



IGNORANTIA NOCET

Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 26.02.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@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 Analiza kliniczna została zaktualizowana 26 lutego 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.2.2026.2.KK z dnia 11 lutego 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 2 września 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
[Redacted]	- Wyszukiwanie wytycznych - Wyszukiwanie rekomendacji finansowych - Wybór komparatorów - Opis kierunków analiz - Opis wyboru komparatorów - Opis aktualnej praktyki klinicznej - Opis niezaspokojonej potrzeby
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego i epidemiologii - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis wyboru komparatorów - Opis aktualnej praktyki klinicznej - Opis interwencji - Opis komparatorów - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych - Opis niezaspokojonej potrzeby

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.4.1. Skale oceny WZJG	22
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	23
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	23
3.5.2. Rokowanie i powikłania	25
3.6. Epidemiologia	27
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	32
4.1. Wytyczne kliniczne.....	32
4.2. Finansowanie terapii w Polsce	52
4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	55
4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza.....	59
5. Interwencja – ryzankizumab	68

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ryzankizumabu	70
6. Wybór komparatora.....	76
6.1. Komparator	78
7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby	90
7.1. Monitorowanie postępów choroby	90
8. Rodzaj i jakość dowodów	96
8.1. Kierunki analiz – PICOS.....	97
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100
9. Załączniki	101
9.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów.....	101
10. Spis rysunków	105
11. Spis tabel	106
12. Bibliografia.....	108

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. American College of Gastroenterology – Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii
ADA	adalimumab
ADCY7	cyklaza adenylowa 7
AGA	ang. American Gastroenterological Association – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne.
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	ang. alkaline phosphatase – fosfataza alkaliczna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCRS	ang. American Society of Colon and Rectal Surgeons – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Jelita Grubego i Odbytnicy
ASUC	ang. acute severe ulcerative colitis – ostre ciężkie WZJG
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	ang. adenosine-5'-triphosphate – adenozyjno-5'-trifosforan
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
BASIW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych
BIA	ang. Budget Impact Analysis – analiza wpływu na budżet
BSG	ang. British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CARD9	domena rekrutacji kaspazy 9
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
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 ds. Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
ETR	etrasymod
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
FIL	filgotynib
G	ang. goblet cells – komórki kubkowe
GAb	ang. anti-intestinal goblet cell autoantibodies – przeciwciała przeciwko komórkom kubkowym jelita
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GGT	gamma-glutamylotransferazy
GOL	golimumab
GUS	guselkumab
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
Hb	ang. hemoglobin – hemoglobina
HBV	ang. hepatitis B virus – wirus zapalenia wątroby typu B
HDL	ang. high-density lipoprotein – lipoproteina o wysokiej gęstości
HIV	ang. human immunodeficiency virus – ludzki wirus nabytego niedoboru odporności
HLA	ang. human leukocyte antigen – ludzki antygen leukocytarny
NChZJ	Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit
ICD	ang. International Classification of Diseases – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IL	Interleukina
INF	infliksymab
JAK	ang. Janus kinase – kinazy Janusowe
JAK-STAT	ang. Janus kinasa – signal transducer and activator of transcription – kinaza Janusowa/przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji
LDL	ang. low density lipoproteins – lipoproteina o niskiej gęstości
MIRI	mirikizumab
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. Network Meta-Analysis – analiza sieciowa
OB	odczyn Biernackiego
OZA	ozanimod
P	ang. Paneth cells – komórki Panetha
pANCA	ang. perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów o wzorcu peri-nuklearnym
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PROMIS	ang. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – system informacyjny pomiaru wyników zgłaszanych przez pacjentów
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PUCAI	ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index – pediatryczna skala oceny aktywności choroby
Q8W	podanie co 8 tygodni
RCT	ang. randomized controlled trial – badanie kliniczne randomizowane
RYZ	ryzankizumab
RTG	zdjęcie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
S1P	ang. sphingosine-1-phosphate – sfingozyno-1-fosforan
SCFA	ang. short chain fatty acids – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – szkockie konsorcjum ds. leków
SPTG	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii
Th	limfocyty pomocnicze
TK	tomografia komputerowa
TNF	ang. tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów
TNFSF18	ang. tumor necrosis factor ligand superfamily member 18 – 18 członek receptora należącego do nadrodziny receptorów błonowych czynnika martwicy nowotworów
TOF	tofacytynib
UCDAI	ang. The Ulcerative Colitis Disease Activity Index – skala aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
UPA	upadacytynib
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WSES-AAST	ang. World Society of Emergency Surgery- American Association for the Surgery of Trauma – Międzynarodowe Towarzystwo Chirurgii Ratunkowej oraz Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgii Urazowej
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

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

POPULACJA

Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Skyrizi®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

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

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

W omawianej populacji docelowej jako kluczowe aspekty niezaspokojonej potrzeby leczniczej uznaje się:

- obniżoną jakość życia: chorzy na WZJG doświadczają poważnych obciążeń fizycznych i psychicznych, a objawy (tj. biegunka, ból i parcie na stolec) znacznie ograniczają codzienne funkcjonowanie, życie społeczne i seksualne. Choroba wpływa również na zdolność do pracy, nawiązywania relacji i realizacji życiowych planów;
- wysokie koszty leczenia: leczenie WZJG jest długotrwałe i kosztowne. Choroba wiąże się z wysokimi kosztami bezpośrednimi (np. leczenie i hospitalizacje) i pośrednimi (np. absencje chorobowe, obniżona wydajność). Choroba dotyka przede wszystkim osoby w wieku produkcyjnym, co potęguje konsekwencje ekonomiczne;
- powikłania w przypadku braku skutecznej terapii: nieleczone lub niewystarczająco skutecznie leczone WZJG prowadzi do poważnych powikłań, w tym niepełnosprawności, konieczności interwencji chirurgicznych czy wyłonięcia stomii. Wczesne i skuteczne leczenie pozwala znacząco zmniejszyć ryzyko, a także ograniczyć społeczne i psychiczne skutki choroby;
- ograniczona skuteczność i tolerancja dotychczasowych terapii: pomimo dostępnych opcji terapeutycznych wielu chorych przestaje reagować na leczenie lub wykazuje nietolerancję na dostępne leki. Istnieje pilna potrzeba zwiększania dostępności nowych, skuteczniejszych i lepiej tolerowanych terapii;
- potrzeba nowoczesnych terapii biologicznych: ryzankizumab (RYZ), będący inhibitorem IL-23p19 stanowi obiecującą alternatywę terapeutyczną. Charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, wysoką skutecznością oraz wygodnym schematem dawkowania – RYZ w fazie podtrzymującej podawany jest co 8 tygodni, co poprawia komfort leczenia, np. w porównaniu do terapii mirikizumabem;
- obciążenie systemu opieki zdrowotnej: zwiększona dostępność nowoczesnych leków biologicznych może znacząco poprawić jakość życia chorych oraz zmniejszyć liczbę hospitalizacji, absencji chorobowych i powikłań, przyczyniając się do redukcji kosztów leczenia i odciążenia systemu opieki zdrowotnej.

Podsumowując, ryzankizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i może skutecznie poprawić ich jakość życia

i codzienne funkcjonowanie. Dodatkowo terapia RYZ ze względu na swoją skuteczność w leczeniu WZJG może skutkować zmniejszeniem częstości hospitalizacji i kosztów leczenia powikłań choroby, czego konsekwencją może być zmniejszenie obciążenia ekonomicznego zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak również dla samego chorego i jego rodziny.

INTERWENCJA

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

Ryzankizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, które selektywnie wiąże się z podjednostką p19 cytokiny IL-23, nie wpływając na IL-12. Hamuje aktywację receptora IL-23, blokując tym samym sygnalizację zapalną i uwalnianie cytokin prozapalnych zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną.

Dawkowanie

Zalecana dawka indukcyjna to 1 200 mg podawana we wlewie dożylnym w tyg. 0., 4. i 8. Począwszy od tyg. 12., a następnie co 8 tyg., zalecana dawka podtrzymująca jest ustalana w oparciu o indywidualny stan chorego:

- u chorych, u których po indukcji wystąpiła odpowiednia poprawa aktywności choroby, zaleca się dawkę 180 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym;
- u chorych z niewystarczającą poprawą aktywności choroby po indukcji zaleca się dawkę 360 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono dowodów na korzyści terapeutyczne do tyg. 24.

KOMPARATOR

Jako komparatory dla leku Skyrizi® wskazano leki stosowane w ramach Programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51), tj.:

- infliksymab¹;
- wedolizumab;
- ustekinumab;
- tofacytynib;
- ozanimod;
- filgotynib;
- mirikizumab;
- upadacytynib.

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:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- remisja endoskopowa;
- odpowiedź endoskopowa;
- wygojenie błony śluzowej;
- ocena aktywności choroby w oparciu o biomarkery (stężenie białka C-reaktywnego czy kalprotektyny w kale);
- ocena objawów WZJG;

¹ Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych podskórna forma INF stosowana w fazie leczenia podtrzymującego jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu [ACG 2025, BSG 2025].

- częstość występowania hospitalizacji;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

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 liczebności.

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 Skyrizi® (ryzankizumab, RYZ) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne 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 2016* 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 Skyrizi® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne [ChPL Skyrizi®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w ramach Programu Lekowego B.55. Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w Programie lekowym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to stany zapalne, obejmujące między innymi wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) czy chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Te jednostki chorobowe mają przewlekły charakter, obejmują różne odcinki przewodu pokarmowego i mogą wykazywać nakładające się objawy kliniczne, co czasem utrudnia ich rozróżnienie [Seyedian 2019, Younis 2020, Singh 2022]. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego charakteryzuje się naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji, w związku z czym chorzy wymagają ciągłego leczenia oraz regularnej kontroli stanu zdrowia przez całe życie [Elhag 2022, Glinkowski 2018].

Proces chorobowy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego ogranicza się do błony śluzowej oraz powierzchownych warstw błony podśluzowej jelita grubego, w tym odbytnicy. U części chorych mogą pojawić się owrzodzenia. Proces zapalny może rozciągać się w kierunku proksymalnym okrężnicy, jednak nie obejmuje jelita cienkiego [Elhag 2022, Peppercorn 2023, Gonciarz 2017].

W ocenie rozległości i ciężkości choroby wykorzystuje się m.in. klasyfikację montrealską oraz klasyfikacji Truelove'a i Wittsa [PTG 2023].

Klasyfikacja montrealska pozwala określić rozległość zmian zapalnych w jelicie grubym, co ma istotne znaczenie w doborze odpowiedniej strategii leczenia [Gawron-Kiszka 2023]. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę powyższej klasyfikacji.

Tabela 1.
Klasyfikacja montrealska

Stopień	Charakterystyka
E1 (ang. <i>proctitis</i>)	Zapalenie ogranicza się do błony śluzowej odbytnicy, nie przekraczając zgięcia odbytniczo-esicznego.
E2 (ang. <i>left-sided colitis</i>)	Postać dystalna/lewostronna, nieprzekraczająca zgięcia śledzionowego.
E3 (ang. <i>extensive</i>)	Zapalenie obejmuje odcinki poza zgięciem śledzionowym, często zajmując całe jelito grube (<i>pancolitis</i>).

