od lokalizacji zmian

Lokalizacja zmian	Charakterystyka
Końcowy odcinek jelita krętego	• postać klasyczna ChLC; • początek zazwyczaj utajony, rzadko ostry; • pierwszymi objawami choroby mogą być gorączka, niedokrwistość, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym (spowodowany ropniem zakątniczym); • bóle brzucha – u ok. 80% chorych, zazwyczaj w prawym dolnym kwadrancie, nasilają się po posiłkach; • biegunka – mogą wystąpić smoliste stolce, rzadko domieszka krwi w stolcu; • wyczuwalny guz w prawym dolnym kwadrancie brzucha – u ok. 30% chorych; • zespół upośledzonego wchłaniania (biegunka tłuszczowa); • niedokrwistość; • hipoproteinemia; awitaminoza (głównie witamina B₁₂); zaburzenia elektrolitowe; • wraz z postępem choroby występuje niedożywienie i wyniszczenie organizmu; • obrzęki – w przypadku hipoalbuminemii; • zmiany zapalne w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft.
Jelito grube	• objawy charakterystyczne dla WZJG; • biegunka – najczęstszy i z reguły pierwszy objaw choroby, rzadko domieszka krwi w stolcu; • ból brzucha – szczególnie u chorych z zajęcią kątnicą i jelitem krętym; • zmiany zapalne w postaci rozległych, głębokich owrzodzeń lub aft.
Jama ustna	• ból jamy ustnej i dziąseł; • owrzodzenia aftowe (afte Suttona).
Przełyk	• dysfagia; • odynofagia.
Żołądek i dwunastnica	• objawy przypominające chorobę wrzodową i zwężenie odźwiernika; • ból brzucha; • wymioty.
Okolica odbytu	• wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie, przetoki okołoodbytowe – w 27% są pierwszym objawem choroby, występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: Mierzwa 2007, Szczeklik 2022 [Mierzwa 2007, Szczeklik 2022]

Choroba Leśniowskiego-Crohna ma charakter nawrotowy. Naprzemiennie występują remisja oraz zaostrzenia objawów klinicznych. Remisja określana jest jako okres, w którym brak objawów choroby, przy czym w praktyce przyjmuje się, że w czasie remisji mogą występować nieznaczące objawy choroby, niewpływające na jakość życia chorego. Z kolei zaostrzenie to pojawienie się objawów choroby u chorego w stanie remisji. Wyróżnia się także wczesne zaostrzenie, definiowane jako zaostrzenie, które wystąpiło w czasie do 3 miesięcy od osiągnięcia remisji. Objawy zaostrzenia potwierdza się badaniami laboratoryjnymi, obrazowymi i/lub endoskopowymi [Łodyga 2021].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie

Rokowanie w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest niepomyślne, a przebieg choroby trudny do przewidzenia. Całkowite wyleczenie prawdopodobnie nie jest możliwe, a u większości chorych dochodzi jedynie do okresowej remisji [Szczeklik 2022].

Nie rozpoznano czynników umożliwiających przewidzenie przebiegu choroby. Wiadomo jednak, że niektóre czynniki ryzyka wiążą się z cięższym przebiegiem choroby. Zalicza się do nich palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania ChLC, postać zwężającą i przetokową, rozlany typ choroby i występowanie zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Zakończenie palenia papierosów znacznie zwiększa szansę na osiągnięcie remisji [Łodyga 2021].

U około połowy chorych na ChLC konieczne jest leczenie chirurgiczne, jednak w większości przypadków wyniki operacji nie są w pełni zadowalające, a u co drugiego chorego zabieg należy powtórzyć. U chorych ze zmianami w jelicie cienkim częstość nawrotów wynosi ok. 70%. Lepsze rokowania mają chorzy z zajęciem jelita grubego. U ok. 7-10% chorych, nawet w przypadku wykonania proktokolektomii, pojawiają się zmiany chorobowe zlokalizowane w jelicie krętym [Szczeklik 2022]. W wytycznych ECCO 2024 podkreślono, że na przebieg choroby wpływa dodatkowo zbyt krótkie stosowanie wybranego leczenia, które wiąże się z ryzykiem szybkiego nawrotu. Co więcej, jeśli po zbyt szybkim przerwaniu terapii, ponownie wdroży się leczenie, nie wszyscy chorzy osiągną remisję [ECCO 2024].

Powikłania

Do typowych powikłań ChLC zalicza się przetoki wewnętrzne i zewnętrzne, zwężenie światła jelit oraz ropnie międzypętlowe. W ok. 20-30% przypadków obserwuje się powikłania

pozajelitowe, które mogą pojawić się przed wystąpieniem zmian w przewodzie pokarmowym. Najczęściej są to zmiany stawowe, takie jak zapalenie stawów obwodowych i osiowych, oczne – zapalenie błony naczyniowej oka, skórne – piodermia zgorzelinowa i rumień guzowaty, a także kamica żółciowa, kamica moczowa i palce pałeczkowate [Kosińska 2006, Łodyga 2021, Mierzwa 2007, Szczeklik 2022].

3.6. Epidemiologia

Obecnie najwyższa zachorowalność na ChLC występuje w krajach wysoko rozwiniętych, szczególnie w krajach Europy Zachodniej oraz Ameryce Północnej. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby zachorowań wśród dzieci i młodych dorosłych [Namysłowska 2023].

We wszystkich badanych regionach świata zapadalność na NChZJ wzrasta lub utrzymuje się na stałym poziomie. Przyjmuje się, że chorobowość na choroby zapalne jelit będzie wzrastała globalnie, co związane jest z niską śmiertelnością z ich powodu oraz młodym wiekiem w chwili rozpoznania choroby. Szacuje się, że na NChZJ choruje 1,3% populacji USA oraz 1,1% populacji Wielkiej Brytanii. Najwyższą zapadalność oraz chorobowość na ChLC obserwuje się w Europie, Ameryce Północnej i Australii [Łodyga 2021, Molodecky 2012]. Zapadalność na ChLC w krajach Unii Europejskiej wynosi 0,4-22,8/100 000, a chorobowość w zależności od kraju zawiera się w zakresie 1,5-331/100 000 [Zhao 2020]. Najniższe wskaźniki występowania ChLC obserwuje się w krajach rozwijających się w Afryce Południowej (0,3-2,6/100 000) i w Ameryce Łacińskiej (0-0,03/100 000) [Ghazi 2019].

Rozpowszechnienie ChLC jest zbliżone u kobiet i mężczyzn. Choroba najczęściej rozpoznawana jest pomiędzy 15. a 25. r.ż. [Namysłowska 2023]. Drugi szczyt zachorowań prawdopodobnie występuje pomiędzy 5. a 7. dekadą życia, jednak dane są niejednoznaczne [Łodyga 2021]. U około 15% chorych chorobę rozpoznaje się w okresie dziecięcym lub niemowlęcym [Mierzwa 2007].

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze współczynniki epidemiologiczne dotyczące ChLC w Europie.

Tabela 6.
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania ChLC w Europie

Wskaźnik	ChLC	
	Częstość występowania	Zapadalność
Europa	1,5-331/100 000 mieszkańców	0,4-22,8/100 000 mieszkańców

Źródło: Zhao 2020

Analizując dane dla Polski, należy mieć na uwadze ograniczony stopień znajomości danych dotyczących rozpowszechnienia nieswoistych chorób zapalnych jelit, w tym ChLC. W 2020 r. w Polsce częstość występowania ChLC wynosiła 61,6 chorych na 100 000 mieszkańców, była nieznacznie wyższa u mężczyzn niż u kobiet i głównie dotyczyła chorych w wieku 20-29 lat (101,1 chorych na 100 000 mieszkańców). Natomiast zapadalność na ChLC w 2018 r. w Polsce wynosiła 4,7 chorych na 100 000 mieszkańców i była wyższa u mężczyzn. Szczyt zapadalności na ChLC obserwowany jest w grupie wiekowej 20-29 lat (8,2 chorych na 100 000 mieszkańców) i kolejno 10-19 lat (7,2 chorych na 100 000 mieszkańców). Podkreślić należy także fakt, że w okresie 2012-2018 r. częstość występowania ChLC w populacji polskiej z roku na rok znacząco wzrastała [Zagórowicz 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono dane nt. chorobowości oraz zapadalności na ChLC w Polsce.

Tabela 7.
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania ChLC w Polsce

Wskaźnik	ChLC	
	Współczynnik surowy	EASR (95% CI)
Częstość występowania w 2020 r.	61,6/100 000 mieszkańców	60,3 (59,5; 61,0)
Zapadalność w 2018 r.	4,7/100 000 mieszkańców	4,6 (4,4; 4,8)

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

W opinii ekspertów klinicznych w Polsce w 2020 r. było 23 574 chorych na ChLC, z liczbą nowych zachorowań w ciągu roku wynoszącą 1 600 chorych [AOTMiT 2021]. Według statystyk NFZ do Programu Lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” w 2023 włączono 3 361 chorych, w tym 271 dzieci [Statystyki NFZ].

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

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

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ChLC przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 4.1, 4.2, 4.3, 4.4), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, przeprowadzono analizę finansowania dostępnych opcji terapeutycznych, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: B.32: Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50).

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z ChLC.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje³ oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu ChLC.

Spośród odnalezionych zagranicznych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, ponieważ zawierają najbardziej aktualne dane⁴.

Dodatkowo uwzględniono najnowsze wytyczne polskie, które zostały opublikowane w 2021 roku. Należy podkreślić, że ze względu na brak aktualizacji wytycznych polskich, zalecenia w nich prezentowane nie są w pełni aktualne, a tym samym mogą nie odzwierciedlać w pełni aktualnej praktyki klinicznej i nie zawierać zaleceń dotyczących dostępnych obecnie nowoczesnych terapii.

Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na ChLC.

³ W ramach niniejszego rozdziału opisano jedynie wytyczne kliniczne wydane przez organizacje europejskie oraz pochodzące z Ameryki Północnej

⁴ Zidentyfikowano również wytyczne JGAA 2021 oraz Yamamoto-Furusho 2021, jednakże odstąpiono od ich opisu ze względu na duże różnice pomiędzy populacją docelową a regionem, w którym opracowano wytyczne.

Organizacja ⁵ i rok wydania	Zakres
Wytyczne zagraniczne	
ACG 2025	Postępowanie w ChLC u dorosłych
AGA 2025	Postępowanie w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
BSG 2025	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
ECCO 2024	Postępowanie w ChLC
NHS 2022	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
FNC 2021	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
Wytyczne polskie	
PTG 2021	Leczenie ChLC

Data wyszukiwania: 27 października 2025 r.

Zalecenia w populacji docelowej

U chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią ChLC w przypadku braku skuteczności, nietolerancji lub zależności od leków steroidowych zaleca się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego, np. tiopuryny: azatiopryna (AZA) lub 6-merkaptopuryna (6-MP) lub leków biologicznych. Dostępne opcje obejmują inhibitory TNF-alfa [infliksymab (INF), adalimumab (ADA)], **guselkumab**, wedolizumab (WED), ustekinumab (UST), a także upadacytynib (UPA), mirikizumab (MIRI) i ryzankizumab (RIS). Leczenie terapią zaawansowaną w skojarzeniu z tiopurynami lub metotreksatem sugerowane jest wyłącznie w przypadku inhibitorów TNF-alfa.

Według najnowszych wytycznych AGA z 2025 roku, w przypadku chorych niestosujących uprzednio leczenia zaawansowanego sugerowaną opcją terapeutyczną są **leki o wyższej skuteczności** (INF, ADA, WED, UST, RIS, MIRI, **GUS**) wobec leków o niższej skuteczności (certolizumab pegol, UPA). Natomiast w grupie chorych, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 terapię zaawansowaną (w szczególności inhibitory TNF-alfa) sugerowaną opcją terapeutyczną są **leki o wyższej skuteczności** (**GUS**, ADA, RIS, UPA) lub leki

⁵ ACG, ang. American College of Gastroenterology – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii; AGA, ang. American Gastroenterological Association – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; BSG, ang. British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii; FNC, ang. French National Consensus – Francuski Konsensus Narodowy; NHS, ang. National Health Service – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii; ECCO, ang. European Crohn's and Colitis Organisation – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna; PTG – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

o umiarkowanej skuteczności (UST, MIRI) wobec leczenia o niższej skuteczności (WED, certolizumab pegol).

Leczenie biologiczne należy rozpocząć wcześniej u chorych z agresywnym przebiegiem choroby – obecnością przetok, głębokich owrzodzeń lub rozległym zajęciem jelita. Takie podejście może ograniczyć ryzyko powikłań, hospitalizacji i interwencji chirurgicznych.

U chorych, u których uzyskano remisję dzięki terapii biologicznej, zaleca się kontynuację leczenia podtrzymującego tym samym lekiem. W przypadku nietolerancji tiopuryn alternatywą w leczeniu podtrzymującym może być metotreksat.

Terapie skojarzone (szczególnie infliksymabu z azatiopryną) są skuteczniejsze niż monoterapia u chorych z cięższym przebiegiem choroby. W przypadku adalimumabu terapia skojarzona jest zalecana wyłącznie w wytycznych *BSG 2025*.

W wytycznych AGA 2025 i ACG 2025 podano również informację, iż infliksymab oraz wedolizumab podawane podskórnie wykazują porównywalną skuteczność z tymi lekami podawanymi dożylnie w podtrzymaniu.

Nie rekomenduje się długotrwałego leczenia steroidami ani stosowania dawek suboptymalnych. Na każdym etapie terapii zaleca się także rozważyć możliwość leczenia chirurgicznego.

Należy zaznaczyć, że w rekomendacjach wydanych przed 2025 rokiem nie zawarto zaleceń dotyczących zastosowania GUS ze względu na niedawną jego rejestrację we wnioskowanym wskazaniu. Warto dodać, że produkt leczniczy Tremfya® został zatwierdzony do stosowania w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna przez komisję Europejskiej Agencji Leków (EMA) dnia 02.05.2025 roku [EMA 2025].