Źródło: Klimaszewska 2022, PTG 2023, Liao 2023

Skala Truelove'a i Wittsa służy do oceny stopnia nasilenia aktywnego rzutu WZJG. W poniższej tabeli scharakteryzowano klasyfikację.

Tabela 2.
Klasyfikacja Truelove'a i Wittsa

Ciężkość rzutu choroby	Charakterystyka
S0 Remisja kliniczna	Objawy charakterystyczne dla chorych na WZJG nie występują.
S1 Łagodne nasilenie	Nie więcej niż 4 wypróżnienia na dobę z/bez domieszki krwi, brak objawów ogólnoustrojowych, OB w normie.
S2 Umiarkowane nasilenie	Więcej niż 4 wypróżnienia na dobę, obecność miernych objawów ogólnoustrojowych
S3 Ciężkie nasilenie	Więcej niż 6 krwistych wypróżnień na dobę oraz wartość OB ≥ 30 mm/h, Hb $< 10,5$ g%, temperatura ciała $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ oraz tętno $> 90/\text{min}$.

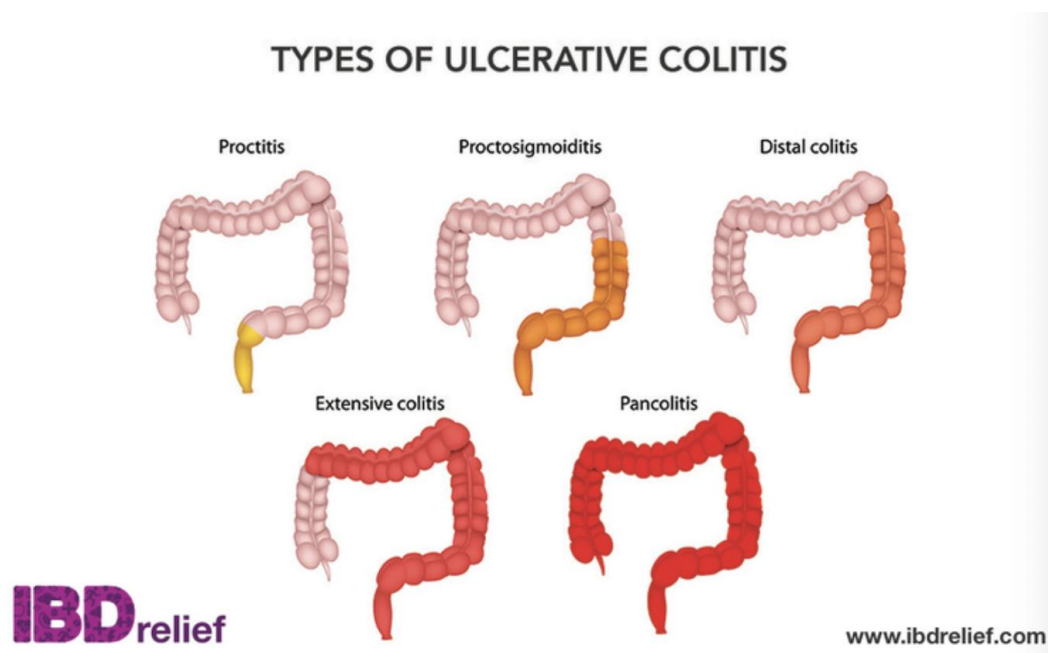
Skróty: OB – odczyn Biernackiego; Hb – stężenie hemoglobiny

Źródło: Klimaszewska 2022

Dodatkowo można wyróżnić postacie WZJG takie jak:

- *proctosigmoiditis*, gdzie zmiany obejmują odbytnicę i esicę;
- *extensive colitis*, gdzie zapalenie obejmuje większą część jelita grubego [IBDrelief 2023].

Rysunek 1.
Typy WZJG w zależności od rozległości zajętego jelita



Źródło: IBDrelief 2023

W klasyfikacji ICD-10² WZJG określane jest kodem ICD10: K51 [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia WZJG nie została dotychczas w pełni poznana. Obecnie uważa się, że choroba ma charakter wieloczynnikowy i występuje w wyniku współdziałania predyspozycji genetycznych, zaburzeń immunologicznych oraz wpływu czynników środowiskowych i zakaźnych [Porter 2020].

Jednym z najistotniejszych czynników ryzyka jest występowanie rodzinne – dotyczy ono 8-14% chorych, a w przypadku krewnych pierwszego stopnia ryzyko zachorowania jest czterokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [Lynch 2023].

² ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Czynniki genetyczne i immunologiczne

Zmiany genetyczne odgrywają znaczącą rolę w rozwoju WZJG. Polimorfizmy w obrębie genów kodujących interleukiny (IL), ich receptory i inne czynniki odpowiedzialne za regulację odpowiedzi zapalnej mogą zwiększać podatność na zachorowanie [Tomczyk 2010, Porter 2020].

U wielu chorych nie obserwuje się rodzinnych predyspozycji, a rozwój WZJG wiązany jest z nadmierną aktywacją układu odpornościowego. Szczególnie istotne jest podwyższenie poziomu cytokin prozapalnych odpowiedzialnych za utrzymanie przewlekłego stanu zapalnego [Tomczyk 2010, Porter 2020].

Immunologiczna teoria powstawania WZJG, zaproponowana w XX wieku przez Truelove'a i Wittsa, zakłada dominację odpowiedzi typu Th2 nad Th1, nadmierną aktywację limfocytów T CD4+ oraz intensyfikację odpowiedzi humoralnej. Towarzyszy temu zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1 β , IL-8 i IL-10 [Tomczyk 2010].

Ryzyko rozwoju WZJG jest wyższe wśród osób pochodzenia żydowskiego oraz rasy białej, co potwierdzają dane populacyjne [Ungaro 2017, Jarmakiewicz-Czaja 2022, Lewis 2023].

W poniższej tabeli przedstawiono czynniki genetyczne i immunologiczne wpływające na rozwój WZJG.

Tabela 3.
Czynniki odpowiedzialne za rozwój WZJG

Schorzenie	Czynniki
Czynniki specyficzne dla chorych na WZJG	ADCY7, HLA.
Czynniki specyficzne zarówno dla chorych na WZJG jak i dla chorych na ChLC	IL-12, IL-23, JAK2, JAK-STAT, IL-23R, CARD9, TNFSF18, Th17.

Skróty: ADCY7 – cyklaza adenylova 7; HLA – ludzki antygen leukocytny; JAK – kinaza janusowa; JAK-STAT – kinaza Janusowa/przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji; CARD9 – domena rekrutacji kaspazy 9; TNFSF18 – 18 członek receptora należącego do nadrodziny receptorów błonowych czynnika martwicy nowotworów; Th17 – limfocyt Th17

Źródło: Porter 2020, Ramos 2019

Szczególnie ważna w kontekście patogenezy WZJG jest IL-23, należąca do rodziny cytokin IL-12. Wspiera ona odpowiedź immunologiczną Th17, aktywując limfocyty Th17 do wydzielania IL-17, która z kolei indukuje produkcję cytokin prozapalnych, aktywuje neutrofile oraz fibroblasty. Efektem jest wydzielanie metaloproteinaz i degradacja składników macierzy pozakomórkowej.

Zablokowanie działania IL-23 można być strategią terapeutyczną – poprzez hamowanie wspólnej podjednostki IL-12p40 lub selektywnie podjednostki IL-23p19. Wybiórcza blokada p19 zachowuje aktywność IL-12, istotną w odpowiedzi przeciwwirusowej i przeciwnowotworowej. Co więcej, IL-23 może odpowiadać za molekularną oporność na leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (TNF), co czyni ją obiecującym celem terapeutycznym [Atreya 2022, Floss 2020, Hamza 2010, Neurath 2014, Neurath 2019, Porter 2020, Tugues 2015].

Czynniki środowiskowe

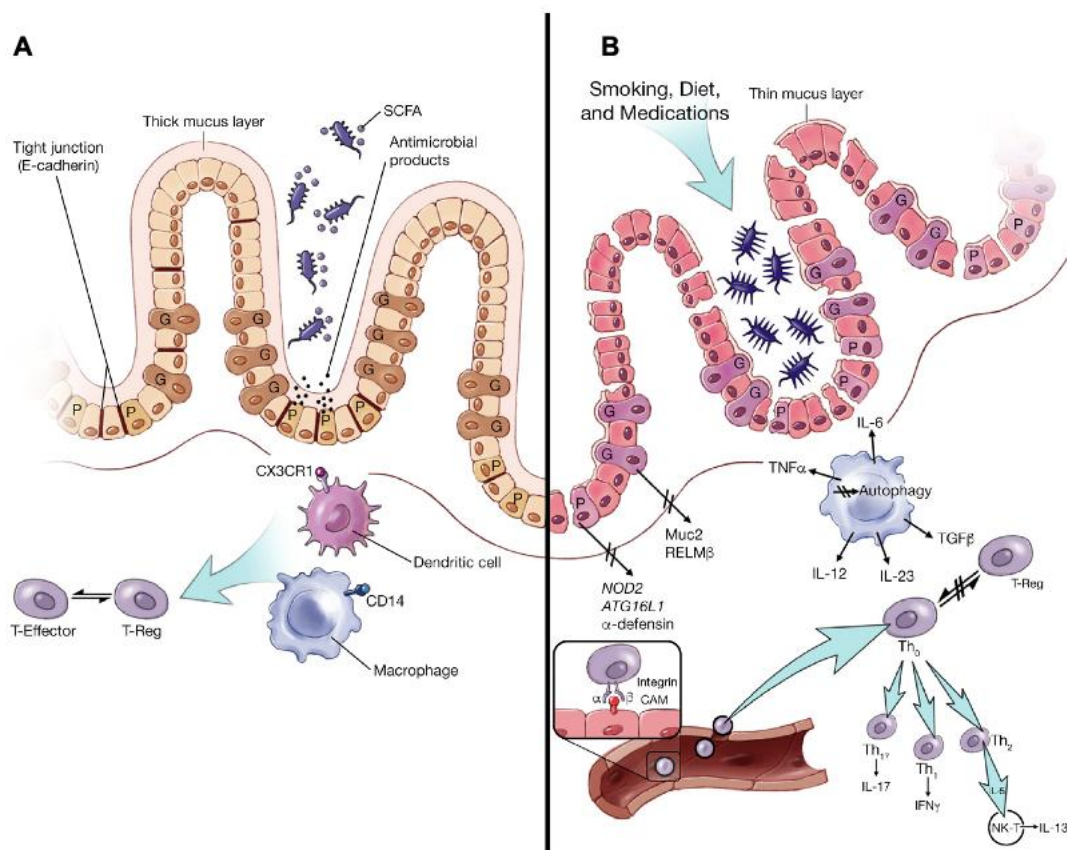
Środowisko zewnętrzne oraz styl życia mogą znacząco wpływać na rozwój WZJG, głównie poprzez zaburzenia równowagi mikroflory jelitowej. Szczególną rolę odgrywają zmiany w populacjach szczepów bakterii: *Escherichia coli* oraz *Bacteroides vulgaris*, co często bywa skutkiem urbanizacji, stresu, niskiej aktywności fizycznej, zanieczyszczeń środowiskowych oraz zachodniego modelu diety [Tomczyk 2010, Porter 2020].

U chorych na NChZJ, pod wpływem występowania czynników środowiskowych dochodzi do dysbiozy, czyli zaburzenia równowagi mikrobiologicznej jelit. Zjawisko to prowadzi do obniżenia produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i osłabienia integralności bariery jelitowej. W wyniku tych zmian dochodzi do osłabienia ekspresji białka odpowiedzialnego za utrzymanie integralności nabłonka oraz do przerzedzenia warstwy śluzowej jelita. Zaburzeniu ulega funkcja komórek produkujących mucynę i białka podobne do rezystyny, które w prawidłowych warunkach chronią błonę śluzową przed drobnoustrojami. Nieprawidłowo funkcjonują również komórki Panetha – ich aktywność wydzielnicza zostaje zaburzona, a procesy autofagii ulegają zakłóceniu. Dodatkowo w błonie śluzowej jelita grubego obserwuje się zmniejszoną liczbę makrofagów wykazujących obecność markera CD14, co może dodatkowo osłabiać odpowiedź immunologiczną w obrębie jelit [Ramos 2019].

Na poniższym schemacie przedstawiono porównanie obrazu jelita u osób zdrowych oraz u chorych na NChZJ.

Rysunek 2.

Błona śluzowa jelita u zdrowych osób (A) w porównaniu do chorych na NChZJ (B)



Skróty: G – komórki kubkowe; P – komórki Panetha; SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe
Źródło: Ramos 2019

Czynniki zakaźne

Do możliwych czynników wyzwalających rozwój WZJG należą również infekcje wirusowe i bakteryjne. U osób z mutacjami w genie *NOD2* nawet bakterie stanowiące element fizjologicznej mikroflory jelitowej mogą wywoływać nieprawidłową reakcję układu odpornościowego. Dodatkowo zakażenia bakteryjne – np. wywołane przez *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Neisseria* czy *Chlamydia* – mogą przyczyniać się do zaostrzenia objawów WZJG. Również wirusy, takie jak ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (HIV) czy wirus opryszczki pospolitej, mogą inicjować proces zapalny w jelicie grubym [Azer 2022, Ramos 2019].

Pozostałe czynniki

Na rozwój WZJG wpływać mogą również czynniki osobnicze, takie jak wiek, płeć oraz współistniejące choroby. Wśród nich często wymienia się zeszytniające zapalenie stawów

kręgosłupa, chorobę Parkinsona oraz nowotwory [Porter 2020]. Ponadto obserwuje się współwystępowanie innych chorób zapalnych (opartych na podobnych szlakach immunologicznych) oraz rozwój schorzeń neurodegeneracyjnych związanych z zaburzeniami funkcjonowania osi jelitowo-mózgowej [Zhu 2019].

3.4. Rozpoznawanie

Wczesne wykrycie WZJG stanowi duże wyzwanie kliniczne. Ze względu na niespecyficzne objawy oraz zróżnicowany przebieg choroby. Rozpoznanie często zostaje postawione dopiero po kilku latach od pojawienia się pierwszych objawów, co skutkuje zwiększeniem ryzyka wystąpienia poważnych powikłań, a w skrajnych przypadkach może prowadzić nawet do zgonu [Klimaszewska 2022]. Proces rozpoznania WZJG opiera się przede wszystkim na dokładnej ocenie klinicznej, która obejmuje zarówno wywiad lekarski, jak i badanie fizykalne. Potwierdzenie choroby następuje dzięki analizie wyników badań biochemicznych, obrazowych oraz histopatologicznych [Conrad 2014, Eder 2018].

Rozpoznanie WZJG zazwyczaj opiera się na wykryciu niedokrwistości, utracie masy ciała lub obecności krwi utajonej w stolcu [Klimaszewska 2022]. Do najczęstszych objawów choroby należą również: przewlekła biegunka, trwająca >4 tygodnie oraz zmiany chorobowe świadczące o aktywnym stanie zapalnym [Peppercorn 2021].

Ze względu na niespecyficzność objawów, konieczne jest przeprowadzenie rozpoznania różnicowego obejmującego schorzenia przewodu pokarmowego, takie jak:

- **choroba Leśniowskiego-Crohna** – do charakterystycznych objawów ChLC należą:
 - brak krwawień z przewodu pokarmowego;
 - obecność zmian okołoodbytniczych (np. przetoki, ropnie);
 - zapalenie obejmujące inne odcinki jelita niż odbytnica, w tym jelito kręte;
 - obecność ziarniniaków w badaniu histologicznym;
- **infekcyjne zapalenie jelita grubego** – wykluczenie odbywa się poprzez wykonanie badań mikrobiologicznych, takich jak posiewy i analizy próbek kału oraz badania histopatologiczne;
- **popromienne zapalenie jelit** – różnicowanie dotyczy obecności nacieków eozynofilowych, atypii nabłonka, zwłóknienia oraz teleangiektazji naczyń włosowatych w obrazie endoskopowym odbytnicy lub esicy. Jednakże należy pamiętać, że zmiany te nie są całkowicie specyficzne dla popromiennego zapalenia jelit;

- **zapalenie uchyłka jelita grubego** – różnicowanie jest w szczególności ważne u chorych po operacyjnym usunięciu fragmentu jelita i polega na wykryciu hiperplazji limfoidalnej w badaniu histopatologicznym;
- **zespół wrzodu samotnego odbytnicy** – różnicowanie odbywa się poprzez wykrycie w obrazie histopatologicznym charakterystycznych zmian pogrubienia błony śluzowej i deformacji krypt jelitowych;
- **choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi** – różnicowanie odbywa się poprzez badanie histopatologiczne wskazujące na martwicę komórek krypt jelitowych oraz obecność materiału zwrodnieniowego;
- **zapalenie jelita grubego związane z lekami** – różnicowanie objawów opiera się na wywiadzie dotyczącym stosowania leków oraz potwierdzeniu obecności zapalenia/nadżerek błony śluzowej w badaniu histopatologicznym [Peppercorn 2023].

Badania laboratoryjne

W aktywnej fazie WZJG badania laboratoryjne ujawniają typowe zmiany, takie jak podwyższone OB i stężenie białka C-reaktywnego (CRP), niedokrwistość normocytarną, hipoalbuminemia oraz leukocytoza. Przydatne są również markery zapalne w kale – kalprotektyna i laktoferyna – które pomagają ocenić aktywność zapalenia [Rydzewska 2022, Klimaszewska 2022, Gawron-Kiszka 2023].

W poniższej tabeli podsumowano najważniejsze parametry oceniane w badaniach laboratoryjnych u chorych z aktywnym przebiegiem WZJG.

Tabela 4.
Charakterystyka parametrów laboratoryjnych u chorych z WZJG

Parametr laboratoryjny	Charakterystyka
CRP	Wyraźnie podwyższone CRP i OB są typowe dla zapalenia odbytnicy i ostrego rzutu choroby.
OB	
Płytki krwi	Podwyższony poziom parametrów wskazuje na obecność stanu zapalnego.
Leukocyty	
Niedokrwistość	Niedokrwistości, obniżone stężenie albumin oraz zaburzona równowaga elektrolitowa to parametry charakterystyczne dla ciężkiego zaostrzenia choroby. Dodatkowo niedokrwistość wraz z obniżonym poziomem żelaza może sugerować przewlekły lub ciężki przebieg choroby
Albuminy	
Równowaga elektrolitowa	
pANCA	pANCA wykrywany jest u ok. 60-80% chorych na WZJG.
GAb	GAb występuje u ok. 30% chorych na WZJG.
Kalprotektyna w kale	Podwyższone stężenie kalprotektyny w kale umożliwia dokładną ocenę aktywności zapalenia w jelicie grubym.

Parametr laboratoryjny	Charakterystyka
Krew utajona w kale	Test na krew utajoną w kale pozwala wykryć niewidoczną gołym okiem krew w przewodzie pokarmowym oraz wykluczyć zakażenia bakteryjne lub pasożytnicze.

Skróty: GAb – przeciwciała przeciwko komórkom kubkowym jelita; pANCA – autoprzeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów

Źródło: Rydzewska 2022, Klimaszewska 2022, Gawron-Kiszka 2023

Badania endoskopowe

Jednym z kluczowych w rozpoznaniu WZJG badań jest badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego wraz z pobraniem wycinków do oceny histologicznej. Zgodnie z wytycznymi PTG z 2023 roku, badanie to jest niezbędne do postawienia trafnego rozpoznania [PTG 2023].

Najczęściej jako pierwsze wykonywane jest badanie fiberosigmoidoskopowe. W obrazie endoskopowym typowo obserwuje się nacieki plazmocytów w dnie krypt oraz obecność ropni kryptowych [Klimaszewska 2022]. W czasie badania możliwe jest także zatamowanie krwawień oraz wykonanie zabiegów takich jak mukozektomia, poszerzanie zwężeń lub zakładanie protez [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

U niektórych chorych wykonuje się również kolonoskopię, jednak ze względu na ryzyko perforacji kruchej ściany jelita, badanie to nie jest zalecane przy ostrym rzucie choroby lub w przypadku powikłań jelitowych. Kolonoskopia pozwala na dokładną ocenę rozległości zmian zapalnych, różnicowanie WZJG z ChLC oraz nadzór onkologiczny [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Badania histopatologiczne

Obraz mikroskopowy zmienia się w zależności od etapu choroby. W aktywnej fazie WZJG obserwuje się nierównomierną powierzchnię błony śluzowej z obecnością owrzodzeń, zwiększoną liczbę limfocytów i plazmocytów w blaszce właściwej, nacieki granulocytarne oraz ropnie kryptowe, a także przekrwienie i redukcję liczby komórek kubkowych. Natomiast w okresie remisji charakterystyczne są zmiany w architekturze cew gruczołowych, zanikanie blaszki mięśniowej błony śluzowej oraz metaplasja komórek Panetha [Rydzewska 2022].

Badania obrazowe

W zaostrzeniu choroby w badaniu ultrasonograficznym (USG) można ujawnić pogrubienie błony śluzowej lub całej ściany jelita. U niektórych chorych USG umożliwia ocenę rozległości zmian zapalnych bez konieczności przeprowadzania kolonoskopii. W przypadku cięższych

rzutów choroby, zdjęcie rentgenowskie (RTG) jamy brzusznej pozwala wykryć rozdęcie okrężnicy. Z kolei tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (MRI) umożliwiającą dokładną ocenę pogrubienia ściany jelita, obecności głębokich owrzodzeń, polipów rzekomych, zwężeń światła odbytnicy oraz rozpoznanie ostrego rozdęcia okrężnicy [Rydzewska 2022].

3.4.1. Skale oceny WZJG

W celu standaryzacji i uproszczenia oceny stopnia zaawansowania WZJG opracowano szereg skal aktywności choroby [D’Haens 2007, Conrad 2014, Glinkowski 2018].