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 8.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC⁶

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
Wytyczne zagraniczne ⁷		
ACG 2025	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa	Infliksymab i.v., adalimumab s.c., certolizumab pegol s.c. - Zaleca się stosowanie leków anty-TNF w celu indukcji oraz utrzymania remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). - U chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni tymi lekami, rekomenduje się terapię skojarzoną INF i.v. z tiopurynami, ponieważ wykazuje ona przewagę nad monoterapią zarówno samymi lekami immunomodulującymi, jak i samym INF i.v. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów) - U chorych z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem ChLC, którzy dobrze reagują na leczenie INF i.v., zaleca się stosowanie INF podskórnie jako alternatywną metodę utrzymania remisji. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów) Leki biopodobne: - Wykazują skuteczność w leczeniu chorych z umiarkowanym i ciężkim przebiegiem ChLC. Mogą być stosowane zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, również jako leczenie <i>de novo</i>. - Dostępne dane potwierdzają, że u chorych ze stabilną chorobą, będących w trakcie leczenia podtrzymującego, można bezpiecznie przejść lub zmienić leczenie na biopodobny INF lub ADA bez utraty skuteczności. - W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi na leczenie indukcyjne i podtrzymujące, można rozważyć optymalizację dawki terapii biologicznej, w tym terapii anty-IL-12/23, anty-TNF oraz anty-integrynowej.

⁶ W tabeli przedstawiono wyłącznie opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej, tj. wśród chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego lub biologicznego (w tabeli nie uwzględniono zatem leczenia konwencjonalnego stosowanego tylko w ramach 1 linii terapii, m.in. leków z grupy kortykosteroidów oraz 5-aminosalicylanów)