Jedną z najczęściej stosowanych skal, zarówno w ocenie klinicznej, jak i endoskopowej, jest skala Mayo [Gawron-Kiszka 2023, PTG 2023]. Znana także jako skala Schroedera, opiera się na czterech kryteriach: wynikach badania endoskopowego określających wygląd jelita, obecności krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, liczbie wypróżnień w czasie 24 godzin oraz ogólnej ocenie stanu chorego dokonywanej przez lekarza [PTG 2023, Glinkowski 2018]. Szczegółowa punktacja w ramach skali Mayo została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena aktywności choroby u chorych w wieku ≥ 18 r.ż. w skali Mayo

Punktacja	Parametr			
	Częstość wypróżnień	Krwawienie z jelita grubego	Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Ogólna ocena lekarza*
0	W normie	Brak	W normie	Brak objawów klinicznych
1	1-2 wypróżnienia dziennie ponad normę	Śladowa obecność krwi w mniej niż połowie wypróżnień	Delikatne zmiany – słabo widoczna siatka naczyń, kruchość śluzówki	Łagodne objawy kliniczne
2	3-4 wypróżnienia dziennie ponad normę	Krew obecna w większości wypróżnień	Brak widocznej siatki naczyniowej, nadżerki i znaczna kruchość	Objawy o umiarkowanym stopniu nasilenia
3	Powyżej 4 wypróżnień dziennie ponad normę	Wypróżnienia niemal wyłącznie z krwią	Widoczne samoistne krwawienie, obecność owrzodzeń	Objawy o ciężkim stopniu nasileniu

*ocena subiektywna obejmująca przede wszystkim obecność bólu brzucha, ogólne samopoczucie oraz wynik badania przedmiotowego

Interpretacja wyniku:

0-2 pkt – remisja (pod warunkiem, że we wszystkich kryteriach wynik jest poniżej 2 pkt)

3-5 pkt – łagodna postać choroby

6-10 pkt – umiarkowane nasilenie choroby

>10 pkt – ciężka postać choroby

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

Oprócz pełnej wersji, w praktyce klinicznej używane są również uproszczone formy skali Mayo: częściowa skala Mayo oraz zmodyfikowana skala Mayo.

Częściowa skala Mayo jest uproszczonym narzędziem, w którym nie uwzględnia się oceny endoskopowej, co umożliwia jej stosowanie w warunkach ambulatoryjnych bez konieczności wykonywania inwazyjnych badań. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 9 punktów, a remisję kliniczną definiuje się jako wynik całkowity równy lub niższy niż 1 punkt [PTG 2023]. Natomiast w zmodyfikowanej skali Mayo wynik zawiera się w zakresie od 0 do 9 punktów, ale nie zawiera podskali ogólnej oceny lekarza ani oceny kruchości błony śluzowej podczas endoskopii. Uwzględnia zatem wyłącznie obiektywne elementy obrazu klinicznego i endoskopowego, co zwiększa jej powtarzalność i obiektywność oceny [PTG 2023, Naegeli 2021].

Dodatkowo w codziennej praktyce klinicznej wykorzystywane są między innymi: skala Truelove'a i Wittsa (pomocna w określaniu ciężkości ostrego rzutu choroby), skala Rachmilewitsa (służąca do oceny nasilenia objawów klinicznych) oraz indeks Geboesa (wykorzystywany do analizy zmian histopatologicznych błony śluzowej jelita) [Klimaszewska 2022].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Istotą WZJG jest zaburzona odpowiedź układu immunologicznego, prowadząca do przewlekłego procesu zapalnego obejmującego błonę śluzową jelita grubego [Cichoż-Lach 2021, Sandborn 2021, Uździcki 2021]. Charakterystycznym obrazem klinicznym choroby są nadżerki i zwiększona podatność błony śluzowej na uszkodzenia, a towarzyszące im krwawienia stanowią jedną z najbardziej typowych cech WZJG [Lynch 2023].

Obraz kliniczny schorzenia może być zróżnicowany w zależności od lokalizacji i rozległości zmian zapalnych. Choroba najczęściej rozpoczyna się w odbytnicy i może postępować proksymalnie, obejmując kolejne odcinki jelita grubego [Gonciarz 2017, Ungaro 2017]. U ok. 40–50% chorych stan zapalny dotyczy jedynie odbytnicy i esicy, u 30–40% – lewej połowy okrężnicy, a u około 20% chorych obejmuje całe jelito grube [Gonciarz 2017]. Przy zmianach ograniczonych do odbytnicy dominują uczucie parcia na stolec i niepełne wypróżnienia, natomiast w uogólnionej postaci zapalenia (ang. *pancolitis*), przeważają krwiste

biegunki i bóle brzucha [Lynch 2023, Ungaro 2017]. W efekcie procesu zapalnego dochodzi do zmniejszenia elastyczności ściany odbytnicy oraz występowania nieustannych skurczów, które nasilają dolegliwości chorych [Hanauer 2009].

Do najczęstszych objawów WZJG należą: biegunki o różnym nasileniu (w ciężkich przypadkach nawet do 20 wypróżnień na dobę), naprzemienne występowanie biegunek i zaparć, nasilone uczucie parcia na stolec (czasem bolesne), obecność śluzu i krwi w stolcu, wodniste stolce oraz nawracający, skurczowy ból brzucha (najczęściej w lewej dolnej części jamy brzusznej lub okolicach pępka). Ból ten zwykle pojawia się do 1,5 godziny po posiłku i ustępuje po wypróżnieniu. Ponadto u chorych rozwija się niedokrwistość, będąca efektem przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego i prowadząca do ogólnego osłabienia [Gonciarz 2017, Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022]. W odróżnieniu od ChLC, bóle brzucha są objawem mniej swoistym. Ze względu na nasilone biegunki, u chorych mogą pojawiać się podrażnienia w okolicy odbytu, takie jak szczeliny czy wyrośla [Gonciarz 2017, Lynch 2023, Ungaro 2017].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego może przebiegać także z objawami pozajelitowymi, które występują u 10–30% chorych. Należą do nich bóle i zapalenia stawów, zmiany skórne (np. rumień guzowaty), kamica żółciowa, choroby wątroby, zakrzepica żył kończyn, zatorowość płucna, zapalenie narządu wzroku (np. tęczówki i twardówki) oraz owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej [Klimaszewska 2022]. Niezależnie od aktywności choroby mogą wystąpić również zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa czy artropatie osiowe. Warto zaznaczyć, że pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych może współwystępować z WZJG i istotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka jelita grubego [Lynch 2023].

W przypadku łagodnego przebiegu WZJG dolegliwości mogą ograniczać się jedynie do biegunki i obecności krwi w kale, a badanie fizykalne często nie wykazuje istotnych nieprawidłowości. U chorych, u których zmiany zapalne dotyczą wyłącznie odbytnicy, rytm wypróżnień może pozostać prawidłowy, a w niektórych przypadkach mogą występować nawet zaparcia. Krwawienie z odbytu bywa wówczas jedynym objawem choroby. Wiele osób zgłasza również przewlekłe zmęczenie oraz zauważa ubytek masy ciała [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

U około 30% chorych rozwija się postać umiarkowana, charakteryzująca się 5–6 wypróżnieniami na dobę z domieszką krwi, bólem i tkliwością brzucha, stanem

podgorączkowym lub gorączka oraz ogólnym osłabieniem [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022].

Ciężki rzut może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak odwodnienie, tachykardia, gorączka, wyraźna bolesność brzucha przy badaniu palpacyjnym raz obrzęki. W badaniach laboratoryjnych często obserwuje się niedokrwistość oraz hipoalbuminemię. Może pojawić się znaczne rozdęcie brzucha, potencjalnie świadczące o toksycznym rozdęciu okrężnicy – groźnym powikłaniu zaawansowanego stanu zapalnego [Klimaszewska 2022, Rydzewska 2022]. Najbardziej zaawansowana forma WZJG, określana jako piorunująca, obejmuje całą okrężnicę i charakteryzuje się bardzo nasilonymi biegunkami oraz silnym bólem brzucha, co może prowadzić do znaczącego odwodnienia i rozwoju wstrząsu [Klimaszewska 2022].

Rodzaj i intensywność leczenia zależą od ciężkości choroby. Chorzy z łagodnym przebiegiem, zwłaszcza z zapaleniem ograniczonym do odbytnicy, mogą być leczeni ambulatoryjnie, także przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, pod warunkiem wcześniejszego potwierdzenia rozpoznania. W cięższych przypadkach konieczna jest hospitalizacja [Gonciarz 2017].

Dowody kliniczne wskazują na to, że rozpoczęcie skutecznej terapii na wczesnym etapie skutkuje uzyskaniem lepszych długoterminowych efektów leczenia, w związku z czym wczesny okres choroby często nazywany jest „oknem terapeutycznym” [Le Berre 2023]. Właściwa ocena nasilenia objawów już na początku choroby odgrywa zatem kluczową rolę w doborze odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Jednym z dominujących i najczęściej zgłaszanych objawów we wszystkich postaciach WZJG jest pilne parcie na stolec – nagła i silna potrzeba wypróżnienia, która pojawia się u ponad połowy chorych co najmniej raz dziennie [Petryszyn 2018]. Podczas zaostrzenia choroby może dochodzić do nasilonego stanu zapalnego, co zwiększa częstość i pilność wypróżnień, a niekiedy prowadzi nawet do nietrzymania stolca [Sagami 2020].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Przebieg WZJG charakteryzuje się naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji. Nawracające epizody choroby mogą trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy, a częstość ich występowania jest wyższa u chorych poniżej 40. roku życia, zwłaszcza jeśli pierwszy rzut miał ciężki przebieg lub obejmował całą okrężnicę. Do czynników sprzyjających zaostrzeniom należą m.in. stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stres, zmiany diety, antybiotykoterapia oraz infekcje, szczególnie wywołane przez *Clostridium difficile*. Zakażenie

to istotnie zwiększa ryzyko powikłań chirurgicznych i zgonu [Lynch 2023, Szczeklik 2022, Ungaro 2017].

Wśród powikłań ze strony przewodu pokarmowego u chorych na WZJG często obserwuje się polipowatość zapalną, która występuje u około 13% osób. Ta ogniskowa zmiana wynika z intensywnego uszkodzenia błony śluzowej jelita i może pojawić się już na wczesnym etapie choroby [Rydzewska 2022].

Do długofalowych konsekwencji WZJG zalicza się zwężenia jelit, zmiany przednowotworowe oraz nowotwory jelita grubego. Łagodne zwężenia, będące wynikiem przewlekłego zapalenia i przerostu mięśni ściany jelita, dotyczą około 10% chorych, głównie w esicy i odbytnicy i mogą powodować objawy częściowej niedrożności przewodu pokarmowego [Peppercorn 2023]. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego wzrasta z czasem trwania choroby – szacuje się, że po 10 latach wynosi około 2%, a po 20 latach sięga około 8%. Do głównych czynników zwiększających ryzyko nowotworu należą:

- długi czas trwania choroby (powyżej 8 lat);
- szeroki zakres zajętych odcinków jelita;
- młody wiek w momencie rozpoznania;
- obecność zmian zapalnych i polipowatości w badaniu endoskopowym lub histologicznym;
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego;
- współistnienie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [Peppercorn 2023, Rydzewska 2022].