⁷ Należy zaznaczyć, że w dokumencie ECCO 2024 nie przedstawiono opisu wytycznych w zależności od populacji chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego/biologicznego, podczas gdy w starszych wytycznych klinicznych często przedstawiano taki podział. Należy mieć na uwadze, że odzwierciedla to zmianę praktyki klinicznej – zgodnie z aktualną wiedzą sugeruje się włączanie skutecznych terapii biologicznych na jak najwcześniejszym etapie leczenia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
AGA 2025		Inhibitory TNF-alfa - Adalimumab oraz infliksymab są rekomendowane w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu z brakiem leczenia (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej do wysokiej jakości). - Certolizumab pegol stanowi sugerowaną opcję leczenia w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu z brakiem leczenia (Warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości). - Leki biopodobne INF i ADA mogą być uznane za równoważne względem leków oryginalnych; - Infliksymab podawany podskórnie wykazuje porównywalną skuteczność z infliksymabem podawanym dożylnie w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym; - U chorych z częściową odpowiedzią na leki podawane w standardowych dawkach, w szczególności u chorych z cięższym nasileniem choroby, dodatkową korzyść można uzyskać poprzez terapię z wydłużoną indukcją lub eskalacją dawki leku; <u>Chorzy niepoddani uprzednio terapii zaawansowanej:</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej skuteczności (w przypadku inhibitorów TNF-alfa tj. INF, ADA) wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (certolizumab pegol, UPA). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. <u>Chorzy leczeni uprzednio co najmniej 1 terapią zaawansowaną (w szczególności inhibitorem TNF-alfa):</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej skuteczności (w przypadku inhibitorów TNF-alfa tj. ADA) lub umiarkowanej skuteczności wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (w tym certolizumab pegol). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. - Leczenie w II linii inhibitorem TNF-alfa (głównie INF lub ADA) jest skuteczne u chorych, którzy przerwali stosowanie inhibitora TNF-alfa w I linii zarówno w związku z wtórną utratą odpowiedzi, jak i powstania immunogenności lub nietolerancji. Należy wtedy rozważyć lek o odmiennym mechanizmie działania. - Niektórzy chorzy, u których wystąpił brak skuteczności kilku leków biologicznych, wymagają zastosowania dłuższego okresu indukcyjnego w celu osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. <u>Leczenie skojarzone:</u> - Leczenie INF w skojarzeniu z lekami z grupy tiopuryn jest sugerowaną opcją wobec monoterapii INF u chorych, którzy nie otrzymywali uprzednio leków z grupy tiopuryn (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). - Nie sformułowano rekomendacji dotyczącej preferencji stosowania INF w skojarzeniu z metotreksatem wobec monoterapii INF (Brak rekomendacji, brak dowodów).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- Nie sformułowano rekomendacji dotyczącej preferencji stosowania ADA w skojarzeniu z tiopurynami lub z metotreksatem wobec monoterapii ADA (Brak rekomendacji, brak dowodów). Zakończenie terapii: - Sugeruje się zakończenie podawania leków immunomodulujących u chorych leczonych inhibitorami TNF-alfa w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi, u których remisja wolna od kortykosteroidów trwa co najmniej 6 miesięcy (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). - Sugeruje się nieprzerywanie terapii inhibitorami TNF-alfa u chorych leczonych inhibitorami TNF-alfa w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi, u których remisja wolna od kortykosteroidów trwa co najmniej 6 miesięcy (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości). <u>Wczesna terapia lekami zaawansowanymi</u> - Wczesne rozpoczęcie terapii zaawansowanej jest sugerowaną opcją leczenia wobec terapii z eskalacją leczenia (krokowej) rozpoczynającej się od kortykosteroidów i/lub leków immunomodulujących w monoterapii. (Warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości) Wszystkie badania wskazują na leczenie skojarzone inhibitorów TNF-alfa z lekami immunomodulującymi.
BSG 2025		Sugerowane jest stosowanie terapii zaawansowanych w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, umiarkowana wielkość efektu). Infliksymab - Sugerowane jest stosowanie infliksymabu (w tym leków biopodobnych) w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów, umiarkowana wielkość efektu). - Zaleca się leczenie skojarzone infliksymabem z analogami puryn w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów, umiarkowana wielkość efektu). - Rutynowe przerwanie terapii infliksymabem nie jest zalecane w czasie 1 roku stabilnej remisji w ChLC (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów, umiarkowana wielkość efektu). Adalimumab - Rekomendowane jest stosowanie adalimumabu (w tym leków biopodobnych) w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów, umiarkowana wielkość efektu). - Zaleca się leczenie skojarzone adalimumabu z analogami puryn w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów, umiarkowana wielkość efektu).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
ECCO 2024		Chorzy po resekcji chirurgicznej Leczenie INF lub ADA stanowi sugerowaną opcję leczenia po resekcji krętniczo-okrężniczej u chorych na ChLC, w przypadku znaczącego ryzyka nawrotu choroby lub w przypadku preferencji chorego rozpoczęcia wczesnego leczenia, lub na podstawie dowodów endoskopowych, lub nawrotu choroby w czasie 6 mies. po resekcji (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, duża wielkość efektu).
		Infliksymab <u>Terapia indukcyjna (w celu uzyskania remisji):</u> - Zaleca się stosowanie infliksymabu u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią ChLC. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) - Rekomenduje się terapię skojarzoną infliksymabu z tiopuryną u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią ChLC. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) <u>Terapia podtrzymująca (w celu utrzymania remisji):</u> - Zaleca się kontynuację leczenia infliksymabem u chorych z umiarkowaną do ciężkiej ChLC. (Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, konsensus: 100%) - W przypadku terapii skojarzonej INF z tiopuryną, rekomenduje się jej kontynuację przez co najmniej 6-12 miesięcy. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) <u>Strategia deeskalacji:</u> - U chorych, którzy osiągnęli długotrwałą remisję dzięki terapii INF i tiopuryną, sugeruje się przejście na monoterapię INF i odstawienie tiopuryn. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) Adalimumab <u>Terapia indukcyjna:</u> - Zaleca się rozpoczęcie leczenia ADA u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) - U chorych wcześniej nieleczonych biologicznie, preferowana jest monoterapia ADA zamiast terapii skojarzonej z tiopurynami. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) - ADA i UST wykazują równoważną skuteczność w leczeniu indukcyjnym w tej grupie chorych. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<u>Terapia podtrzymująca:</u> - Leczenie ADA w celu utrzymania skuteczności leczenia jest zalecane u chorych z umiarkowaną do ciężkiej ChLC. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) - U chorych wcześniej nieleczonych biologicznie, zaleca się stosowanie monoterapii ADA w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi. (Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, konsensus: 98%) - Terapie podtrzymujące ADA i UST są równie skuteczne u chorych bez wcześniejszej terapii biologicznej. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) Certolizumab <u>Terapia indukcyjna:</u> - certolizumab może być stosowany w celu uzyskania remisji u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 97%) <u>Terapia podtrzymująca:</u> - Zaleca się kontynuację leczenia CER w tej samej populacji chorych. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%)
NHS 2022		Infliksymab i adalimumab - stosowanie INF lub ADA zaleca się u chorych z ciężką, aktywną postacią ChLC, szczególnie jeśli: - dotychczasowe leczenie (np. glikokortykosteroidy lub leki immunosupresyjne) było nieskuteczne, - wystąpiła nietolerancja lub istnieją przeciwwskazania do terapii standardowej. - INF i ADA rekomendowane są jako leczenie 1. linii w ciężkiej postaci ChLC. - choć brak jest bezpośrednich badań porównawczych pomiędzy INF a ADA, dostępne dane sugerują porównywalną skuteczność obu leków. - leczenie biologiczne powinno być prowadzone przez okres do 12 miesięcy od jego rozpoczęcia lub do momentu braku skuteczności lub konieczności interwencji chirurgicznej. - po upływie tego okresu kontynuacja terapii powinna być rozważana wyłącznie u chorych z aktywną postacią choroby. - Infliksymab jest zalecany u chorych z przetokami: - jeśli wcześniejsze leczenie (obejmujące antybiotyki, drenaż lub immunosupresję) nie przyniosło poprawy, - wystąpiła nietolerancja lub istnieją przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
FNC 2021		Inhibitory TNF-alfa <u>Chorzy z umiarkowaną postacią ChLC:</u> • U chorych steroidozależnych, u których nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, rekomenduje się leczenie inhibitorami TNF-alfa. • W tej grupie nie zaleca się stosowania leków immunosupresyjnych jako alternatywy. <u>Chorzy ze steroidoopornością i steroidozależnością:</u> • U chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu, u których występuje steroidooporność lub steroidozależność, wskazane jest stosowanie terapii skojarzonej z udziałem inhibitorów TNF-alfa. <u>Chorzy z nietolerancją kortykosteroidów:</u> • W przypadkach, gdy chorzy nie tolerują steroidów, leczenie inhibitorami TNF-alfa może być prowadzone zarówno jako monoterapia, jak i terapia skojarzona. Adalimumab • adalimumab może być stosowany <i>off-label</i> w monoterapii u chorych z łagodną postacią ChLC, którzy: ○ nie tolerują doustnych steroidów, ○ są steroidozależni pomimo terapii lekami immunosupresyjnymi. <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego:</u> • U chorych, u których nie stosuje się adalimumabu, a stężenie inhibitora TNF-alfa jest niskie, należy rozważyć optymalizację dawki dotychczasowego leczenia, np. przez zwiększenie dawki lub skrócenie odstępów między podaniami. • W przypadku chorych leczonych adalimumabem, którzy mają niski poziom leku i wykazują niewystarczającą odpowiedź kliniczną, warto rozważyć dodanie drugiego inhibitora TNF-alfa, takiego jak infliksymab, jako element terapii skojarzonej.
ACG 2025	Wedolizumab	• U chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zaleca się dożylnie podawanie WED w celu wywołania i podtrzymania remisji objawowej. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów) • U chorych, którzy pozytywnie zareagowali na dwie dożylnie dawki WED podane w ramach indukcji, jako alternatywną metodę leczenia podtrzymującego remisję zaleca się WED s.c. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów) • U chorych, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź lub utratę odpowiedzi na leczenie indukcyjne i podtrzymujące z zastosowaniem terapii biologicznych (w tym terapii anty-IL-12/23, terapii anty-TNF i terapii anty-integrinowej), można rozważyć optymalizację dawki tych terapii.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
AGA 2025		- Wedolizumab jest sugerowaną opcją terapeutyczną w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wobec braku leczenia (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów). - Wedolizumab podawany podskórnie wykazuje porównywalną skuteczność z wedolizumabem podawanym dożylnie w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym; - U chorych z częściową odpowiedzią na leki podawane w standardowych dawkach, w szczególności u chorych z cięższym nasileniem choroby, dodatkową korzyść można uzyskać poprzez terapię z wydłużoną indukcją lub eskalacją dawki leku; <u>Chorzy niepoddani uprzednio terapii zaawansowanej:</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej skuteczności (w tym WED) wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (certolizumab pegol, UPA). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. <u>Chorzy leczeni uprzednio co najmniej 1 terapią zaawansowaną (w szczególności inhibitorem TNF-alfa):</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej lub umiarkowanej skuteczności wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (w tym WED). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. - Niektórzy chorzy, u których wystąpił brak skuteczności kilku leków biologicznych, wymagają zastosowania dłuższego okresu indukcyjnego w celu osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. <u>Leczenie skojarzone:</u> - Nie sformułowano rekomendacji dotyczącej preferencji stosowania leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa (w tym WED) w skojarzeniu z tiopurynami lub metotreksatem wobec monoterapii tymi lekami (Brak rekomendacji, brak dowodów). <u>Wczesna terapia lekami zaawansowanymi</u> - Wczesne rozpoczęcie terapii zaawansowanej jest sugerowaną opcją leczenia wobec terapii z eskalacją leczenia (krokowej) rozpoczynającej się od kortykosteroidów i/lub leków immunomodulujących w monoterapii. (Warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości)
BSG 2025		Wedolizumab <u>nie</u> jest sugerowaną opcją terapeutyczną w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, znikoma wielkość efektu).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Chorzy po resekcji chirurgicznej Leczenie INF lub ADA stanowi sugerowaną opcję leczenia po resekcji krętniczo-okrężniczej u chorych na ChLC, w przypadku znaczącego ryzyka nawrotu choroby lub w przypadku preferencji chorego rozpoczęcia wczesnego leczenia, lub na podstawie dowodów endoskopowych, lub nawrotu choroby w czasie 6 mies. po resekcji (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, duża wielkość efektu).
ECCO 2024		<u>Faza indukcji remisji:</u> - U chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią ChLC zaleca się stosowanie WED jako terapii indukcyjnej w celu uzyskania remisji. (Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów, pełna zgodność: 100%) <u>Faza podtrzymania remisji:</u> - W celu utrzymania uzyskanej remisji u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, rekomenduje się kontynuację leczenia za pomocą WED. (Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów, pełna zgodność: 100%)
NHS 2022		U chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią ChLC, którzy nie odpowiadają na leczenie inhibitorami TNF-alfa, stracili odpowiedź lub nie tolerują tej terapii, rekomenduje się rozważenie zastosowania WED.
ACG 2025	Leki z grupy inhibitorów IL-12/IL-23 (ustekinumab, ryzankizumab, guselkumab, mirikizumab)	<u>Guselkumab</u> - U chorych z aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie GUS i.v. w celu wywołania indukcji, a następnie leczenie GUS s.c. w celu utrzymania remisji (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). - U chorych z aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie GUS s.c. w celu wywołania i utrzymania remisji. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). <u>Ustekinumab</u> - U chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zaleca się podawanie UST w celu wywołania i podtrzymania remisji. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów) - Lek biopodobny UST wykazuje skuteczność w terapii chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego i może być wprowadzany zarówno w fazie indukcji, jak i w leczeniu podtrzymującym. - U chorych, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź lub utratę odpowiedzi na leczenie indukcyjne i podtrzymujące z zastosowaniem terapii biologicznych (w tym terapii anty-IL-12/23, terapii anty-TNF i terapii anty-integrinowej), można rozważyć optymalizację dawki tych terapii. <u>Ryzankizumab</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- U chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego zaleca się podawanie ryzankizumabu w celu wywołania i podtrzymania remisji. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów) - U chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy byli wcześniej leczeni terapią anty-TNF, zaleca się stosowanie ryzankizumabu w porównaniu z UST. (Zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). Mirikizumab - U chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się stosowanie mirikizumabu w celu wywołania indukcji i utrzymania remisji (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).
AGA 2025		- GUS, UST, RIS oraz MIRI stanowią rekomendowane opcje terapeutyczne w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wobec braku leczenia (Silna rekomendacja, umiarkowany do wysokiego poziom dowodów). - Leki biopodobne UST mogą być uznane za równoważne względem leku oryginalnego; - U chorych z częściową odpowiedzią na leki podawane w standardowych dawkach, w szczególności u chorych z cięższym nasileniem choroby, dodatkową korzyść można uzyskać poprzez terapię z wydłużoną indukcją lub eskalacją dawki leku; - Stosowanie opcji leczenia w podtrzymaniu w wyższej dawce (RIS, GUS) może stanowić preferowaną opcję u chorych z większym obciążeniem zapalnym i/lub z chorobą o cięższym nasileniu, a także u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. <u>Chorzy niepoddani uprzednio terapii zaawansowanej:</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej skuteczności (w tym GUS, UST, RIS oraz MIRI) wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (certolizumab pegol, UPA). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. <u>Chorzy leczeni uprzednio co najmniej 1 terapią zaawansowaną (w szczególności inhibitorem TNF-alfa):</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej (w tym GUS, RIS) lub umiarkowanej (UST, MIRI) skuteczności wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (certolizumab pegol, WED). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. - Niektórzy chorzy, u których wystąpił brak skuteczności kilku leków biologicznych, wymagają zastosowania dłuższego okresu indukcyjnego w celu osiągnięcia odpowiedzi na leczenie.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<u>Leczenie skojarzone:</u> - Nie sformułowano rekomendacji dotyczącej preferencji stosowania leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa w skojarzeniu z tiopurynami lub metotreksatem wobec monoterapii tymi lekami (Brak rekomendacji, brak dowodów). <u>Wczesna terapia lekami zaawansowanymi</u> - Wczesne rozpoczęcie terapii zaawansowanej jest sugerowaną opcją leczenia wobec terapii z eskalacją leczenia (krokowej) rozpoczynającej się od kortykosteroidów i/lub leków immunomodulujących w monoterapii. (Warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości)
BSG 2025		Ustekinumab - Sugerowane jest stosowanie UST (w tym leków biopodobnych) w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów, umiarkowana wielkość efektu). Ryzankizumab - Sugerowane jest stosowanie ryzankizumabu w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, niewielka wielkość efektu).
ECCO 2024		Guselkumab guselkumab uwzględniono w opisie wytycznych jako nowy lek biologiczny oceniany w kontekście ChLC. Choć guselkumab na dzień wydania wytycznych ECCO 2024, nie został formalnie zarekomendowany jako standard leczenia, jego skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w trwających badaniach klinicznych, m.in. w badaniu z ramieniem referencyjnym UST. - Guselkumab działa poprzez blokowanie szlaku interleukiny 23, a jego dalsza ocena prowadzona jest m.in. w ramach badania klinicznego z golimumabem (NCT05242471). Ustekinumab <u>Leczenie indukcyjne:</u> - U dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężko aktywną ChLC rekomenduje się zastosowanie ustekinumabu w celu uzyskania remisji. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) <u>Leczenie podtrzymujące:</u> - W celu utrzymania remisji, ustekinumab jest również zalecany u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		(Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) <u>Chorzy nieleczeni biologicznie w wywiadzie:</u> - W populacji chorych nieleczonych wcześniej biologicznie, skuteczność ustekinumabu i adalimumabu jako terapii indukcyjnej oceniana jest jako porównywalna. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) - Skuteczność ustekinumabu i adalimumabu jako leczenia podtrzymującego oceniana jest jako porównywalna. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%) Ryzankizumab <u>Leczenie indukcyjne:</u> - Rekomenduje się stosowanie ryzankizumabu w leczeniu indukcyjnym u dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC w celu uzyskania remisji. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, konsensus: 100%) <u>Leczenie podtrzymujące:</u> - W celu utrzymania remisji, ryzankizumab powinien być kontynuowany. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, konsensus: 100%)
NHS 2022		Ustekinumab <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego:</u> - U dorosłych chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ustekinumab jest rekomendowany w następujących sytuacjach: - Gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie konwencjonalne (np. kortykosteroidy, leki immunosupresyjne); - W przypadku utraty skuteczności wcześniejszej terapii; - W przypadku wystąpienia nietolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub terapię standardową; - Gdy istnieją przeciwwskazania medyczne uniemożliwiające zastosowanie leczenia konwencjonalnego bądź inhibitorów TNF-alfa. <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego:</u> - W przypadku wtórnej utraty odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa, należy rozważyć zastosowanie UST jako leczenia 2. linii.
ACG 2025	Upadacytynib	U chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy byli wcześniej leczeni lekami anty-TNF, zaleca się stosowanie UPA w celu wywołania indukcji i utrzymania remisji. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
AGA 2025		- UPA stanowi rekomendowaną opcję terapeutyczną w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wobec braku leczenia (Silna rekomendacja, umiarkowany do wysokiego poziom dowodów). - U chorych z częściową odpowiedzią na leki podawane w standardowych dawkach, w szczególności u chorych z cięższym nasileniem choroby, dodatkową korzyść można uzyskać poprzez terapię z wydłużoną indukcją lub eskalacją dawki leku; - Stosowanie opcji leczenia UPA w podtrzymaniu w wyższej dawce może stanowić preferowaną opcję u chorych z większym obciążeniem zapalnymi/lub z chorobą o cięższym nasileniu, a także u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa. <u>Chorzy niepoddani uprzednio terapii zaawansowanej:</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej skuteczności wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (w tym UPA). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. <u>Chorzy leczeni uprzednio co najmniej 1 terapią zaawansowaną (w szczególności inhibitorem TNF-alfa):</u> - Preferowane jest leczenie terapiami o wyższej (w tym UPA) lub umiarkowanej skuteczności wobec leczenia lekami o niższej skuteczności (certolizumab pegol, WED). (Warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości) - Przy wyborze leku należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki oraz preferencje chorego. - Niektórzy chorzy, u których wystąpił brak skuteczności kilku leków biologicznych, wymagają zastosowania dłuższego okresu indukcyjnego w celu osiągnięcia odpowiedzi na leczenie. - Stosowanie leków z grupy inhibitorów JAK może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzykiem nowotworów wobec terapii inhibitorami TNF-alfa u chorych w starszym wieku z obecnością czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. <u>Leczenie skojarzone:</u> - Nie sformułowano rekomendacji dotyczącej preferencji stosowania leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa w skojarzeniu z tiopurynami lub metotreksatem wobec monoterapii tymi lekami (Brak rekomendacji, brak dowodów). <u>Wczesna terapia lekami zaawansowanymi</u> - Wczesne rozpoczęcie terapii zaawansowanej jest sugerowaną opcją leczenia wobec terapii z eskalacją leczenia (krokowej) rozpoczynającej się od kortykosteroidów i/lub leków immunomodulujących w monoterapii. (Warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
BCG 2025		Sugerowane jest stosowanie upadacytynibu w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, niewielka wielkość efektu).
ECCO 2024		<u>Leczenie indukcyjne</u> - U chorych dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią ChLC, zaleca się rozpoczęcie leczenia upadacytynibem w celu uzyskania remisji. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, konsensus: 100%) <u>Leczenie podtrzymujące:</u> - W celu utrzymania osiągniętej remisji, rekomenduje się kontynuację terapii upadacytynibem u chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkiego. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%)
ACG 2025	Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA i/lub 6-MP)	Azatiopryna i 6-merkaptopuryna - U chorych z aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego nie zaleca się stosowania azatiopryny (w dawkach 1,5-2,5 mg/kg/dobę) i 6-merkaptopuryny (w dawkach 0,75-1,5 mg/kg/dobę) w celu wywołania remisji. (Silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). - U chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których remisję wywołano za pomocą kortykosteroidów sugeruje się stosowanie azatiopryny (w dawkach 1,5–2,5 mg/kg/dobę) i 6-merkaptopuryny (w dawkach 0,75–1,5 mg/kg/dobę) w celu utrzymania remisji. (Zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). - Azatiopryna lub 6-merkaptopuryna mogą być stosowane w leczeniu aktywnej ChLC oraz jako terapia wspomagająca w celu zmniejszenia immunogenności związanej z terapią anty-TNF.
AGA 2025		- Nie zalecane jest stosowanie leków z grupy tiopuryn w monoterapii wobec braku leczenia w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (Rekomendacja warunkowa, bardzo niski poziom dowodów). - W celu utrzymania remisji zaleca się stosowanie leków z grupy tiopuryn w monoterapii wobec braku leczenia (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów).
BSG 2025		Azatiopryna Nie jest sugerowaną opcją terapeutyczną w indukcji oraz utrzymaniu remisji w ChLC (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, znikoma wielkość efektu).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Analogi puryn (azatiopryna i 6-merkaptopryna) - Nie są sugerowaną opcją stosowaną w monoterapii w indukcji oraz utrzymaniu remisji w ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, niewielka wielkość efektu). - Nie są sugerowaną opcją stosowaną u chorych po resekcji chirurgicznego jako leczenie podtrzymujące (Rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów, znikoma wielkość efektu).
ECCO 2024		<u>Leczenie indukcyjne:</u> - Tiopuryny nie są zalecane jako leczenie indukcyjne u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. (Silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów, konsensus: 100%) <u>Leczenie podtrzymujące:</u> - W celu utrzymania remisji możliwe jest zastosowanie monoterapii tiopurynami. (Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów, konsensus: 95%)
ACG 2025	Metotreksat	- U chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których uzyskano remisję za pomocą leków kortykosteroidowych sugeruje się stosowanie metotreksatu (do 25 mg raz w tygodniu domięśniowo lub podskórnie) w celu utrzymania remisji. (Zalecenie warunkowe, umiarkowany poziom dowodów) - w leczeniu aktywnej ChLC oraz jako terapia wspomagająca w celu zmniejszenia immunogenności związanej z terapią anty-TNF może być stosowany metotreksat.
AGA 2025		- Zaleca się stosowanie metotreksatu s.c. lub i.m. wobec braku leczenia w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (Rekomendacja warunkowa, umiarkowany poziom dowodów). - Nie zaleca się stosowania metotreksatu p.o. wobec braku leczenia w indukcji remisji u chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (Rekomendacja warunkowa, bardzo niski poziom dowodów).
BSG 2025		Nie jest sugerowaną opcją stosowaną w monoterapii w indukcji oraz utrzymaniu remisji w ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, bardzo niski poziom dowodów, niepewna wielkość efektu).
ECCO 2024		<u>Leczenie indukcyjne:</u> Pozajelitowe stosowanie metotreksatu w monoterapii może być rozważane jako indukcja remisji u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC. (Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 94%) <u>Leczenie podtrzymujące:</u>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Pozajelitowa monoterapia metotreksatem może być również wykorzystana w celu utrzymania remisji u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC. (Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, konsensus: 97%)
ACG 2025	Leczenie chirurgiczne	- Zabieg chirurgiczny można rozważyć w przypadku chorych z objawową ChLC ograniczoną do krótkiego odcinka jelita. - Zabieg chirurgiczny jest konieczny w leczeniu ChLC w przypadku wystąpienia powikłań jelitowych. - Chorzy z ChLC, u których rozwinął się ropień brzuszny, powinni zostać poddani resekcji chirurgicznej.
BSG 2025	Probiotyki	Probiotyki nie są sugerowaną opcją w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC (Rekomendacja warunkowa, bardzo niski poziom dowodów, niepewna wielkość efektu).
	Antybiotyki	Antybiotyki nie są sugerowaną opcją w indukcji oraz podtrzymaniu remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (Rekomendacja warunkowa, wysoki poziom dowodów, znikoma wielkość efektu).
Wytyczne polskie		
PTG 2021	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, certolizumab)	<u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego</u> Inhibitory TNF-alfa: - Stosowanie inhibitorów TNF-alfa w monoterapii lub w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi jest zalecane u dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją kortykosteroidów. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poparcie: 6-100%) - Inhibitory TNF-alfa powinny być rozważane jako leczenie 1. linii u chorych z ChLC. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poparcie: 6-100%) - Zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa u chorych z ciężkim zaostrzeniem ChLC, zwłaszcza w postaci przetokowej, oraz w przypadku objawów pozajelitowych. - INF i ADA wykazują podobną skuteczność zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym. Ponadto inne biopodobne inhibitory TNF-alfa są porównywalne pod względem skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z INF i ADA. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poparcie: 6-89%, 5-11%) Infliksymab: - Podawany doustnie w dawce 5-10 mg/kg masy ciała. - W leczeniu indukcyjnym stosuje się 3 dawki w tygodniach 0., 2. i 6., a następnie, w terapii podtrzymującej, lek podaje się co 8 tygodni. - W celu zmniejszenia ryzyka wytworzenia przeciwciał przeciwko lekom biologicznym oraz zwiększenia skuteczności leczenia, zaleca się podawanie INF w skojarzeniu z tiopurynami podczas terapii indukcyjnej. - Stosowanie INF w połączeniu z metotreksatem nie jest zalecane w terapii rutynowej.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		- Zaleca się unikanie stosowania GKS przed każdą infuzją INF. <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego:</u> - W sytuacji, gdy początkowa terapia biologiczna nie przynosi oczekiwanych rezultatów (pierwotny brak skuteczności), warto rozważyć przejście na inny lek biologiczny. (Słaba rekomendacja, niska jakość dowodów, poparcie: 6-45%, 5-44%, 4-11%) - W przypadku utraty skuteczności terapii po początkowej odpowiedzi (wtórna nieskuteczność), zaleca się dostosowanie dawki aktualnie stosowanego leku lub wdrożenie/optymalizację leczenia skojarzonego. (Silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów, poparcie: 6-100%)
	Wedolizumab	<u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego:</u> - Zaleca się stosowanie wedolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi u dorosłych chorych z ChLC, u których występuje steroidooporność, steroidozależność lub ich nietolerancja. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poparcie: 6-100%) - Wedolizumab może być rozważany jako leczenie 1. linii u chorych z ChLC. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poparcie: 6-100%) - W leczeniu indukcyjnym zaleca się dożylnie podanie 300 mg WED w tygodniach 0., 2. i 6. W przypadku braku odpowiedzi do 10. tygodnia można zastosować dodatkową dawkę. - W fazie podtrzymującej lek podaje się dożylnie co 8 tygodni w tej samej dawce (300 mg). Po dwóch dawkach istnieje możliwość zmiany na podskórną postać leku. - Wedolizumab jest szczególnie rekomendowany u chorych z dominującym zajęciem zapalnym jelita grubego. <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego:</u> - W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa, zwłaszcza u chorych z aktywnym stanem zapalnym błony śluzowej przewodu pokarmowego, warto rozważyć zastosowanie wedolizumabu jako leczenia w 2. linii.
	Leki z grupy inhibitorów IL-12/IL-23 (ustekinumab, ryzankizumab)	Ustekinumab <u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego:</u> - U dorosłych chorych z ChLC, u których występuje steroidooporność, steroidozależność lub ich nietolerancja, rekomenduje się stosowanie ustekinumabu – zarówno jako monoterapię, jak i w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poparcie: 6-100%) - Ustekinumab może być rozważany jako terapia 1. linii w leczeniu ChLC (Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, poparcie: 6-100%) - Terapia indukcyjna: pojedyncza dawka ustekinumabu podawana dożylnie. - Terapia podtrzymująca: lek podawany podskórnym co 8 lub co 12 tygodni.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		<u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego:</u> W przypadku braku skuteczności leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnym zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego, można rozważyć zastosowanie ustekinumabu jako alternatywy terapeutycznej w leczeniu 2. linii.
	Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA i/lub 6-MP)	<u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego:</u> - U dorosłych chorych z ChLC, u których występuje steroidooporność, steroidozależność lub nietolerancja steroidów, można rozważyć wdrożenie leczenia immunosupresyjnego. (Słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów, poparcie: 6-78%, 5-11%, 4-11%) - W przypadkach łagodnej lub umiarkowanej steroidooporności zaleca się rozpoczęcie leczenia skojarzonego z lekami immunosupresyjnymi. - Przy stwierdzeniu steroidozależności rekomenduje się rozpoczęcie terapii immunosupresyjnej. <u>Leczenie podtrzymujące po uzyskaniu remisji:</u> - Jeśli remisja kliniczna została osiągnięta przy użyciu kortykosteroidów, zaleca się stosowanie tiopuryn jako leczenia podtrzymującego. (Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, poparcie: 6-44%, 5-56%) - Zalecane dawki tiopuryn: - azatiopryna: 2-2,5 mg/kg masy ciała 6-merkaptopuryna: 1-1,5 mg/kg masy ciała - W przypadku nieskuteczności leczenia lub pojawienia się nietolerancji, należy zweryfikować dawkę i rozważyć inne możliwe przyczyny objawów.
	Metotreksat	<u>Chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego:</u> <u>Leczenie podtrzymujące:</u> - Po uzyskaniu remisji klinicznej dzięki terapii kortykosteroidami, rekomenduje się wdrożenie leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat. (Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów, poparcie: 6-44%, 5-56%) - Metotreksat jest szczególnie zalecany u chorych, u których leczenie tiopurynami było nieskuteczne lub nietolerowane (Silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów, poparcie: 6-44%, 5-56%) - Rekomendowane dawkowanie metotreksatu: 25 mg podskórnie raz w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, następnie kontynuacja leczenia dawką 15 mg podskórnie lub doustnie raz w tygodniu. - Metotreksat nie powinien być rutynowo stosowany w skojarzeniu z inhibitorami TNF-alfa.
	Leczenie chirurgiczne	Leczenie chirurgiczne powinno się rozważyć na każdym etapie leczenia ChLC.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia [siła zalecenia/ poziom dowodów]
		Interwencję chirurgiczną należy rozważyć w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe, a także u chorych, u których wystąpiły powikłania (ropnie, przetoki, zwężenia).

Poziom zaleceń i siła rekomendacji:

Wytyczne ECCO 2024/AGA 2025/ACG 2025:

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

rekomendacja warunkowa – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka

Siła dowodów:

dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o niskiej jakości – spodziewane jest, że przyszłe badania będą miały duży wpływ w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego

dowody o bardzo niskiej jakości – jakkolwiek oszacowany efekt zdrowotny jest bardzo niepewny

BSG 2025:

Poziom rekomendacji:

Silna rekomendacja – panel ekspertów jest przekonany, że pożądane efekty interwencji przewyższają jej niepożądane efekty lub że niepożądane efekty interwencji przewyższają jej pożądane efekty

Rekomendacja warunkowa – pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane efekty, lub niepożądane efekty prawdopodobnie przewyższają pożądane efekty, ale istnieje znaczna niepewność. Uzasadnienie i uwagi dotyczące wdrożenia zawierają szczegóły.

Siła dowodów:

Wysoki poziom dowodów – dostępne dowody zapewniają wysoki poziom pewności co do oszacowania efektu, niezależnie od jego wielkości.

Umiarkowany poziom dowodów – dostępne dowody są wystarczające, aby poprzeć wniosek, ale dalsze badania mogą nadal wpływać na pewność wyniku lub sam wynik

Niski poziom dowodów - dostępne dowody są ograniczone, a prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowania, więc może ulec zmianie w przyszłości

Bardzo niski poziom dowodów – dostępne dowody są niewystarczające, aby poprzeć jakiegokolwiek zdecydowane wnioski, widziany wynik nie powinien być stosowany, a prawdziwy efekt należy traktować jako niejasny.

4.2. Finansowanie terapii w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii wymienionych w polskich i zagranicznych wytycznych w leczeniu ChLC.

Spośród wymienianych w najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznych w leczeniu ChLC u chorych, u których wcześniejsze leczenie konwencjonalne lub biologiczne nie przyniosło efektu, w Polsce finansowane są:

- w ramach Programu Lekowego B.32 (ICD-10: K50):
 - infliksymab (INF);
 - adalimumab (ADA);
 - wedolizumab (WED);
 - ustekinumab (UST);
 - upadacytynib (UPA).
- w ramach katalogu A:
 - tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna);
 - metotreksat.

Terapie zalecane w wytycznych, lecz niefinansowane w Polsce w populacji docelowej obejmują:

- certolizumab pegol;
- mirikizumab;
- ryzankizumab.

Spośród powyższych terapii, certolizumab nie posiada obecnie rejestracji do stosowania w leczeniu ChLC.

W poniższej tabeli przedstawiono leki wymieniane w wytycznych klinicznych, jako potencjalnie zalecane w populacji docelowej oraz ich sposób finansowania w Polsce.

Tabela 9.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach programów lekowych oraz wykazu A w Polsce⁸

Terapia	Substancja czynna ⁹	ZOMZ	ODP	ICD-10 ¹⁰	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
Inhibitory TNF-alfa	Infliksymab (np. Remsima®)	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	Adalimumab (np. Amgevita®)	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	Certolizumab (np. Cimzia®)	Brak finansowania we analizowanym wskazaniu			Niezarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu
Przeciwciała monoklonalne	Wedolizumab (np. Entyvio®)	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
Inhibitory IL-12/IL-23	Ustekinumab (np. Stelara®)	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	Mirikizumab (np. Omvoh®)	Brak finansowania we analizowanym wskazaniu			m.in. ChLC u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
	Ryzankizumab (np. Skyrizi®)	Brak finansowania we analizowanym wskazaniu			m.in. ChLC u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
Inhibitory JAK	Upadacytinib (np. Rinvoq®)	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn	Azatiopryna (np. Imuran®)	A: Wszystkie zarejestrowane wskazania na	Ryczałt*	K50	m.in. ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

⁸ W tabeli przedstawiono wyłącznie opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej, tj. wśród chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego lub biologicznego (w tabeli nie uwzględniono zatem leczenia konwencjonalnego stosowanego tylko w ramach 1 linii terapii, m.in. leków z grupy kortykosteroidów oraz 5-aminosalicylanów)

⁹ wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu

¹⁰ wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

Terapia	Substancja czynna ⁹	ZOMZ	ODP	ICD-10 ¹⁰	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
		dzień wydania decyzji			
	Merkaptopuryna (np. Mercaptopurinum VIS®)	A: Choroba Leśniowskiego-Crohna	Ryczałt*	K50	m.in. ChLC
Inne leki immunosupresyjne	Metotreksat (np. Methofill®)	A: Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	Ryczałt*	K50	m.in. w ChLC o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych chorych opornych na leczenie lub nietolerujących tiopuryny

Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17.09.2025 r. obowiązującego od 1 października 2025 r.; ODP – odpłatność;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* [Obwieszczenie MZ] oraz odpowiednich ChPL [ChPL Amgevita®, ChPL Cimzia®, ChPL Entyvio®, ChPL Imuran®, ChPL Mercaptopurinum VIS®, ChPL Methofill®, ChPL Remsima®, ChPL Rinvoq®, ChPL Skyrizi®, ChPL Stelara®]

*bezpłatne dla dzieci <18 r.ż. (załącznik D1) oraz dorosłych >65 r.ż. (załącznik D2)

4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Program lekowy B.32.

Obecna praktyka kliniczna leczenia ChLC w Polsce w znacznym stopniu oparta jest na zapisach obowiązującego Programu Lekowego B.32: Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50), w ramach którego finansowane są INF, ADA, WED, UST oraz UPA.

Do Programu Lekowego B.32, zgodnie z kryteriami kwalifikacji, do leczenia INF, ADA, WED, UST oraz UPA mogą zostać włączeni chorzy z czynną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniej stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wykazali oni nietolerancję na dotychczasową terapię.

Poniżej przedstawiono opis głównych kryteriów kwalifikacji do Programu Lekowego B.32. Aby chory został zakwalifikowany do programu musi spełnić wszystkie wymienione poniżej kryteria.

Kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego:

- 1) wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem lub upadacytynibem;
- 2) ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChLC (wynik w skali PCDAI¹¹ ≥30 punktów w przypadku chorych od 6 lat do momentu ukończenia 18 lat albo wynik w skali CDAI >220 punktów u chorych dorosłych) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia, LUB
chorzy z ChLC cechującą się wytworzeniem przetok okołododbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne – niezależnie od nasilenia choroby (leczenie wedolizumabem lub ustekinumabem lub upadacytynibem wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF w tej grupie chorych),

¹¹ ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci

LUB

chorzy po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChLC, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (≥ 2 punktów w skali Rutgeerts) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem;

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

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia INF, ADA, WED, UST lub UPA, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Określenie czasu leczenia w programie lekowym:

- 1) Leczenie indukcyjne:
 - INF: 6 tyg.;
 - ADA: 12 tyg.;
 - UST: 16-24 tyg. (dawka inicjująca w formie infuzji dożylniej, kolejne dawki w formie iniekcji podskórnej),
 - WED: 6 tyg., z możliwością dodatkowego podania leku w 10 tyg. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej);
 - UPA: 12-24 tyg.;
- 2) Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Chorzy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego;
- 3) Leczenie podtrzymujące dla INF, ADA, UST, WED oraz UPA powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji

leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI (UST, WED, UPA) i CDAI lub PCDAI (INF, ADA).

Dawkowanie ww. leków odbywa się zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Kryteria zakończenia leczenia w programie:

- 1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI < 30 punktów;
- 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.

W ramach programu lekowego dopuszcza się zamianę INF, ADA, WED, UST albo UPA w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych, 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.

4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

4.4.1. Obciążenie chorobą

Choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekłe, postępujące i wyniszczające schorzenie zapalne jelit o nieznanej etiologii. Jej przebieg kliniczny znacząco obniża jakość życia chorych, wpływając zarówno na ich funkcjonowanie fizyczne, jak i psychiczne [Bertin 2024, EMA EPAR 2025]. Objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak częste i nagłe wypróżnienia, parcie na stolec oraz konieczność natychmiastowego dostępu do toalety, są źródłem przewlekłego dyskomfortu i ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu. Dodatkowo nocne wypróżnienia zakłócają sen, co prowadzi do chronicznego zmęczenia oraz pogorszenia ogólnej wydolności organizmu [Reves 2021, Schoefs 2022].

Choroba istotnie wpływa na życie społeczne i zawodowe chorych, którzy często rezygnują z aktywności fizycznej, kontaktów towarzyskich czy pracy zawodowej. Długotrwałe przebywanie w domu oraz obawy związane z objawami sprzyjają poczuciu izolacji społecznej i osamotnienia, co może pogarszać relacje rodzinne i przyczyniać się do występowania zaburzeń depresyjnych [Chrobak-Bień 2017a, Bertin 2024].

Obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem jest szczególnie widoczne w okresach zaostrzeń choroby i ulega częściowej poprawie w okresach remisji. Niemniej jednak, nawet w fazie stabilizacji choroby, poziom jakości życia chorych z ChLC rzadko dorównuje populacji ogólnej [Bertin 2024].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest najczęściej diagnozowana u osób młodych i wymaga długoterminowej opieki specjalistycznej oraz przewlekłego leczenia [Reves 2021]. Przebieg choroby wiąże się z częstymi hospitalizacjami oraz koniecznością interwencji chirurgicznych – ponad 70% chorych wymaga przynajmniej jednej operacji w obrębie jamy brzusznej w przebiegu choroby [Schoefs 2022, EMA EPAR 2022]. Tego typu zabiegi stanowią poważne obciążenie psychiczne dla chorych, związane m.in. z lękiem przed nieskutecznością leczenia, ryzykiem reoperacji, jak również potrzeby wyłonienia stomii.

Szczególnym wyzwaniem terapeutycznym jest leczenie przetok okołoodbytniczych. Obecnie dostępne terapie nie zapewniają satysfakcjonujących efektów – tempo gojenia jest powolne, nawroty częste, a wskaźnik skuteczności nie przekracza 50% [Reves 2021]. Sytuacja ta

wskazuje na istotne, niezaspokojone potrzeby w zakresie wprowadzania do praktyki klinicznej nowych leków ukierunkowanych na zmiany okołodbytnicze.