Kolejnym powikłaniem jest ostre rozdęcie okrężnicy, które występuje u około 3% chorych i może stanowić zagrożenie życia. Ponadto mogą pojawić się perforacje ściany jelita, istotne krwawienia, przetoki, ropnie, szczeliny odbytu a także wtórne zwężenia [Rydzewska 2022].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego może również powodować zmiany zapalne poza jelitem. Część z nich – jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów kończyn czy rumień guzowaty – są ściśle powiązane z aktywnością choroby i zwykle ustępują w okresie remisji bez konieczności odrębnego leczenia. Wśród zmian przebiegających niezależnie od aktywności jelitowej choroby wskazuje się także m.in. zapalenia stawów osiowych czy zmiany w obrębie wątroby i dróg żółciowych, które wymagają osobnego podejścia terapeutycznego [Rydzewska 2022].

Chorzy na WZJG częściej niż populacja ogólna cierpią na współistniejące choroby przewlekłe, takie jak zaburzenia metaboliczne, choroby układu sercowo-naczyniowego, anemia, nadciśnienie, cukrzyca oraz zaburzenia psychiczne [Ali 2013]. Ponadto zwiększone jest ryzyko niealkoholowych schorzeń wątroby, w tym stłuszczenia, zapalenia oraz marskości, co może być związane z przewlekłym stanem zapalnym, zaburzeniami mikrobiomu oraz zwiększoną przepuszczalnością bariery jelitowej [Sarmini 2019].

Poważne zaostrzenia WZJG mogą prowadzić do stanów zagrażających życiu, takich jak masywne krwawienia skutkujące ciężką niedokrwistością, wymagającą transfuzji [Klimaszewska 2022].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego znacząco wpływa na dobrostan psychiczny chorych – niejednokrotnie prowadzi do wystąpienia depresji i zaburzeń lękowych, obniżając jakość życia [Schreiber 2022, Dubinsky 2021]. Choroba ma charakter przewlekły i zmienny, jednak w czasie pierwszych 10 lat od rozpoznania rokowania są zazwyczaj dobre, a większość chorych osiąga remisję [Lynch 2023].

Przeciętna długość życia chorych z WZJG nie różni się istotnie od populacji ogólnej, chociaż wskaźnik śmiertelności może być nieznacznie podwyższony [Szczeklik 2022, Peppercorn 2023, Lynch 2023]. Według danych z metaanalizy z 2019 roku, obejmującej chorych z ciężką postacią choroby, śmiertelność wynosiła 0,8% po 3 miesiącach oraz 1,0% po roku od rozpoznania [Peppercorn 2023]. **Jednakże WZJG należy traktować jako poważną chorobę o potencjalnie nieprzewidywalnym przebiegu i indywidualnym rokowaniu [Szczeklik 2022].**

3.6. Epidemiologia

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest jedną z chorób cywilizacyjnych, a jej występowanie w Polsce i na świecie regularnie rośnie. Dodatkowo jest to najczęściej występująca choroba spośród NChZJ [Lynch 2023].

Świat i Europa

W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się systematyczny wzrost zachorowań na WZJG na całym świecie. Europa – zwłaszcza jej część północna i zachodnia – nadal pozostaje obszarem o najwyższej zapadalności i częstości występowania tej choroby. Coraz więcej nowych przypadków odnotowuje się również w krajach przechodzących proces intensywniej

industrializacji, takich jak państwa Azji, Ameryki Środkowej oraz Południowej [Cichoż-Lach 2021, Hammer 2020, Zagórowicz 2022].

Kluczowe wskaźniki epidemiologiczne dla świata i Europy zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Wskaźnik zapadalności i chorobowości na WZJG (ICD-10: K51) w Europie i na świecie

Parametr	Wskaźnik
Świat	
Zapadalność	9-20/100 000 osób/rok
Chorobowość	156-291/100 000 osób
Europa	
Zapadalność	2,4-44/100 000 osób/rok
Chorobowość	2,4-505/100 000 osób

Źródło: Lynch 2023, Zhao 2021, EMA EPAR 2024

Polska

Zgodnie z dostępnymi danymi, każdego roku w Polsce rozpoznaje się około 700 nowych przypadków WZJG [Klimaszewska 2022]. W 2020 roku liczba osób chorych na WZJG wynosiła blisko 74 000 [PTG 2023]

Poniżej znajduje się tabela przedstawiająca najważniejsze wskaźniki epidemiologiczne WZJG w populacji polskiej.

Tabela 6.
Wskaźnik zapadalności i chorobowości na WZJG w Polsce

Parametr	Wskaźnik	EASR (95% CI)
Kod ICD-10: K51		
Zapadalność w 2018 r.	12,3/100 000 osób	12,3 (12,0; 12,7)
Chorobowość w 2020 r.	191,4/100 000 osób	187,85 (186,5; 189,2)

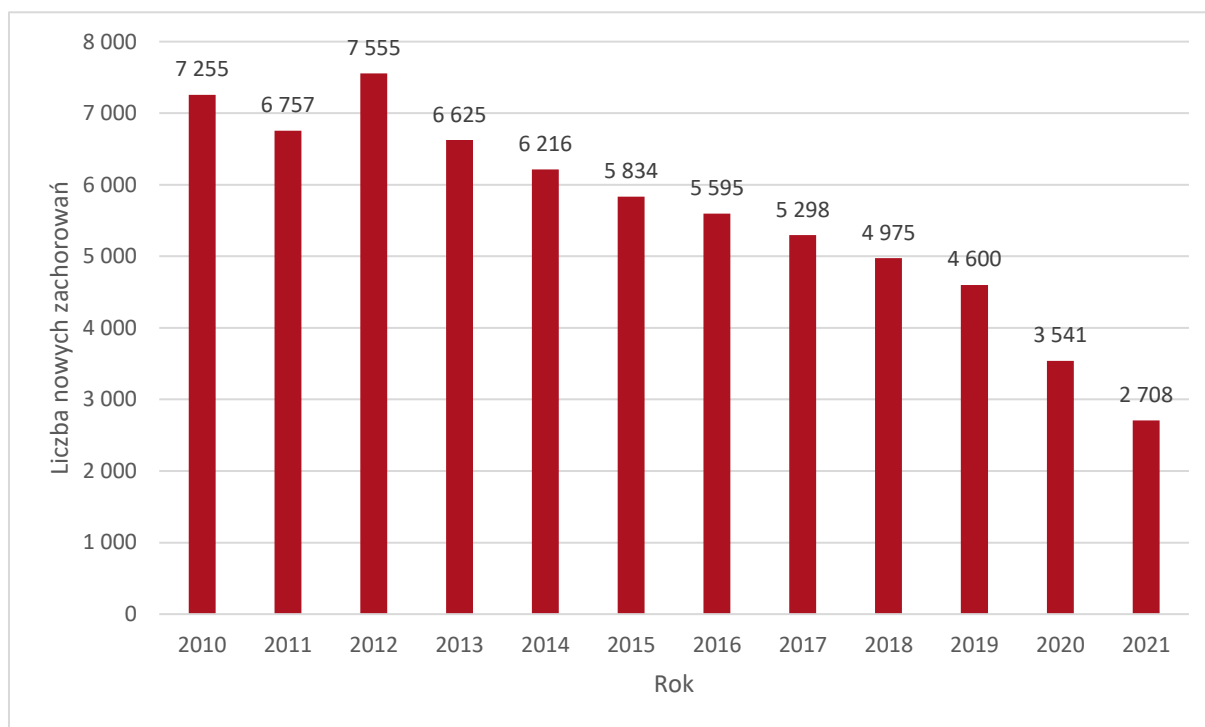
Skrót: EASR – europejski wskaźnik standaryzowany względem wieku

Źródło: PTG 2023, Zagórowicz 2022

W okresie między 2010 a 2021 rokiem w Polsce zaobserwowano istotny wzrost liczby chorych na WZJG [BASIW 2022]. Szacuje się, że w tych latach chorobowość wzrosła ponad trzykrotnie. Co ważne, całkowita liczba chorych nadal rośnie, mimo redukcji liczby nowo rozpoznanych przypadków – w 2021 roku zarejestrowano 2 708 nowych zachorowań, podczas gdy w 2010 roku liczba ta wynosiła 7 255 [BASIW 2022]

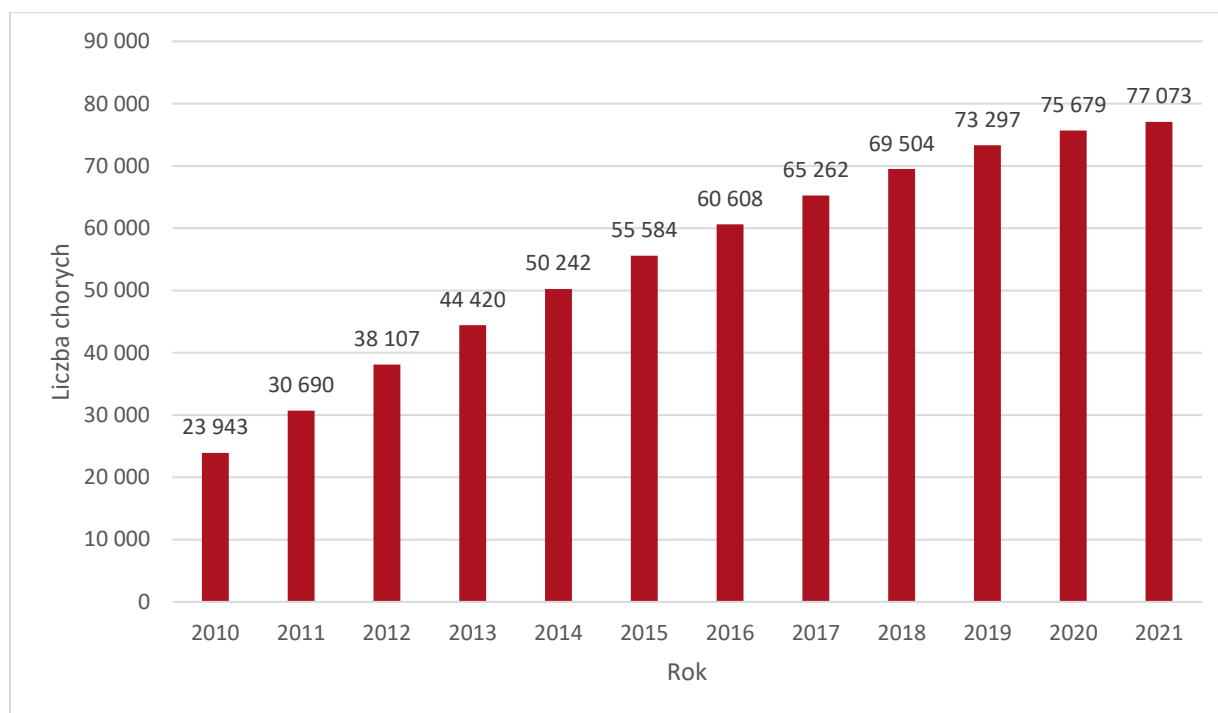
Na poniższych wykresach przedstawiono zapadalność i chorobowość na WZJG w Polsce w latach 2010-2021.