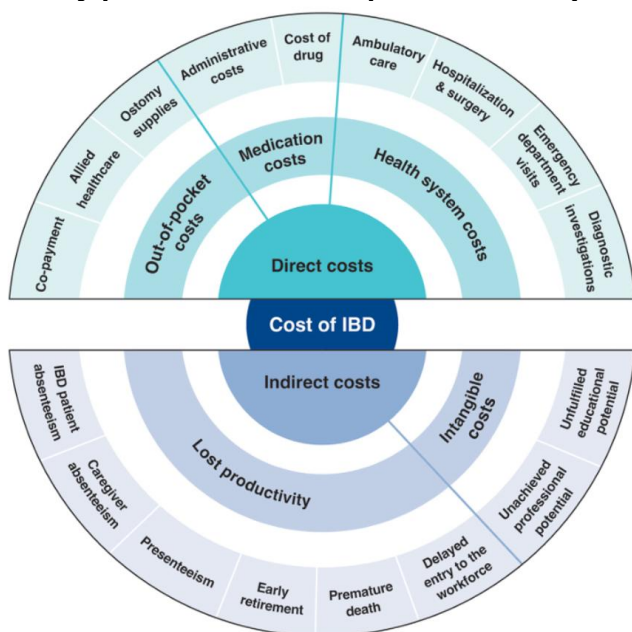
Choroba Leśniowskiego-Crohna generuje istotne obciążenie ekonomiczne zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i gospodarki. W 2013 roku roczny koszt ekonomiczny ChLC w Europie i USA oszacowano na około 30 miliardów euro, z czego ponad połowę stanowiły koszty pośrednie, takie jak redukcja produktywności i absenteizm [Bertin 2024]. W Polsce szacuje się, że utracona produktywność w okresie zaostrzenia choroby wynosi średnio 3,5 tys. zł na chorego, co przekłada się na roczną stratę dla gospodarki rzędu 130-140 mln zł [Medycyna Praktyczna 2018]. Warto dodać, że zaostrzenia choroby oraz powikłania z nią związane mogą trwale uniemożliwić pracę zawodową i zmuszać chorych do korzystania ze świadczeń socjalnych.

Na wysokość kosztów związanych z ChLC wpływają przede wszystkim: ciężkość przebiegu choroby, hospitalizacje, interwencje chirurgiczne oraz stosowanie terapii biologicznych [Bertin 2024]. Natomiast stosowanie odpowiednio dobranych i skutecznych terapii biologicznych redukuje częstość nawrotów choroby, a zatem hospitalizacji oraz interwencji chirurgicznych, w dłuższej perspektywie utrzymując lepszy stan zdrowia chorego.

Na poniższym schemacie przedstawiono szereg kosztów bezpośrednich oraz pośrednich związanych z chorobami NChZJ.

Rysunek 1.

Koszty pośrednie oraz bezpośrednie związane z NChZJ



Źródło: Burisch 2025

4.4.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Aktualne dane literaturowe wskazują, że szerszy dostęp do innowacyjnych terapii ChLC wiąże się ze spadkiem wydatków instytucji takich jak Zakład Ubezpieczeń Społecznych, co potwierdza korzyści nie tylko zdrowotne, ale i ekonomiczne wynikające z efektywnego leczenia [Zagórowicz 2023].

Nierówny dostęp do leczenia ChLC w Polsce, wynikający z ograniczonej liczby ośrodków, barier geograficznych i komunikacyjnych, pogarsza wyniki kliniczne i zwiększa koszty z tytułu niezdolności do pracy. Większe miasta z lepszym dostępem do innowacyjnych terapii mają niższe obciążenie finansowe systemu ubezpieczeń społecznych, w przeciwieństwie do obszarów z ograniczonym dostępem. Eksperci wskazują na potrzebę optymalizacji systemu świadczeń i zwiększenia dostępności nowoczesnych terapii [MedExpress 2024]. Z drugiej strony eksperci podkreślają, że niewystarczające nakłady publiczne na diagnostykę i skuteczne leczenie skutkują późnym rozpoznaniem i większym ryzykiem powikłań, takich jak przetoki, ropnie czy zwężenia jelitowe – występujące nawet u połowy chorych [Zagórowicz 2023].

Dzięki objęciu finansowaniem leków w ramach obecnego programu lekowego, chorzy mają dostęp do terapii o zróżnicowanym mechanizmie działania. Są to leki z grupy antagonistów TNF-alfa (adalimumab, infliksymab), inhibitorów kinaz janusowych (upadacytynib), a także przeciwciało monoklonalne (wedolizumab) oraz inhibitor IL-12 i IL-23 (ustekinumab). Dostęp do leków o różnym mechanizmie umożliwia dobranie odpowiedniej terapii, indywidualnie do chorego, a także ewentualną zmianę nieskutecznego leczenia na lek o odmiennym mechanizmie działania. Niemniej jednak badania kliniczne wskazują, że <50% chorych stosujących obecnie dostępne leki uzyskuje długotrwałą, utrzymującą się remisję [Almradi 2020].

Dane literaturowe wskazują, że cytokiną o krytycznej roli w powstawaniu stanu zapalnego w wielu zaburzeniach zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest interleukina 23. Guselkumab jest selektywnym inhibitorem podjednostki p19 IL-23, blokującej wiązanie IL-23 z jej receptorem. Spośród innych inhibitorów IL-23 (mirikizumab, ryzankizumab) GUS wyróżnia się dodatkowo wiązaniem z komórkami Fc gamma-receptora I+ (CD64+), które są głównym komórkowym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym [Colwill 2025, ChPL Omvoh, ChPL Skyrizi, ChPL Tremfya]. Dostępne dane kliniczne dla leków o mechanizmie inhibicji p19 IL-23 wskazują na ich wysoką skuteczność w ChLC, przy porównywalnym z placebo bezpieczeństwie (PLC) [Colwill 2025].

Istotną cechą guselkumabu jest prostota jego użytkowania, zarówno dla lekarza, jak i chorego. Dawkowanie leku jest proste i wygodne, a schemat dawkowania uwzględniający długie okresy między poszczególnymi dawkami sprzyja stosowaniu się do zaleceń lekarskich.

Guselkumab jest lekiem podawanym dożylnie lub podskórnie w indukcji oraz podskórnie w leczeniu podtrzymującym. Wedolizumab i infliksymab finansowane są obecnie w programie lekowym B.32., w postaci dożylnej w fazie indukcji oraz w postaci dożylnej lub podskórnej w fazie podtrzymania. Lekiem podawanym wyłącznie podskórnie w leczeniu ChLC jest adalimumab z grupy antagonistów TNF-alfa, którego częstość dawkowania w podtrzymaniu wynosi raz na 2 tygodnie. Iniekcje guselkumabu po zakończeniu indukcji są prowadzone znacznie rzadziej tj. standardowo co 8 tygodni (lub co 4 tyg. w przypadku niewystarczającej odpowiedzi uzyskanej w czasie indukcji). Kolejnym lekiem finansowanym w programie lekowym jest ustekinumab, który charakteryzuje się podobnym schematem dawkowania i sposobem podania do GUS. Warto jednak zaznaczyć, że UST jest mniej selektywnym inhibitorem interleukin, ponieważ blokuje zarówno IL-12 oraz IL-23, co może wpływać również na inne szlaki metaboliczne. Istotne jest, iż w świetle dostępnych danych klinicznych świadczących o wyższej skuteczności GUS względem UST w uzyskaniu długotrwałej odpowiedzi endoskopowej oraz remisji endoskopowej, GUS wydaje się być opcją preferowaną [Colwill 2025].

Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że w Polsce nadal istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna u chorych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

4.4.3. Podsumowanie

W populacji chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie terapią biologiczną, istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba wynikająca ze:

- znacznego obciążenia chorobą:
 - częstość występowania i rozpowszechnienie ChLC wzrastają na całym świecie, a choroba najczęściej rozpoznawana jest pomiędzy 15. a 25. r.ż.;
 - w Polsce w 2020 roku liczba chorych z ChLC wyniosła ponad 23 tys., a w ciągu roku raportowano 1 600 nowych zachorowań;
 - ChLC to przewlekła choroba zapalna jelit o nieprzewidywalnym przebiegu z epizodami zaostrzeń i remisji, powodująca objawy takie jak przewlekła

biegunka, ból brzucha, krwawienia z odbytu, utrata masy ciała, zmęczenie oraz objawy pozajelitowe;

- nasilające się objawy oraz powikłania choroby, prowadzą do objawów lękowych i depresyjnych, znacząco pogarszając jakość życia i wpływając na funkcjonowanie chorych;
 - pierwsze objawy choroby pojawiają się głównie u młodych osób (15.-25. r.ż.), co ma wpływ na naukę, plany rozwoju zawodowego, a także relacje społeczne u młodych dorosłych;
 - zaostrzenia choroby generują wysokie koszty bezpośrednie (do których zalicza się hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, a także leki) oraz koszty pośrednie (związane z utratą produktywności w pracy, absenteizmu, prezenteizmu, czy konieczności korzystania ze świadczeń socjalnych);
 - chorzy z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stanowią większe obciążenie budżetu w porównaniu z osobami w remisji lub z łagodnymi objawami;
 - postępujący i wyniszczający przebieg ChLC, która nie jest odpowiednio leczona, prowadzi do poważnych powikłań (np. wyłonięcia stomii, resekcji odcinkowych jelita) wymagających złożonego i kosztownego leczenia, co zwiększa ogólne obciążenie ekonomiczne;
 - trwający stan zapalny u chorych z aktywną postacią ChLC prowadzi również do powikłań pozajelitowych, tj. zmiany w stawach, zaburzenia w obrębie oczu czy problemy skórne.
- znaczej niezaspokojonej potrzeby medycznej:
 - pomimo dostępności zaawansowanych terapii mniej niż 50% chorych stosujących obecnie dostępne leki uzyskuje długotrwałą, utrzymującą się remisję, a około połowa nie uzyskuje długoterminowej kontroli choroby, co objawia się częstymi zmianami leczenia potrzebą zwiększania dawek leków, dodawania nowych terapii, długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów;
 - niewystarczająca odpowiedź na leczenie prowadzi do braku remisji lub jedynie częściowej remisji, nasilenia objawów, częstych zaostrzeń choroby i potrzeby zmiany lub intensyfikacji terapii, co przekłada się na pogorszenie jakości życia, obniżenie dobrostanu psychicznego oraz ograniczenie aktywności zawodowej i społecznej chorych;
 - pomimo finansowania leków biologicznych w leczeniu ChLC w Polsce, nadal istnieje zapotrzebowanie na bardziej skuteczne i dobrze tolerowane leki

- o odmiennym mechanizmie działania, które mogą trwale utrzymywać remisję, ograniczać progresję choroby i poprawiać jakość życia chorych;
- o skuteczność leków z grupy inhibitorów TNF-alfa bywa ograniczona ze względu na rozwój immunogenności, prowadzący do utraty odpowiedzi terapeutycznej. Dodatkowo, stosowanie tych leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, co stanowi istotne ograniczenie ich długoterminowego stosowania;
- o alternatywnie stosowany inhibitor JAK (upadacytynib), wiąże się z poważnymi ograniczeniami dotyczącymi bezpieczeństwa, w tym ze zwiększonym ryzykiem występowania zgonów, ciężkich zakażeń, nowotworów złośliwych, zakrzepicy i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- o chorzy, u których terapia zaawansowana nie przyniosła oczekiwanych rezultatów, mają bardzo ograniczone możliwości dalszego leczenia, co prowadzi do zwiększonego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i wzrostu kosztów;
- o istotnym czynnikiem wpływającym na wzrost niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej w Polsce jest nierównomierny dostęp do leczenia, wynikający z ograniczonej liczby ośrodków specjalistycznych, znacznych odległości od miejsca zamieszkania chorych oraz barier komunikacyjnych.

W populacji docelowej istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii, we wczesnych etapach leczenia osiągających trwałe efekty terapeutyczne.

Biorąc pod uwagę skalę i charakter niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, produkt leczniczy Tremfya® (guselkumab) stanowi odpowiedź na tę niezaspokojoną ze względu na:

- **wysoką skuteczność kliniczną** – guselkumab umożliwia uzyskanie wysokich wskaźników trwałej remisji klinicznej, endoskopowej i bez stosowania kortykosteroidów, zarówno u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie jak i po wcześniej terapii biologicznej;
- **potwierdzony profil bezpieczeństwa** – guselkumab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, co potwierdzają dane z ponad 13-letniego okresu stosowania tego leku w innych zarejestrowanych wskazaniach, takich jak łuszczyca plackowata i łuszczykowe zapalenie stawów (uwzględniając również czas trwania badań klinicznych);

- **szybką i trwałą poprawę jakości życia** – guselkumab przynosi istotną poprawę w objawach choroby, takich jak zmęczenie i ból, już w fazie indukcji, zapewniając znaczną poprawę ogólnej jakości życia, sprawności fizycznej i zdrowia psychicznego, która utrzymuje się do 48. tygodnia¹²;
- **korzyści ekonomiczne** – guselkumab może przynieść korzyści ekonomiczne poprzez zmniejszenie liczby hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych związanych z ChLC, a także poprzez redukcję kosztów pośrednich wynikających z utraty produktywności w pracy;
- **mechanizm działania** – guselkumab jest selektywnym inhibitorem IL-23, który neutralizuje IL-23 lokalnie w komórkowym źródle stanu zapalnego, zapewniając alternatywną i wysoce ukierunkowaną terapię, szczególnie wśród osób, u których wystąpiła nieskuteczność leczenia (tj. nieskuteczność leczenia anty-TNF). Guselkumabu wyróżnia się również poprzez dodatkowe wiązanie z komórkami Fc gamma-receptora 1+ (CD64+), które są głównym komórkowym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym;
- **guselkumab będzie pierwszym selektywnym inhibitorem IL-23** finansowanym w ChLC w Polsce, wyróżniając się na tle pozostałych leków obecnie finansowanych w programie lekowych B.32 odmiennym mechanizmem działania.

¹² wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu oraz wpływu terapii na jakość życia chorych zostaną szczegółowo omówione w *Analizie klinicznej*

5. Interwencja – guselkumab

Produkt leczniczy Tremfya® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 10.11.2017 r., natomiast przedłużenie pozwolenia wydano 15.07.2022 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Pierwszymi wskazaniami, w których uzyskał rejestrację były łuszczyca plackowata i łuszczycowe zapalenie stawów.