Rysunek 3.
Zapadalność na WZJG w Polsce na przestrzeni lat 2010-2021



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *BASIW 2022*

Rysunek 4.
Chorobowość na WZJG w Polsce na przestrzeni lat 2010-2021



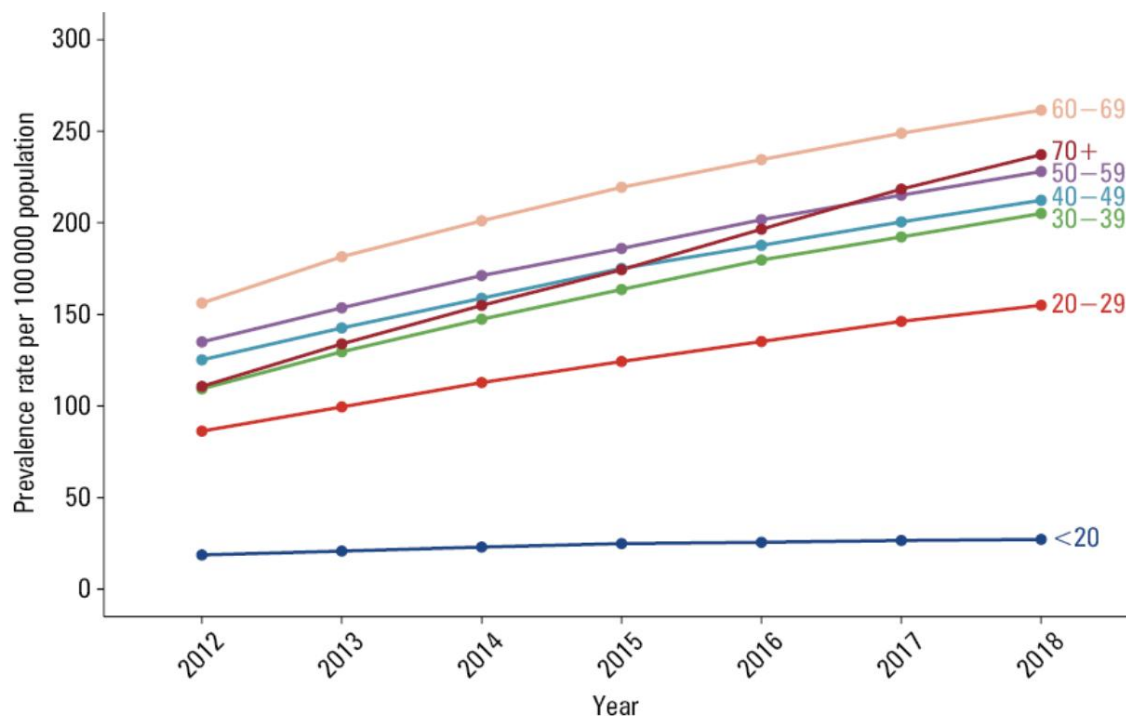
Źródło: Opracowanie własne na podstawie *BASI/W 2022*

Chorobowość z powodu WZJG rosła we wszystkich grupach wiekowych, jednak skala tego wzrostu różniła się znacząco. Największy przyrost odnotowano w najstarszej grupie chorych (60+), a najmniejszy – wśród dzieci i młodzieży (0-20 lat). We wszystkich grupach wiekowych w latach 2015-2018 zaobserwowano spowolnienie tempa wzrostu w porównaniu do wcześniejszego okresu (2012 r. do 2015 r.) [Zagórowicz 2022].

W latach 2012-2018 chorobowość z powodu WZJG była znacząco wyższa u mężczyzn (182,0 przypadków na 100 000 osób) niż u kobiet. Najwyższy wskaźnik chorobowości odnotowano w grupie wiekowej 60-69 lat – aż 275 przypadków na 100 000 mieszkańców. Wśród młodszych chorych wartości te były znacząco niższe – w grupie wiekowej 20-29 lat wynosiły 16,4/100 000, natomiast w grupie 0-19 lat – 5,5/100 000 osób. Dodatkowo zapadalność na WZJG była najwyższa w populacji w wieku 20-29 lat, osiągając 16,4 przypadków na 100 000 osób. Co ciekawe drugą najbardziej narażoną na zachorowanie grupą wiekową były osoby w wieku 60-69 lat, ze wskaźnikiem zapadalności 15,8 na 100 000 osób [Zagórowicz 2022].

Na poniższym wykresie przedstawiono częstość występowania WZJG w Polsce z podziałem na grupy wiekowe w latach 2012-2018.

Rysunek 5.
Chorobowość na WZJG w Polsce według grup wiekowych na przestrzeni lat 2012 – 2018



Źródło: Zagórowicz 2022

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

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu WZJG przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 4.1, 4.2 i 4.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie Programu Lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51).

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzono w czerwcu 2025 r., a następnie zaktualizowano je w dniu 18 lutego 2026 r.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu WZJG.

W przeglądzie zagranicznych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2020 r. roku, ponieważ najnowsze zalecenia prezentują najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy. Dodatkowo uwzględniono najnowsze wytyczne polskie, które zostały opublikowane w 2023 roku.

Znaleziono także wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa Chirurgii Ratunkowej oraz Amerykańskiego Stowarzyszenia Chirurgii Urazowej (WSES-AAST) opublikowane w 2021 r., jednak ze względu na to, że dotyczą one leczenia chorób zapalnych jelit wyłącznie w kontekście medycyny ratunkowej, zrezygnowano z ich omawiania [WSES-AAST 2021]. Podobnie pominięto opis zaleceń Stanowiska Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii (SPTG) w 2020 r. dotyczących postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit w czasie pandemii COVID-19 [SPTG 2020].

Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Organizacja ³ i rok wydania	Zakres
Wytyczne zagraniczne	
ACG 2025	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG u chorych dorosłych
BSG 2025	Zalecenia dotyczące leczenia nieswoistych zapaleń jelit u chorych dorosłych
AGA 2024	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego
ECCO 2022	Wytyczne dotyczące stosowania terapii w WZJG: leczenie medyczne
ASCRS 2021	Wytyczne praktyki klinicznej dla postępowania chirurgicznego w WZJG
Wytyczne polskie	
PTG 2023	Zalecenia dotyczące leczenia WZJG

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, wybór odpowiedniej strategii terapeutycznej w leczeniu WZJG powinien uwzględniać indywidualne cechy chorego oraz jego preferencje. Przed rozpoczęciem terapii należy potwierdzić aktywność choroby, ocenić stan zdrowia oraz uwzględnić ryzyko powikłań. Natomiast po wdrożeniu leczenia konieczne jest monitorowanie skuteczności oraz regularna kontrola bezpieczeństwa terapii poprzez badania laboratoryjne i ocenę działań niepożądanych [AGA 2024].

Leczenie farmakologiczne WZJG składa się z dwóch faz: faza indukcji remisji, której celem jest osiągnięcie poprawy klinicznej oraz faza podtrzymania, mająca na celu utrzymanie remisji oraz zapobieganie nawrotom choroby [PTG 2023].

W przypadku umiarkowanego do ciężkiego przebiegu WZJG, zalecane jest, aby leczenie podtrzymujące opierało się na tych samych preparatach, które były skuteczne w fazie indukcji [AGA 2024].

W leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosuje się leczenie biologiczne, inhibitory JAK, modulatory receptorów sfingozyno-1-fosforanu (S1P), leczenie immunosupresyjne oraz leczenie chirurgiczne [AGA 2024, PTG 2023, ECCO 2022, ASCRS 2021].

³ ACG (ang. *American College of Gastroenterology*) – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; AGA (ang. *American Gastroenterological Association*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; ASCRS (ang. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons*) – Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Kolorektalnych; BSG (ang. *British Society of Gastroenterology*) – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; ECCO (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation*) – Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego; PTG – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

Ryzankizumab jest terapią biologiczną zalecaną przez ACG 2025, BSG 2025 i AGA 2024 w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Według zaleceń AGA 2024 u chorych wcześniej leczonych co najmniej jedną terapią zaawansowaną jest to lek preferowany względem adalimumabu (ADA), wedolizumabu (WED), ozanimodu (OZA) oraz etrasymodu (ETR). Dodatkowo w przypadku chorych wcześniej nieleczonych terapiami zaawansowanymi stosowanie RYZ jest zalecane zamiast leczenia ADA.

U chorych, u których leczenie konwencjonalne nie przyniosło efektu, a którzy nie byli wcześniej leczeni terapiami zaawansowanymi, zaleca się stosowanie leków o wysokiej lub umiarkowanej skuteczności, takich jak: guselkumab (GUS), infliksymab (INF), WED, OZA, ETR oraz upadacytynib (UPA). W przypadku niepowodzenia zarówno terapii konwencjonalnej, jak i zaawansowanej – zwłaszcza z udziałem inhibitorów TNF – rekomendowane są leki biologiczne, takie jak GUS, ustekinumab (UST), mirikizumab (MIRI) lub inhibitory JAK m.in. tofacytynib (TOF), UPA, filgotynib (FIL) [ACG 2025, AGA 2023]. Dodatkowo u chorych z ciężkim, ostrym zaostrzeniem WZJG (ASUC), polskie wytyczne PTG 2023 zalecają zastosowanie INF lub cyklosporyny jako leczenia ratunkowego, natomiast przy braku odpowiedzi po 5 dniach na terapię ww. lekami zalecane jest leczenie chirurgiczne.

W celu wywołania remisji przed zastosowaniem terapii biologicznych wytyczne zalecają również stosowanie kortykosteroidów, np. prednizolonu.

W leczeniu ciężkich postaci WZJG ASCRS zaleca podejście interdyscyplinarne, z wczesną konsultacją chirurgiczną w celu zaplanowania optymalnego postępowania. W przypadku dysplazji, szczególnie niewidocznej lub niemożliwej do usunięcia endoskopowo, wskazana jest całkowita proktokolektomia. Dodatkowo, w niektórych sytuacjach klinicznych dopuszcza się resekcję wyrostka robaczkowego w celu uniknięcia bardziej rozległej operacji. Leczenie chirurgiczne jest również konieczne w przypadku powikłań takich jak perforacja, ciężki krwotok czy rozdęcie dwunastnicy [ASCRS 2021].

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 7.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WZJG po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACG 2025	Zalecenia ogólne	Wymogi płatników zewnętrznych i procedury terapii schodkowej⁴ nie powinny zakłócać procesu podejmowania decyzji terapeutycznych. Chorzy z WZJG powinni mieć dostęp do wszystkich opcji terapeutycznych zalecanych przez lekarza i zespół opieki zdrowotnej [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Chorzy z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG mają wyższe wskaźniki odpowiedzi i remisji przy pierwszej terapii niż po niepowodzeniu jednej lub więcej terapii zaawansowanych [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Wybór terapii początkowej i kolejnej u chorych z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG może być uzależniony od objawów pozajelitowych, takich jak zajęcie stawów lub skóry, przy czym należy preferować terapie skuteczne zarówno w WZJG, jak i w zajętych narządzie pozajelitowym [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Ze względu na rosnącą liczbę terapii w ramach jednej klasy mechanizmów działania, rozróżnienie między pierwotnym brakiem odpowiedzi a wtórną utratą odpowiedzi jest istotne przy wyborze kolejnej opcji terapeutycznej [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].
AGA 2024		<u>Podczas wyboru terapii zaawansowanej</u> należy wziąć pod uwagę: • indywidualne czynniki chorego, tj. wiek, choroby współistniejące, osłabienie organizmu, ciąża, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych; • preferencje chorego, tj. droga podania i dostępność leczenia. <u>Przed rozpoczęciem leczenia zaawansowanego</u> należy: • potwierdzić aktywność zapalną choroby, opierając się na objawach klinicznych WZJG, wynikach badań biomarkerów i/lub ocenie endoskopowej; • przeprowadzić kompleksową ocenę stanu zdrowia chorego, uwzględniając zarówno ogólne, jak i te specyficzne dla planowanego leczenia badania obejmujące: ○ badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem HBV oraz ocenę ryzyka ekspozycji na gruźlicę – szczególnie przed zastosowaniem terapii biologicznej lub leków małocząsteczkowych, ○ spoczynkowe EKG – przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem modulatorów receptora S1P;

⁴ Terapia standardowo rozpoczyna się od leczenia konwencjonalnego dostosowanego do stopnia nasilenia objawów. W przypadku braku skuteczności lub cięższego przebiegu choroby chorzy poddawani są leczeniu zaawansowanemu lekami biologicznymi (np. inhibitory TNF, integryny, interleukiny IL-12/23 i IL-23) lub z użyciem małych cząsteczek tj. inhibitory JAK czy modulatory receptora S1P. Dodatkowo w przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub utraty skuteczności na dotychczasowe zaawansowane leczenie chorzy są poddawani innej terapii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		- wykonać inne badania diagnostyczne zalecane w ChPL danego leku, dostosowane do rodzaju leczenia oraz indywidualnych cech chorego; - uwzględnić czynniki wpływające na ryzyko powikłań terapii, takie jak: choroby współistniejące, ogólny stan zdrowia, wydolność fizyczna, jednoczesne stosowanie innych leków, a także ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowozatorowych i sercowo-naczyniowych; - rozważyć podanie szczepionek przeciw grypie, pneumokokom oraz półpaścowi (szczególnie przed rozpoczęciem leczenia modulatorami receptora S1P lub inhibitorami JAK) w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń związanych z terapią immunosupresyjną. <u>Po rozpoczęciu leczenia zaawansowanego należy:</u> - monitorować objawy w celu oceny: - odpowiedzi klinicznej w czasie 3 miesięcy, - remisji objawowej i biochemicznej w czasie 3-6 miesięcy, - remisji endoskopowej w czasie 6-12 miesięcy; - kontrolować możliwą toksyczność związaną ze stosowaniem leków immunosupresyjnych, zgodnie z zaleceniami w ChPL danego preparatu; - wykonywać okresowe badania morfologii krwi, parametrów biochemicznych oraz aktywności enzymów wątrobowych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Leczenie biologiczne		
AGA 2024	AGA zaleca u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: • stosowanie m.in. inhibitorów anty-TNF przy oporności na GKS, steroidozależności i/lub nietolerancji GKS [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]; • wczesne rozpoczęcie terapii biologicznej z lub bez jednoczesnego stosowania terapii immunomodulującej w porównaniu do rozpoczęcia leczenia ze stopniową jego intensyfikacją po niepowodzeniu terapii kwasem 5-ASA [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów]. AGA nie wydaje rekomendacji na temat: • odstawienia immunomodulatorów lub kontynuowania terapii skojarzonej u chorych z WZJG, którzy pozostają w remisji klinicznej bez stosowania GKS przez ≥6 miesięcy podczas leczenia skojarzonego antagonistą TNF i immunomodulatorem [brak rekomendacji, luka w danych naukowych]; • stosowania biologicznych leków niebędących inhibitorami TNF w skojarzeniu z immunomodulatorami w porównaniu do monoterapii lekiem biologicznym niebędącym antagonistą TNF u dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG [brak rekomendacji, luka w danych naukowych]. AGA nie zaleca: • przerwania stosowania antagonistów TNF u chorych z WZJG, którzy pozostają w remisji klinicznej wolnej od kortykosteroidów przez ≥6 miesięcy podczas terapii skojarzonej antagonistą TNF i immunomodulatorem [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów].	
PTG 2023	PTG zaleca u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: • stosowanie m.in. inhibitorów anty-TNF przy oporności na GKS, steroidozależności i/lub nietolerancji GKS [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].	
ACG 2025	Ryzankizumab	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie inhibitorów IL-23p19 (ryzankizumab) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację leczenia ryzankizumabem w porównaniu z brakiem leczenia w celu utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne tym lekiem [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Część chorych WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są bardziej narażeni na powikłania infekcyjne, mogą odnieść korzyść z leczenia terapią anty-IL-23 (zamiast bardziej ogólnoustrojowo immunosupresyjnych opcji terapeutycznych) [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].
BSG 2025		Ryzankizumab jest zalecany w indukcji i podtrzymania remisji u chorych WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
AGA 2024		Leczenie ryzankizumabem zaleca się w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; • zamiast ADA u chorych na WZJG o nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego wcześniej nieleczonych terapią zaawansowaną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]; • zamiast ADA, WED, OZA, ETR u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wcześniej leczonych ≥ 1 terapią zaawansowaną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
ACG 2025	Guselkumab	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie inhibitorów IL-23p19 (guselkumab) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację leczenia guselkumabem w porównaniu z brakiem leczenia w celu utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne tym lekiem [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Część chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są bardziej narażeni na powikłania infekcyjne, mogą odnieść korzyść z leczenia terapią anti-IL-23 zamiast bardziej ogólnoustrojowo immunosupresyjnych opcji terapeutycznych [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].
AGA 2024		Leczenie guselkumabem zaleca się u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; • zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]; • zamiast ADA, WED, OZA lub ETR w przypadku wcześniejszego leczenia na ≥ 1 terapię zaawansowaną, w szczególności inhibitorami TNF [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
ACG 2025	Infliksymab	Zaleca się stosowanie leków przeciwnowotworowych przeciwciał anti-TNF (infliksymab) w celu indukcji remisji u chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka]. Infliksymab jest preferowaną terapią anti-TNF u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Gdy INF jest stosowany jako terapia indukcyjna u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zaleca się leczenie skojarzone z tiopuryną (np. azatiopryną) [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana dla azatiopryny]. Zaleca się kontynuację terapii anti-TNF (infliksymab – dożylnie lub podskórną) w celu utrzymania remisji po indukcji anti-TNF u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Biopodobne odpowiedniki terapii anti-TNF są akceptowalnymi zamiennikami leków oryginalnych [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Chorzy, nieodpowiadający na terapię anti-TNF (brak korzyści terapeutycznej po indukcji mimo odpowiedniego stężenia leku), powinni być ocenieni pod kątem zastosowania terapii o innym mechanizmie działania, zamiast przechodzenia na inny lek z tej samej klasy [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Podskórna forma INF jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu. Równoważność podskórnych form w indukcji lub jako zamiennik dawek eskalowanych nie została jednoznacznie potwierdzona [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: U chorych z ASUC, którzy nie odpowiadają wystarczająco na dożylne kortykosteroidy po 3 dniach • zaleca się terapię ratunkową lekami: infliksymab [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. U chorych z ASUC, którzy osiągnęli remisję po leczeniu infliksymabem • zaleca się kontynuację leczenia tym samym lekiem w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana].
BSG 2025		INF jest zalecany w indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany]. W podtrzymaniu podskórny INF może być stosowany zamiast dożylnych wlewów. W otwartym, randomizowanym badaniu nie stwierdzono różnic w skuteczności, bezpieczeństwie ani immunogenności między chorymi na IBD otrzymującymi infliksymab dożylnie a podskórnie (infliksymab biopodobny). Podskórna forma podania jest dobrze tolerowana przez chorych oraz pozwala na bardziej efektywne wykorzystanie zasobów medycznych. ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: • chorzy, którzy nie reagują na leczenie dożylnymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 dni, oceniani według odpowiedniego systemu punktowego, powinni otrzymać terapię ratunkową: dożylny infliksymab. U wybranych chorych, którzy nie reagują na początkowe leczenie dożylnymi kortykosteroidami, należy rozważyć zintensyfikowany schemat dawkowania infliksymabu, szczególnie przy niskim poziomie albuminy.
AGA 2024		Leczenie infliksymabem zaleca się u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; • zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]; • stosowanie INF w skojarzeniu z immunomodulatorami zamiast stosowania tych leków w monoterapii [rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów].
PTG 2023		Leczenie infliksymabem zaleca się u chorych z:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		- ASUC, którzy nie odpowiedzieli na 3-dniową dożylną terapię kortykosteroidami [jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna]; - ASUC, w leczeniu podtrzymującym, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie INF w leczenie indukcyjnym [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		Leczenie infliksymabem zaleca się: - w przypadku remisji, u chorych, którzy nie zareagowali wystarczająco lub nie tolerują standardowej terapii [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; - w przypadku podtrzymania, u chorych, którzy zareagowali na indukcję remisji po zastosowaniu INF [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].
ACG 2025	Adalimumab	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie leków przeciwnowotworowych przeciwciał anti-TNF (adalimumab) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację terapii anti-TNF (adalimumab) w celu utrzymania remisji po indukcji anti-TNF u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Biopodobne odpowiedniki terapii anti-TNF są akceptowalnymi zamiennikami leków oryginalnych. Nie powinno dochodzić do opóźnień w zmianie, a chorzy i lekarze powinni być o niej informowani [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Chorzy, nieodpowiadający na terapię anti-TNF (brak korzyści terapeutycznej po indukcji mimo odpowiedniego stężenia leku), powinni być ocenieni pod kątem zastosowania terapii o innym mechanizmie działania, zamiast przechodzenia na inny lek z tej samej klasy [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].
BSG 2025		Adalimumab nie jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski]. Ponieważ dostępne są terapie o większej skuteczności, adalimumab nie jest zalecany jako standardowe leczenie indukcyjne remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
AGA 2024		Leczenie adalimumabem zalecane jest u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: - zamiast rezygnacji z leczenia [warunkowa rekomendacja; umiarkowana jakość dowodów]; - nieprzerywanie stosowania inhibitora TNF u chorych, którzy pozostają w remisji klinicznej bez stosowania GKS przez ≥6 miesięcy podczas leczenia skojarzonego inhibitorem TNF z immunomodulatorem [rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów]; - w skojarzeniu z immunomodulatorami zamiast leczenia w monoterapii [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. Zamiast adalimumabu u dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG w trybie ambulatoryjnym zalecane jest stosowanie TOF, UPA, UST, FIL, MIRI, RYZ, GUS, WED, INF, OZA, ETR, GOL w przypadku: - braku wcześniejszego leczenia terapią zaawansowaną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		wcześniejszego leczenia ≥ 1 terapią zaawansowaną, szczególnie antagonistami TNF [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
ECCO 2022		Leczenie adalimumabem zaleca się: - w przypadku indukcji remisji u chorych, którzy nie reagują odpowiednio lub nie tolerują konwencjonalnej terapii [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; - w przypadku podtrzymania remisji u chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną ADA [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].
ACG 2025	Golimumab	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie leków przeciwnowotworowych przeciwciał anti-TNF (golimumab) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację terapii anti-TNF (golimumab) w celu utrzymania remisji po indukcji anti-TNF u chorych WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Biopodobne odpowiedniki terapii anti-TNF są akceptowalnymi zamiennikami leków oryginalnych. Nie powinno dochodzić do opóźnień w zmianie, a chorzy i lekarze powinni być o niej informowani [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Chorzy, nieodpowiadający na terapię anti-TNF (brak korzyści terapeutycznej po indukcji mimo odpowiedniego stężenia leku), powinni być ocenieni pod kątem zastosowania terapii o innym mechanizmie działania, zamiast przechodzenia na inny lek z tej samej klasy [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].
BSG 2025		GOL jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski].
AGA 2024		Leczenie golimumabem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: - zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; - zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]; - w skojarzeniu z immunomodulatorem zamiast monoterapii GOL lub immunomodulatora [rekomenadacja warunkowa, niska jakość dowodów].
ECCO 2022		Leczenie golimumabem zaleca się: - w celu indukcji remisji u chorych, z brakiem wystarczającej odpowiedzi lub brakiem tolerancji na konwencjonalną terapię [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; - w celu utrzymania stanu remisji u chorych, którzy zareagowali na terapię indukcyjną GOL [siłą rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACG 2025	Wedolizumab	U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji i utrzymania remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie wedolizumabu w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację leczenia wedolizumabem (dożylnie lub podskórnie) w porównaniu z brakiem leczenia w celu utrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy osiągnęli remisję po indukcji wedolizumabem [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Podskórna forma wedolizumabu jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu. Równoważność podskórnych form w indukcji lub jako zamiennik dawek eskalowanych nie została jednoznacznie potwierdzona [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. Część chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są bardziej narażeni na powikłania infekcyjne, mogą odnieść korzyść z leczenia wedolizumabem zamiast bardziej ogólnoustrojowo immunosupresyjnych opcji terapeutycznych [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: U chorych z ASUC, którzy osiągnęli remisję po leczeniu cyklosporyną, zaleca się rozważenie leczenia podtrzymującego wedolizumabem [siła rekomendacji: zalecenie warunkowe, jakość dowodów: bardzo niska].
BSG 2025		Wedolizumab jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany].
AGA 2024		Leczenie wedolizumabem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: - zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; - zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]; - leczenie WED może być preferowane u chorych z wyższym ryzykiem zakażeń lub nowotworów związanych z immunosupresją. Zamiast wedolizumabu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym zaleca się: - stosowanie TOF, UPA, UST, FIL, MIRI, RYZ, GUS w przypadku wcześniejszego leczenia ≥1 terapią zaawansowaną, szczególnie inhibitorami TNF [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
PTG 2023		Leczenie m.in. wedolizumabem zaleca się: u chorych opornych na kortykosteroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących kortykosteroidów [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ECCO 2022		Leczenie wedolizumabem zaleca się: - w celu indukcji remisji u chorych, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na konwencjonalną terapię [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski]; - w celu utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne WED [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; - zamiast ADA w celu wywołania i utrzymania remisji [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski].
ACG 2025	Ustekinumab	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie przeciwciała przeciwko IL-12/23p40 (UST) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację leczenia UST w celu utrzymania remisji, w porównaniu z brakiem leczenia u chorych, którzy odpowiedzieli na dawkę indukcyjną tego leku [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Biopodobne odpowiedniki ustekinumabu są akceptowalnymi zamiennikami leków oryginalnych. Nie powinno dochodzić do opóźnień w zmianie, a chorzy i lekarze powinni być o niej informowani [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].
BSG 2025		Ustekinumab jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski].
AGA 2024		Leczenie ustekinumabem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: - zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; - zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]; - zamiast ADA, WED, OZA, ETR w przypadku wcześniejszego leczenia ≥1 terapią zaawansowaną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
PTG 2023		Leczenie ustekinumabem zaleca się: u chorych opornych na steroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		Leczenie ustekinumabem zaleca się: w celu uzyskania remisji u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na terapię konwencjonalną [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; w celu podtrzymania remisji u chorych, którzy zareagowali na leczenie indukcyjne UST [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].
ACG 2025		U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie inhibitorów IL-23p19 (mirikizumab) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Zaleca się kontynuację leczenia mirikizumabem w porównaniu z brakiem leczenia w celu utrzymania remisji u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne tym lekiem [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Część chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są bardziej narażeni na powikłania infekcyjne, mogą odnieść korzyść z leczenia terapią anty-IL-23 zamiast bardziej ogólnoustrojowo immunosupresyjnych opcji terapeutycznych [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].
BSG 2025		Mirikizumab jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski].
AGA 2024		Leczenie mirikizumabem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]; • zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]; • zamiast ADA, WED, OZA lub ETR w przypadku wcześniejszego leczenia ≥ 1 terapią zaawansowaną. [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]; • u chorych obciążonych wyższym ryzykiem zakażeń lub nowotworów związanych z immunosupresją (leczenie może być preferowane).
Inhibitory JAK		
ACG 2025	ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: • doustne inhibitory JAK mogą być rozważane u wybranych chorych z ASUC, którzy są oporni na kortykosteroidy, po dokładnej analizie korzyści i ryzyka oraz konsultacji zespołu wielodyscyplinarnego.	
BSG 2025	Doustne inhibitory JAK mogą być rozważane u wybranych chorych z ASUC, którzy są oporni na leczenie kortykosteroidami, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka oraz po konsultacji zespołu wielodyscyplinarnego.	
AGA 2024	Leczenie inhibitorami JAK : • według FDA, <u>zalecane jest</u> u chorych, u których wcześniej wystąpiła nieskuteczność lub nietolerancja antagonistów TNF; • według EMA <u>naależy podchodzić z ostrożnością</u> w stosowaniu inhibitorów JAK jako terapii pierwszego wyboru u chorych z podwyższonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym u osób w wieku ≥ 65 lat, obecnych lub byłych długoletnich palaczy, z chorobami sercowo-naczyniowymi (np. zawał serca lub udar) w wywiadzie oraz z przebytą chorobą nowotworową⁵;	