Produkt leczniczy Tremfya® został zatwierdzony do stosowania w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna przez komisję EMA dnia 02.05.2025 roku [EMA 2025]. Uzyskał również rejestrację w leczeniu WZJG.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Tremfya®

Kod ATC¹³	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC16.
Status leku sierociego	NIE
Postać farmaceutyczna	Produkt leczniczy Tremfya® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz we wstrzykiwaczu w dawce 100 mg oraz 200 mg a także w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 200 mg.
Działanie leku	Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygenu. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych. U chorych z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. U chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna stężenie IL-23 jest zwiększone w tkance okrężnicy. W modelach <i>in vitro</i>, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23. Wykazano, że komórki mieloidalne, prezentujące receptor Fc-gamma 1 (CD64), są głównym źródłem IL-23 w tkankach objętych stanem zapalnym w łuszczycy i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobą Crohna. Wykazano w warunkach <i>in vitro</i>, że guselkumab blokował IL-23 i wiązał się z CD64. Wyniki te wskazują, że guselkumab jest w stanie neutralizować IL-23 w komórkowym źródle stanu zapalnego.
Zarejestrowane wskazania	<u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt leczniczy Tremfya® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła

¹³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi. <u>Pozostałe zarejestrowane wskazania obejmują łuszczycę plackową, łuszczycowe zapalenie stawów oraz WZJG.</u>
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie w ChLC:</u> Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest jego stosowanie. Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego: • 200 mg podawane we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8; • 400 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, poczynwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co 8. tygodni (Q8W). Alternatywnie, u chorych, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, poczynwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4. tygodnie (Q4W). Podczas leczenia guselkumabem można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie guselkumabem, dawki kortykosteroidów można zmniejszyć lub odstawić zgodnie ze standardem leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie wykazano korzyści terapeutycznych po 24. tygodniach leczenia. <u>Pominięcie dawki</u> W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie dawkowanie należy wznowić o zwykłej zaplanowanej porze. Produktu leczniczego Tremfya® nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona, stwardniała, gruba lub łuszcząca się. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć, fragmentów skóry objętych łuszczycą. Za zgodą lekarza, po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Tremfya®. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad chorym. Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości roztworu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya®, dołączonej do opakowania. W celu zapoznania się z instrukcjami, dotyczącymi przygotowania produktu leczniczego przed podaniem.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach Programu Lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50)”
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Lekarz zadecyduje, jak długo chory ma stosować lek Tremfya®. Lekarz wspólnie z chorym mogą zdecydować, że chory będzie samodzielnie wstrzykiwał lek Tremfya®. W tej sytuacji chory zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Tremfya®. Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku. Jest ważne, aby chory nie próbował samodzielnie wstrzykiwać leku, zanim nie zostanie przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Tremfya®, należy uważnie przeczytać „Instrukcję podawania leku Tremfya®” dołączoną do opakowania leku. Jeżeli chory wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Tremfya®, lub dawka została podana wcześniej niż powinna, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Chorzy powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia całej ilości roztworu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w „Instrukcji podawania leku Tremfya®”, dołączonej do opakowania.

	Chorych leczonych GUS należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. Lek Tremfya® może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Podczas przyjmowania leku Tremfya® należy zwracać uwagę na objawy tych stanów. Podczas stosowania leku Tremfya® stwierdzano ciężkie reakcje alergiczne. Objawami mogą być: obrzęk twarzy, warg, ust, języka lub gardła, trudności w polykaniu lub oddychaniu, oszołomienie lub zawroty głowy lub pokrzywka. Należy przerwać stosowanie leku Tremfya® i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli zauważy się jakiegokolwiek objawy wskazujące na możliwą ciężką reakcję alergiczną lub zakażenie. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Tremfya® w czasie ciąży. Tremfya® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu leczniczego. Chorych leczonych guselkumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u chorego istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji, lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, chory powinien być ściśle monitorowany, a leczenie przerwane aż do momentu ustąpienia objawów infekcji. Chorzy, którzy otrzymują guselkumab, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu. <u>Reakcje nadwrażliwości</u> Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Niektóre ciężkie reakcje nadwrażliwości wystąpiły kilka dni po leczeniu guselkumabem, w tym przypadki pokrzywki i duszności. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania guselkumabu. <u>Przedawkowanie</u> W przypadku przedawkowania, należy monitorować chorego, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiast wdrożyć leczenie objawowe.
Najczęstsze działania niepożądane	Zakażenie dróg oddechowych (bardzo często); ICD-10: J06.9, ból głowy (często); ICD-10: R51.9, biegunka (często); ICD-10: R19.7, wysypka (często); ICD-10: R21, ból stawów (często); ICD-10: M25.5
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Tremfya® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenie łuszczycowego zapalenia stawów oraz w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej w ramach Programu Lekowego B.35. i B.47.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Tremfya®, Klasyfikacja ICD-10 i Obwieszczenia MZ*

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania guselkumabu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG¹⁴ (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)¹⁵ – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS (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.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Data wyszukiwania: 27 października 2025 r.

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

W ramach przeszukiwania odnaleziono łącznie 3 pozytywne rekomendacje finansowe dla guselkumabu wydane przez NICE, PBAC oraz CDA-AMC w 2025 roku. Rekomendacje NICE oraz CDA-AMC obejmowały chorych z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, natomiast rekomendacja PBAC obejmowała wyłącznie chorych z ciężką ChLC.

NICE wydała pozytywną rekomendację dla guselkumabu jako opcji leczenia dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną lub biologiczną, w tym inhibitory TNF-alfa, lub gdy takie leczenie jest nietolerowane lub nieodpowiednie. Uzasadnienie opiera się na dowodach z badań klinicznych pokazujących wyższą skuteczność guselkumabu w osiąganiu remisji i odpowiedzi endoskopowej w porównaniu z placebo, a pośrednie porównania wskazują na podobną efektywność do ryzankizumabu i wedolizumabu. Rekomendacja wydana przez CDA-AMC była warunkowa, uzależniając refundację od obniżenia kosztów do poziomu najtańszej dostępnej zaawansowanej terapii. Dowody z trzech badań klinicznych potwierdzają skuteczność

¹⁴ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej

¹⁵ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH na CDA-AMC

guselkumabu. Dodatkowo PBAC uznał, że na podstawie bezpośrednich dowodów guselkumab jest prawdopodobnie bardziej skuteczny niż UST w osiąganiu wyników endoskopowych w leczeniu podtrzymującym.

Na stronie 2 organizacji SMC i G-BA odnaleziono informacje dotyczące rozpoczęcia procedury tworzenia rekomendacji dla guselkumabu we wskazaniu chorych na ChLC. Na stronach organizacji wskazano, że rekomendacje zostaną opublikowane w listopadzie 2025 r. [G-BA 2025 i SMC 2025]. Dodatkowo na stronie G-BA w czasie trwania procesu opublikowany został dokument wydany przez IQWiG, przygotowany w celu wczesnej oceny korzyści leku [IQWiG 2025]. W dokumencie wskazano, iż analizując skuteczność, bezpieczeństwo i dodatkową wartość guselkumabu w porównaniu do komparatora (ustekinumab), na podstawie badań klinicznych *GALAXI*, w większości punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Niewielką dodatkową korzyść wykazano w przypadku nielicznych punktów końcowych. Dokument IQWiG posłużył G-BA do podjęcia decyzji o zakresie refundacji dla guselkumabu.

Na stronie AWMSG podano informację, że odstąpiono od przygotowania rekomendacji w związku z faktem, że produkt leczniczy Tremfya® został poddany ocenie przez NICE [AWMSG 2025].

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis zagranicznych rekomendacji.

Tabela 11.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2025	Pozytywna	Chorzy z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem ChLC po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego i w przypadku gdy terapia inhibitorem TNF-alfa jest nieskuteczna, nie jest tolerowana lub nie jest odpowiednia.	Guselkumab może być stosowany jako opcja leczenia w zdefiniowanej populacji. Standardowym leczeniem umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC, gdy leczenie konwencjonalne przestaje działać lub jest nieodpowiednie, jest leczenie biologiczne, które może obejmować inhibitory TNF-alfa lub ustekinumab. Jeśli te terapie nie działają wystarczająco dobrze, przestają działać, nie są tolerowane lub inhibitory TNF-alfa są nieodpowiednie, chorzy mogą otrzymać ryzankizumab lub wedolizumab. Guselkumab byłby oferowany tej samej grupie chorych co ryzankizumab i wedolizumab. Dowody z badań klinicznych pokazują, że guselkumab zwiększa prawdopodobieństwo remisji choroby i odpowiedzi endoskopowej w porównaniu z placebo. Nie porównano go bezpośrednio w badaniach klinicznych z ryzankizumabem oraz wedolizumabem, ale pośrednie porównania sugerują, że jest prawdopodobnie równie skuteczny jak te leki. Porównanie kosztów wskazuje, że koszty guselkumabu są podobne lub niższe względem ryzankizumabu oraz wedolizumabu. Dlatego guselkumab może być stosowany.
CDA-AMC 2025	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem ChLC	Produkt leczniczy Tremfya® powinien być refundowany tylko wtedy, gdy koszt leku zostanie obniżony, tak aby nie przekraczał kosztów najtańszej dostępnej zaawansowanej terapii refundowanej w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC. Dowody z 3 badań klinicznych wykazały, że po 48 tygodniach leczenia GUS (indukcja i.v. lub s.c., a następnie terapia podtrzymująca s.c.) uzyskano poprawę w zakresie remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej, a także remisji endoskopowej i odpowiedzi endoskopowej w porównaniu z placebo lub ustekinumabem. Produkt leczniczy Tremfya® może spełniać niektóre potrzeby istotne dla chorych, takie jak osiągnięcie odpowiedzi klinicznej i remisji, odpowiedzi endoskopowej i remisji, poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem oraz zapewnienie dodatkowej opcji zaawansowanej terapii. Oferuje chorym opcję podskórnego podawania, która może być dla nich wygodna. Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych przeprowadzonej przez CDA-AMC, uznano, że nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić wyższy koszt produktu leczniczego Tremfya® w porównaniu z innymi obecnie refundowanymi terapiami stosowanymi w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLC u dorosłych.
PBAC 2025	Pozytywna*	Dorośli chorzy z ciężkim nasileniem ChLC	Wpływ ciężkiego nasilenia ChLC na jakość życia chorych oraz dostępność dodatkowych opcji leczenia, szczególnie leków o różnych mechanizmach działania uznano za znaczący. PBAC

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			uznał, że na podstawie bezpośrednich dowodów guselkumab jest prawdopodobnie bardziej skuteczny niż UST w osiąganiu wyników endoskopowych w leczeniu podtrzymującym (pomimo, iż GUS wykazuje podobną skuteczność do ustekinumabu w osiąganiu remisji klinicznej i odpowiedzi). PBAC uznał, że model ekonomiczny nie dostarcza wystarczających informacji i nie uwzględnia krótkoterminowych i długoterminowych korzyści dla remisji klinicznej, które nie były poparte dostępnymi danymi z badań klinicznych, a zakładany związek między remisją endoskopową, długoterminową remisją kliniczną i jakością życia nie został odpowiednio uzasadniony i skwantyfikowany. Nie mogąc wnioskować o opłacalności guselkumabu, PBAC rekomenduje, aby przeprowadzić minimalizację kosztów GUS w porównaniu do UST przez okres 2 lat.

*Na stronie PBAC nie odnaleziono oddzielnego dokumentu z omówieniem rekomendacji dla GUS, pomimo, iż lek ten został opisany na liście leków rekomendowanych przez PBAC w lipcu 2025 roku. Podjęto decyzję o przedstawieniu informacji zawartych na ww. liście z rekomendacjami [PBAC 2025].

6. Wybór komparatora

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] raz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011 z późn. zm.] 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.

Wnioskowanym sposobem finansowania guselkumabu jest włączenie go do Programu lekowego B.32. Kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego są zbliżone dla wszystkich leków i obejmują chorych z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem ChLC po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego. Zatem należy przyjąć, że produktami leczniczymi stanowiącymi komparatory dla guselkumabu będą leki finansowane w ramach ww. Programu lekowego.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie opcje terapeutyczne rozważane w celu wybrania komparatora dla guselkumabu stosowanego w ChLC.

Tabela 12.
Proces selekcji komparatora dla guselkumabu

Opcje wymieniane w wytycznych klinicznych	Finansowanie we wskazaniu ChLC	Aktualna praktyka w ChLC (PL B.32)	Wybrany komparator dla GUS
Choroba Leśniowskiego-Crohna (populacja chorych po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego lub biologicznego)			
Infliksymab	TAK	TAK	TAK
Adalimumab	TAK	TAK	TAK
Certolizumab	NIE	NIE	NIE
Wedolizumab	TAK	TAK	TAK
Ustekinumab	TAK	TAK	TAK

Opcje wymieniane w wytycznych klinicznych	Finansowanie we wskazaniu ChLC	Aktualna praktyka w ChLC (PL B.32)	Wybrany komparator dla GUS
Ryzankizumab	NIE	NIE	NIE
Mirikizumab	NIE	NIE	NIE
Upadacytynib	TAK	TAK	TAK
Azatiopryna	TAK	NIE	NIE
Merkaptopuryna	TAK	NIE	NIE
Metotreksat	TAK	NIE	NIE

Kolorem zielonym oznaczono opcje terapeutyczne stanowiące alternatywę dla guselkumabu na danym etapie; kolorem różowym oznaczono opcje terapeutyczne które wykluczono na etapie wyboru komparatora

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla guselkumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- infliksymab;
- adalimumab;
- upadacytynib;
- ustekinumab;
- wedolizumab.

6.1. Opis komparatorów

Jako komparatory dla guselkumabu przyjęto leki finansowane w ramach programu lekowego B.32: Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50) – INF, ADA, WED, UST oraz UPA.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 13.
Charakterystyka komparatorów (cz. 1)

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
Infliksymab [ChPL Remsima®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa) Kod ATC: L04AB02	Data rejestracji w UE: 10.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.	- Biały proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji - Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcia). Klarowny do opalizującego, bezbarwny do bladobrazowego roztwór, w postaci ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego¹⁶.	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa ale nie wiążącym się z limfotoksyną alfa (TNF-beta).	Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. w leczeniu czynnej postaci ChLC z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
Wedolizumab [ChPL Entyvio®] Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L04AG05	Data rejestracji w EU: 22.05.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharma A/S	- Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek. - Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Roztwór bezbarwny do jasnożółtego, w postaci ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego.	Wedolizumab to biologiczny lek immunosupresyjny selektywny wobec jelit. Jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które swoiście wiąże się z integralną $\alpha 4\beta 7$, obecną na limfocytach T migrujących do przewodu pokarmowego. Poprzez blokowanie interakcji z cząsteczką MAdCAM-1 (obecną głównie w jelicie), hamuje napływ tych komórek do błony śluzowej, ograniczając lokalny stan zapalny.	Produkt Entyvio® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub inhibitorami TNF-alfa.

¹⁶ Postać farmaceutyczna została objęta finansowaniem ze środków publicznych od 1 października 2025 r.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
			Lek nie oddziałuje na inne integryny ($\alpha 4\beta 1$, $\alpha E\beta 7$) ani na cząsteczkę VCAM-1, i nie powoduje istotnych zmian w liczbie innych komórek odpornościowych we krwi. Działa lokalnie, nie wpływając na odporność ogólnoustrojową czy centralny układ nerwowy. Skutecznie redukuje stan zapalny w WZJG, ChLC i zapaleniu zbiornika jelitowego.	
Adalimumab [ChPL Amgevita®] Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa). Kod ATC: L04AB04	Data rejestracji w EU: 22.03.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick) lub ampułkostrzykawce. Przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór.	Adalimumab wiąże się swoicie z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC_{50} wynosi 0,1-0,2 nM).	Produkt Amgevita® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.
Upadacytynib [ChPL Rinvoq®] Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kinazy janusowej (JAK) Kod ATC: L04AF03	Data rejestracji w EU: 16.12.2019 r. Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu: •15 mg – fioletowa, podłużna, obustronnie wypukła tabletka o wymiarach 14 × 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie. •30 mg – czerwona, podłużna, obustronnie wypukła tabletka o wymiarach 14 × 8 mm, z nadrukiem „a30” po jednej stronie.	Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu, biorących udział m.in. w odpowiedzi zapalnej, hematopoezie i nadzorze immunologiczny. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei,	Produkt Rinvoq® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Postać farmaceutyczna	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie
		•45 mg – żółta do cętkowanej żółtej, podłużna, obustronnie wypukła tabletki o wymiarach 14 × 8 mm, z nadrukiem „a45” po jednej stronie	moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. W testach na komórkach ludzkich UPA preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2. Cytokiny prozapalne (głównie IL-6, IL-7, IL-15 oraz IFN-γ) przekazują sygnały poprzez szlak JAK1 i uczestniczą w patologii zapalnych chorób jelit. Hamowanie JAK1 przez UPA moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalnych chorób jelit.	
Ustekinumab [ChPL Stelara®] Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin Kod ATC: L04AC05	Data rejestracji w EU: 16.01.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Roztwór do wstrzykiwań: Roztwór przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.	Ustekinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1κ, które wiąże się specyficznie z podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, uniemożliwiając ich interakcję z receptorem IL-12Rβ1 na komórkach układu odpornościowego. Blokując te cytokiny, UST przerywa szlaki Th1 i Th17, odgrywające kluczową rolę w patogenezie chorób zapalnych, takich jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, ChLC i WZJG. Leczenie UST skutkuje obniżeniem poziomu markerów zapalnych (CRP i kalprotektyny w kale), a efekt ten utrzymuje się zarówno w fazie podtrzymującej, jak i rozszerzonej terapii.	Produkt Stelara® jest wskazany do stosowania m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF-alfa.

Skróty: ELAM-1 – ang. Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule 1 – cząsteczka adhezji leukocytów; ICAM-1 – ang. Intercellular Adhesion Molecule 1 – międzykomórkowa cząsteczka adhezji; JAK – ang. Janus kinase – kinaza Janusowa; MAdCAM-1 – ang. Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 – cząsteczka adhezji śródbłonna błon śluzowych; VCAM-1 – ang. Vascular Cell Adhesion Molecule 1 – naczyniowa cząsteczka adhezji komórkowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych*

*jeśli dotyczy

Tabela 14.
Charakterystyka komparatorów (cz. 2)

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane [^]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Infliksymab [ChPL Remsima®]	Dawkowanie w przypadku w ChLC¹⁷: Roztwór do infuzji: Leczenie indukcyjne (dożylnie): w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC INF 5 mg/kg mc. i.v., a następnie ponownie po 2 tyg. W przypadku postaci z przetokami: infuzje 5 mg/kg mc. w tyg. 0, 2 i 6. Brak odpowiedzi po trzech dawkach oznacza brak wskazań do dalszego leczenia. Leczenie podtrzymujące (dożylnie): u chorych odpowiadających na leczenie stosuje się dalsze infuzje 5 mg/kg mc. – w chorobie bez przetok po 6 tygodniach od pierwszej dawki, następnie co 8 tygodni; w postaci z przetokami – co 8 tygodni. Możliwe jest zwiększenie dawki u chorych, którzy pierwotnie odpowiedzieli na leczenie, lecz utracili odpowiedź. Ponowne podanie: W przypadku nawrotu objawów infliksymab można podać ponownie w czasie 16 tygodni od ostatniej infuzji. Roztwór do wstrzykiwań: W umiarkowanej do ciężkiej, czynna postać ChLC, pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia	Bardzo często: zakażenia wirusowe (ICD-10: B34.9), ból głowy (ICD-10: R51), zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9), zapalenie zatok (ICD-10: J01.9), ból brzucha (ICD-10: R10.4), nudności (ICD-10: R11), reakcje związane z infuzją (ICD-10: T80.89), ból (ICD-10: R52).	Załącznik: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.55 ODP: bezpłatny

¹⁷ W najnowszych wytycznych klinicznych (ACG 2025 i AGA 2025) INF w fazie podtrzymania zalecany jest zarówno w formie dożylniej, jak i podskórnej. Wytyczne ACG 2025 i AGA 2025 wskazują jednoznacznie, że skuteczność obu form leku należy uznać za porównywalną [AGA 2025, ACG 2025]. Równoważność obu postaci, potwierdza również Analiza weryfikacyjna AOTMiT dotycząca raportu dla produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej [AOTMiT 2025]. W dokumencie tym zaprezentowano obszerną analizę obu postaci INF

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane [^]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylniej. Przed rozpoczęciem leczenia podawanego podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca podawana podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po dawkach nasycających infliksymabu podawanego dożylnie, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem chorych, którzy nie odpowiedzieli w czasie 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji. Ograniczone dane dotyczące chorych, u których początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące infliksymabem, ale odpowiedź ta ustąpiła, wskazują, że u niektórych chorych odpowiedź można uzyskać ponownie po zwiększeniu dawki. U chorych, u których po dostosowaniu dawki nie stwierdza się korzyści terapeutycznych, należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia U chorych postacią czynną ChLC z przetokami pierwszy cykl leczenia przez podanie podskórne powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylniej. Przed rozpoczęciem leczenia przez podanie podskórne należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po dawkach nasycających infliksymabu podawanego dożylnie, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem chorych, którzy nie odpowiedzieli w czasie 14 tygodni na podanie pierwszej infuzji.		
Wedolizumab [ChPL Entyvio®]	Dawkowanie w ChLC¹⁸: Roztwór do infuzji – leczenie indukcyjne (dożylne – 300 mg): Standardowo 300 mg dożylnie w tyg. 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni. Przy braku odpowiedzi możliwe dodatkowe podanie w tyg. 10. Brak poprawy do tyg. 14 powinien skutkować	Bardzo często: zapalenie nosogardła (ICD-10: J00), ból głowy (ICD-10: R51), bóle stawów (ICD-10: M25.5)	Załącznik: B.32., B.55. ODP: bezpłatny

¹⁸ W najnowszych wytycznych klinicznych (ACG 2025 i AGA 2025) WED w fazie podtrzymania zalecany jest zarówno w formie dożylnej, jak i podskórnej. Wytyczne ACG 2025 i AGA 2025 wskazują jednoznacznie, że skuteczność obu form leku należy uznać za porównywalną [AGA 2025, ACG 2025]. Porównywalną skuteczność obu postaci, potwierdza również Analiza weryfikacyjna AOTMiT dotycząca raportu dla produktu leczniczego Entyvio® (wedolizumab) w postaci podskórnej [AOTMiT 2021]. W dokumencie tym zaprezentowano obszerną analizę obu postaci WED.

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	zakończeniem leczenia. W przypadku utraty skuteczności możliwe zwiększenie częstości dawkowania co 4 tygodnie. Roztwór do wstrzykiwań: Leczenie podtrzymujące (podskórne – 108 mg): Po minimum 2 dawkach dożylnych: 108 mg podskórnie co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę s.c. podaje się zamiast kolejnej planowanej dożylnej.		
Adalimumab [ChPL Amgevita®]	W leczeniu indukcyjnym u dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC standardowo stosuje się 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w tygodniu 2. Alternatywnie, w celu szybszego uzyskania odpowiedzi, można podać 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia po 40 mg jednego dnia lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w tygodniu 2 (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w jeden dzień). W leczeniu podtrzymującym zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. W przypadku zmniejszenia odpowiedzi terapeutycznej korzystne może być zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. Jeśli chory przerwał leczenie i doszło do nawrotu objawów, można rozważyć wznowienie terapii, choć dane dotyczące skuteczności po przerwie dłuższej niż 8 tygodni są ograniczone. Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi. U chorych bez odpowiedzi do 4. tygodnia można kontynuować terapię do 12. tygodnia, jednak jej dalsze prowadzenie należy rozważyć indywidualnie w przypadku braku efektu.	Bardzo często: zakażenia dróg oddechowych (ICD-10: J06.9), leukopenia (ICD-10: D72.8), niedokrwistość (ICD-10: D64.9), zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10: E78.5), bóle głowy (ICD-10: R51.9), bóle brzucha (ICD-10: R10.4), nudności i wymioty (ICD-10: R11.2), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R74), wysypka (w tym złuszczaająca się wysypka) (ICD-10: R21, L43.2), bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10: M79.1), odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) (ICD-10: T88.6).	Załącznik: B.32., B.33., B.35., B.36., B.47., B.105. ODP: bezpłatny
Upadacytynib [ChPL Rinvoq®]	Leczenie indukcyjne: stosować 45 mg raz na dobę przez 12 tygodni. W przypadku braku odpowiedzi terapeutycznej można rozważyć kontynuację leczenia przez dodatkowe 12 tygodni z dawką 30 mg raz dziennie. Odstawić lek, jeśli po 24 tygodniach brak jest korzyści terapeutycznej. Leczenie podtrzymujące: stosować 15 mg lub 30 mg raz na dobę w zależności od nasilenia choroby i profilu ryzyka chorych. Dawka 15 mg jest zalecana u chorych z wyższym ryzykiem zakrzepicy żyłnej (VTE), incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) oraz nowotworów złośliwych. Dawka 30 mg jest wskazana u chorych z dużym obciążeniem chorobami ale bez zwiększonego ryzyka VTE, MACE, nowotworów złośliwych lub przy nieskuteczności niższej dawki. U chorych w wieku 65 lat i starszych zaleca się stosowanie 15 mg raz na dobę.	Bardzo często: Zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9), trądzik (ICD-10: L70).	Załącznik: B.32., B.33., B.35., B.36., B.55., B.82., B.124 ODP: bezpłatny

Komparator	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	U chorych odpowiadających na leczenie można redukować lub odstawić kortykosteroidy zgodnie ze standardami klinicznymi. Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki. Interakcje: u chorych przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna) stosować 30 mg raz dziennie w leczeniu indukcyjnym i 15 mg raz dziennie w leczeniu podtrzymującym. Przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia: nie rozpoczynać terapii, jeśli bezwzględna liczba limfocytów wynosi poniżej $0,5 \times 10^9/l$, neutrofilii poniżej $1 \times 10^9/l$, a hemoglobiny poniżej 8 g/dl. Zasady przerywania leczenia: w przypadku ciężkiego zakażenia przerwać leczenie do czasu jego ustąpienia. Przerwanie terapii może być konieczne także przy wystąpieniu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych.		
Ustekinumab [ChPL Stelara®]	Roztwór do infuzji: Leczenie rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylną dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego 130 mg zgodnie z masą ciała (około 6 mg/kg masy ciała): ≤ 55 kg: dawka 260 mg (2 fioleki); > 55 kg do ≤ 85 kg: dawka 390 mg (3 fioleki); > 85 kg: dawka 520 mg (4 fioleki). Roztwór do wstrzykiwań: Leczenie podtrzymujące (podskórne): pierwszą dawkę podskórną 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylną. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Chorzy z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Chorzy, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej chorzy mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylną dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni. Podczas leczenia można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i/lub kortykosteroidów. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Stelara®, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania. W razie przerywania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tygodni jest bezpieczne i skuteczne.	Bardzo często: brak Często: zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (ICD-10: J00), zapalenie zatok (ICD-10: J01), zawroty głowy (ICD-10: R42), bóle głowy (ICD-10: R51.9), ból jamy ustnej i gardła (ICD-10: R07.0, J02), biegunka (ICD-10: R19.7), nudności (ICD-10: R11.0), wymioty (ICD-10: R11.1), świąd (ICD-10: L29.9), ból pleców (ICD-10: M54.5), ból mięśni (ICD-10: M79.1), ból stawów (ICD-10: M25.5), uczucie zmęczenia (ICD-10: R53.83), rumień w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T88.7), ból w miejscu wstrzyknięcia (ICD-10: T88.7)	Załącznik: B.32., B.47., B.55 ODP: bezpłatny

Skróty: MACE – ang. Major Adverse Cardiovascular Events – główne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe; VTE – ang. venous thromboembolism – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

^ wymieniono zdarzenia bardzo częste ($\geq 1/10$), a w przypadku ich braku, częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby

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).

Leczenie ChLC koncentruje się na dwóch głównych celach: indukcji remisji oraz jej długoterminowym utrzymaniu [PTG 2021]. Skuteczna terapia polega na kontroli stanu zapalnego i redukcji nasilenia objawów klinicznych [EMA EPAR 2025]. Ocenę aktywności choroby przeprowadza się m.in. za pomocą wskaźnika CDAI lub indeksu HB, natomiast markery stanu zapalnego – takie jak CRP i kalprotektyna w kale – pełnią funkcję predykcyjną w zakresie odpowiedzi klinicznej i utrzymania remisji [PTG 2021].

W leczeniu ChLC istotne są również inne punkty końcowe, w tym odpowiedź endoskopowa oceniana prostą skalą oceny endoskopowej w ChLC (SES-CD) oraz poprawa jakości życia chorych [PTG 2021]. Szczególnie ważnym aspektem terapeutycznym jest wygojenie błony śluzowej jelita, ponieważ osiągnięcie remisji endoskopowej i wyleczenie zmian owrzodzeniowych wiąże się ze zmniejszeniem liczby hospitalizacji i konieczności interwencji chirurgicznych. Warto jednak podkreślić, że całkowite wygojenie błony śluzowej jest trudniejsze do uzyskania niż sama poprawa objawów klinicznych [EMA EPAR 2025].

7.1.1. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie postępów choroby zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.32.

Zgodnie z zapisami obowiązującego aktualnie Programu Lekowego B.32. badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w celu monitorowania leczenia obejmują:

- 1) po zakończeniu leczenia indukcyjnego świadczeniodawca wykonuje u chorego następujące badania: morfologia krwi obwodowej (w przypadku chorych zakwalifikowanych do leczenia upadacytynibem – morfologia krwi z rozmazem z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów), CRP, AIAT i AspAT, dodatkowo w przypadku leczenia upadacytynibem wykonuje się oznaczenia stężenia cholesterolu całkowitego, lipoproteiny o małej gęstości (LDL), lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) i trójglicerydów. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci);
- 2) w leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej (w przypadku chorych zakwalifikowanych do leczenia upadacytynibem – morfologię krwi z rozmazem z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów), CRP, AIAT i AspAT oraz stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów (wyłącznie w przypadku upadacytynibu) oraz ocenę CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) przynajmniej co 16 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.

W celu optymalizacji leczenia biologicznego oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia, można wykonać oznaczenie poziomu leku biologicznego przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.

Dodatkowo można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż dwa razy do roku w trakcie trwania leczenia.

Ponadto można wykonać ileokolonoskopię i/lub badanie techniką rezonansu magnetycznego w ramach monitorowania skuteczności leczenia. Badanie wykonywane nie częściej niż raz do roku w trakcie wszystkich lat leczenia.

Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.

Punkty końcowe istotne klinicznie w analizowanej populacji chorych

W ramach analizy klinicznej dla guselkumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź kliniczna i endoskopowa;
- remisja choroby, w tym remisja kliniczna i endoskopowa;
- jakość życia chorych;
- stężenie CRP oraz kalprotektyny w kale;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

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.

8. 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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku netto, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

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

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

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

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

8.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Tremfya®, 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 15.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami <i>ChPL Tremfya®</i>. Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, dzieci.
Interwencja	Guselkumab zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Tremfya®. Dawkowanie: Zalecany jest jeden z następujących dwóch schematów dawkowania indukcyjnego: • 200 mg i.v. w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8; • 400 mg s.c. (w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 200 mg) w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Po zakończeniu podawania dawki indukcyjnej zalecana dawka podtrzymująca, począwszy od 16. tygodnia, wynosi 100 mg s.c. co 8. tygodni (Q8W). Alternatywnie, u chorych, którzy nie wykazują odpowiednich korzyści terapeutycznych z leczenia indukcyjnego zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć schemat dawkowania podtrzymującego 200 mg s.c., począwszy od 12. tygodnia, a następnie co 4. tygodnie (Q4W).	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Leki finansowane w ramach programu lekowego B.32: • adalimumab; • infliksymab; • wedolizumab; • ustekinumab; • upadacytynib. Dawkowanie określone zapisami Programu lekowego B.32 jest zgodne z dawkowaniem opisanym w odpowiednich ChPL.	Niezgodny z założeniami.
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • remisja kliniczna i endoskopowa; • odpowiedź kliniczna i endoskopowa; • stężenie kalprotektyny w kale oraz CRP; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. Ocena indukcji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Nie zgodne z założeniami, np. punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne. Opracowania pogładowe. Opisy i serie przypadków.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Nie zgodne z założeniami.
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz: W ramach wstępnego przeszukiwania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano badań III fazy opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowej. W związku z powyższym rozważano włączenie materiałów konferencyjnych badań nieopublikowanych w pełnym tekście lub badań niezakończonych dla GUS, zawierających wyniki dla kluczowych punktów końcowych ocenianych w populacji odpowiadającej wnioskowanej.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
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.	Nie zgodny z założeniami.
	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.	Nie zgodny z założeniami.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

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

Tabela 16.

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 4.1, 4.2 i 6

9. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja montrealaska choroby Leśniowskiego-Crohna	13
Tabela 2. Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w skali CDAI	19
Tabela 3 Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie wskaźnika HB ..	20
Tabela 4 Klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w skali CDAI oraz na podstawie wskaźnika HB	20
Tabela 5 Obraz kliniczny w chorobie Leśniowskiego-Crohna w zależności od lokalizacji zmian.....	22
Tabela 6. Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania ChLC w Europie	25
Tabela 7. Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące występowania ChLC w Polsce	25
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC.....	29
Tabela 9. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach programów lekowych oraz wykazu A w Polsce	48
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Tremfya®	60
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji	65
Tabela 12. Proces selekcji komparatora dla guselkumabu	67
Tabela 13. Charakterystyka komparatorów (cz. 1).....	69
Tabela 14. Charakterystyka komparatorów (cz. 2).....	72
Tabela 15. Schemat PICOS	82
Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	85

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Almradi 2020	Almradi A., Hanzel J., Sedano R. i in., Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease, BioDrugs 2020, 34, 713-721.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (wedolizumab) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)”. Analiza weryfikacyjna, 2021
AOTMiT 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Remsima (infliksymab) podawany drogą podskórną w ramach programów lekowych B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55, Analiza weryfikacyjna, 2025
Baumgart 2007	Baumgart D., Sandborn W. J., Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies, Lancet 2007, 369: 1641-1657
Bertin 2024	Bertin L., Crepaldi M., Zanconato M. i in., Refractory Crohn's Disease: Perspectives, Unmet Needs and Innovations, Clinical and Experimental Gastroenterology 2024, 17: 261-315
Best 1976	Best W., Beckett J., Singleton J., Gern F., Development of a Crohn's disease activity index, Gastroenterology 1976, 70: 439-444
BIA Tremfya	MAHTA, Tremfya® (guselkumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Burisch 2025	Burisch J., Claytor J., Hernandez I. i in., The Cost of Inflammatory Bowel Disease Care: How to Make it Sustainable, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2025, 23: 386-395
ChPL Amgevita	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Entyvio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Imuran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran®, https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/3048/characteristic , (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Mercaptopurinum VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS®, https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/4276/characteristic (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Methofill	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill®, https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/35586/characteristic (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Omvoh	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omvoh®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Remsima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/remsim-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 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: 03.11.2025 r.)
ChPL Skyrizi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
ChPL Tremfya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
Chrobak-Bień 2017a	Chrobak-Bień J., Gawor A., Palaczyk M. i in., Analiza czynników wpływających na jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Pol Przegl Chir 2017; 89(4): 16-22
Colwill 2025	Colwill M, Clough J, Baillie S, i in., Landscape of anti-IL-23 therapy in inflammatory bowel disease: recent advances Frontline Gastroenterology Epub ahead of print
EMA 2025	Tremfya : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation, https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/tremfya-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
EMA EPAR 2025	European Medicine Agency, Assessment report, Tremfya, International non-proprietary name: guselkumab, Procedure No. EMEA/H/C/004271/II/0044, 2025
Fedak 2010	Fedak D., Pawlica D., Ciećko-Michalska I. i in., Zastosowanie wybranych wskaźników granulocytarnych w diagnostyce wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna doniesienie wstępne, Przegląd Lekarski 2010, 67 (1)
Ghazi 2019	Ghazi L., Crohn Disease, Medscape 2023, 1-12
Hanauer 2006	Hanauer S., Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities, Inflammatory Bowel Diseases 2006, 12 (1)
Harvey 1980	Harvey R., Bradshaw J., A simple index of Crohn's-disease activity, Lancet 1980, 1 (8167): 514
Hebzda 2011	Hebzda A., Szczebłowska D., Serwin D. i in., Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie, Pediaatria i Medycyna Rodzinna 2011, 7 (2): 98-103
Kamińska 2009	Kamińska B., Landowski P., Rola wybranych czynników środowiskowych w etiopatogenezie nieswoistych zapaleń jelit, Forum Medycyny Rodzinnej 2009, 3(1): 42–48
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHZHJvd2lILmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw (data dostępu: 03.11.2025 r.)
Knutson 2003	Knutson D., Greenberg G., Cronau H., Management of Crohn's Disease – A Practical Approach, American Family Physician 2003, 68 (4): 707-714
Kosińska 2006	Kosińska B., Diagnostyka laboratoryjna nieswoistych zapaleń, Nowiny Lekarskie 2006, 75 (4): 382-388
Łodyga 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M. i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257-296
Medycyna Praktyczna 2018	Medycyna Praktyczna, Przewlekłe zapalenie jelit kosztuje chorego nawet 2,5 tys. zł miesięcznie, 12.04.2018, https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/aktualnosci/184669,przewlekle-zapalenie-jelit-kosztuje-chorego-nawet-25-tys-zl-miesiecznie (data dostępu: 03.11.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
MedExpres 2024	Debata: Choroby zapalne jelit w Polsce. Optymalizacja świadczeń w programach lekowych kluczem do wzrostu liczby leczonych pacjentów, https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/debata-choroby-zapalne-jelit-w-polsce-optymalizacja-swiadczen-w-programach-lekowych-kluczem-do-wzrostu-liczby-leczonych-pacjentow/ (data dostępu: 03.11.2025 r.)
Mierzwa 2007	Mierzwa G., Czerwionka-Szaflarska M., Bała G., Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży – obserwacje własne, Przegląd Gastroenterologiczny 2007, 2 (1): 22-26
Molodecky 2012	Molodecky N., Soon I., Rabi D. i in., Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review, Gastroenterology 2012, 142: 46-54
Mrowicki 2020	Mrowicki J., Mrowicka M., Majsterek I., Czynniki środowiskowe zwiększające ryzyko aktywacji i rozwoju chorób zapalnych jelit, Postępy Biochemii 2020, 66 (2): 167-175
Namysłowska 2023	Namysłowska K., Adler G., Epidemiologia, patogeneza i diagnostyka choroby Leśniowskiego-Crohna, Diagnostyka Laboratoryjna, 2023, 59 (1): 8-16
NICE 2019	NICE, Crohn's disease: management, Clinical guideline, Published: 3 May 2019
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.
Reves 2021	Revés J., Ungaro R.C., Torres J., Unmet needs in inflammatory bowel disease, Curr Res Pharmacol Drug Discov 2021, 2:100070
Rosenbach 2010	Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R. i in., Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease, Digestive Diseases and Sciences 2010, 55(3): 747-753
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku netto, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Schoefs 2022	Schoefs E., Vermeire S., Ferrante M. i in., What are the unmet needs and most relevant treatment outcomes according to patients with inflammatory bowel disease? A qualitative patient preference study, J Crohns Colitis 2022, XX: 1–10
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 03.11.2025 r.)
Swora 2012	Swora E., Ocena subpopulacji limfocytów T-regulatorowych, cytokin Th1/Th2, stanu odżywienia u pacjentów z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Poznań 2012, http://www.wbc.poznan.pl/Content/261913/index.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
Szczeklik 2022	Szczeklik A., Choroba Leśniowskiego i Crohna, w: Interna Szczeklika 2022, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2022, 1100-1105
Ustawa 2011 z późn. zm.	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Van Assche 2010	Van Assche G., Dignass A., Panes J., i in., The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis, Journal of Crohn's and Colitis 2010, 4: 7-27
Walters 2011	Walters T., Steinhart A., Bernstein C. i in., Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence, Inflamm Bowel Dis 2011, 17: 1547-1556
Zagórowicz 2022	Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P. i in., Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Poland 2009-2020: nationwide data, IN JOURNAL OF CROHNS & COLITIS (vol. 16, pp. i583-i584). great clarendon st, oxford ox2 6dp, england: oxford univ press 2022.

Referencja	Opis bibliograficzny
Zagórowicz 2023	Zagórowicz E., Reguła J., Binowski G. i in., Obciążenia Społeczne Związane z Nieswoistymi Chorobami Zapalnymi Jelit w Polsce. Wydatki ZUS w świetle zmian w programach lekowych, Mahta 2023, https://mahta.pl/uploads/Obciazenia_Spoleczne_Zwiazane_178e51218a.pdf (data dostępu: 03.11.2025 r.)
Zatorski 2015	Zatorski H., Sałaga M., Zielińska M., Fichna J., Czynniki genetyczne w patogenezie, przebiegu i leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit, Postępy Hig Med Dosw 2015; 69: 335-344
Zhao 2020	Zhao M., Gonczi L., Lakatos P., Burisch J., The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020, Journal of Crohn's and Colitis, 2021, 1573–1587
Żurawski 2009	Żurawski J., Znaczenie diagnostyki histopatologicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna, Nowiny Lekarskie 2009, 78(1): 55-59
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACG 2025	Lichtenstein G. R., Loftus E. V., Afzali A. i in., ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Official journal of the American College of Gastroenterology 2025, ACG, 120(6), 1225-1264
AGA 2025	Scott F.I., Ananthakrishnan A.N., Click B., i in., AGA living clinical practice guideline on the pharmacologic management of moderate-to-severe Crohn's disease, 2025
AWMSG 2025	AWMSG, Guselkumab (Tremfya [®]), https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/guselkumab-tremfya2/ (data dostępu: 27.10.2025 r.)
BSG 2025	Moran G W., Gordon M., Sinopoulou V. I in., British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025, Gut 2025;74:s1–s101
CDA-AMC 2025	CDA-AMC, Guselkumab (Tremfya), Reimbursement Recommendation, September 2025, Volume 5, Issue 9
ECCO 2024	ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2024, 18:1531-1555
FNC 2021	Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. i in., French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. Dig Liver Dis. 2021; 53(1):35-43
G-BA 2025	G-BA, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1231/ (data dostępu: 27.10.2025 r.)
IQWiG 2025	IQWiG, Guselkumab (Morbus Crohn) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Projekt A25-75, Version 1.0, Stand: 28.08.2025
NHS 2022	Jafferbhoy H., Mathew A., Wilson D., NHS Clinical Guideline, Inflammatory Bowel Disease: Use of Biological Agents and Small Molecules in Adult Patients, NHS 2022
NICE 2025	NICE, Guselkumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease; Technology appraisal guidance Published: 28 August 2025
PBAC 2025	PBAC, PBAC meeting outcomes july 2025 PBAC meeting, Guselkumab, 1-54
PTG 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M., i in., Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257-296
SMC 2025	SMC Guselkumab (Tremfya), https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/guselkumab-tremfya-abb-smc2850/ (data dostępu: 27.10.2025 r.)