⁵ Powyższy komunikat wydano na podstawie danych dla TOF. W związku z tym nieuzasadnionym jest przenoszenie wnioskowania o ryzyku na pozostałe leki z tej grupy [EMA 2023].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
	- wydłużone schematy indukcji (do 16 tygodni) lub eskalacja dawki mogą być korzystne w przypadku niektórych leków zwłaszcza u chorych z ciężkim przebiegiem choroby; <u>nie zalecane</u> jest u kobiet w wieku rozrodczym planujących ciążę; może być związane z wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych oraz nowotworów w porównaniu z antagonistami TNF u starszych osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, jak palenie tytoniu czy przebyta choroba sercowo-naczyniowa.	
PTG 2023	Nowe selektywne inhibitory JAK, takie jak UPA i FIL, zajmują zbliżoną pozycję terapeutyczną w leczeniu WZJG jak TOF.	
ACG 2025	Tofacytynib	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie inhibitorów JAK (tofacytynib) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację leczenia w porównaniu z brakiem leczenia w celu utrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy osiągnęli remisję po indukcji tym lekiem [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana].
BSG 2025		Tofacytynib jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany].
AGA 2024		Leczenie tofacytynibem zaleca się u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: - zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; - zamiast ADA, WED, OZA lub ETR w przypadku wcześniejszego leczenia na ≥ 1 terapię zaawansowaną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]; - zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia terapią zaawansowaną [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów], jednakże zastosowanie inhibitorów JAK, w tym TOF, mają ograniczone zastosowanie u chorych bez wcześniejszego leczenia zaawansowanego.
PTG 2023		Leczenie tofacytynibem zaleca się: u chorych opornych na glikokortykosteroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących kortykosteroidów [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna].
ECCO 2022		Leczenie tofacytynibem zaleca się: - w celu wywołania remisji u chorych, u których standardowe terapie nie przyniosły odpowiedniego efektu lub były przez nich źle tolerowane [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; - w celu utrzymania remisji u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne podczas stosowania TOF [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].
ASCRS 2021		U chorych leczonych TOF zaleca się rozważenie wydłużonej profilaktyki zakrzepowo-zatorowej po zabiegu operacyjnym [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
BSG 2025	Filgotynib	Filgotynib w dawce 200 mg jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski].
AGA 2024		Leczenie filgotynibem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]; • zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów], jednakże inhibitory JAK, w tym FIL, mają ograniczone zastosowanie u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni terapiami zaawansowanymi; • zamiast ADA, WED, OZA lub ETR w przypadku wcześniejszego leczenia ≥ 1 terapią zaawansowaną. [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
ACG 2025	Upadacytynib	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie inhibitorów JAK (upadacytynib) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: wysoka]. Zaleca się kontynuację leczenia upadacytynibem w porównaniu z brakiem leczenia w celu utrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy osiągnęli remisję po indukcji tym lekiem [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana].
BSG 2025		U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego upadacytynib jest zalecany do indukcji i podtrzymania remisji [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: wysoki].
AGA 2024		Leczenie upadacytynibem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana co wysokiej jakości dowodów]; • zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]; • zamiast ADA, WED, OZA lub ETR w przypadku wcześniejszego leczenia ≥ 1 terapią zaawansowaną, szczególnie z zastosowaniem antagonistów TNF [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów], jednakże inhibitory JAK, w tym UPA, mają ograniczone zastosowanie u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni terapiami zaawansowanymi.
PTG 2023		Leczenie upadacytynibem zaleca się: • u chorych opornych na glikokortykosteroidy, steroidozależnych i/lub nietolerujących kortykosteroidów [jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna]. Nie zaleca się stosowania upadacytynibu u chorych: • z aktywnymi zakażeniami; • zaburzeniami czynności wątroby; • w ciąży.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Modulatory receptorów S1P		
ACG 2025	Ozanimod	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie modulatorów receptora S1P (ozanimodu) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację leczenia modulatorami receptora S1P w celu utrzymania remisji, w porównaniu z brakiem leczenia po indukcji remisji tymi lekami [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana].
BSG 2025		Ozanimod jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany].
AGA 2024		Leczenie ozanimodem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; • zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]. Zamiast ozanimodu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym zaleca się: • stosowanie TOF, UPA, UST, FIL, MIRI, RYZ, GUS w przypadku wcześniejszego leczenia ≥1 terapią zaawansowaną, szczególnie inhibitorami TNF [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
PTG 2023		Leczenie ozanimodem zaleca się: • u chorych z niewystarczającą odpowiedzią, brakiem odpowiedzi lub nietolerancją na terapie konwencjonalne lub leki biologiczne [jakość dowodów: średnia, siła rekomendacji: silna].
ACG 2025	Etrasymod	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie modulatorów receptora S1P (etrasymodu) w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. Zaleca się kontynuację leczenia modulatorami receptora S1P w celu utrzymania remisji, w porównaniu z brakiem leczenia po indukcji remisji tymi lekami [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana].
BSG 2025		Etrasymod jest zalecany w celu indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany].
AGA 2024		Leczenie etrasymodem zaleca się u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym: • zamiast rezygnacji z leczenia [silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów]; • zamiast ADA w przypadku braku wcześniejszego leczenia zaawansowanego [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]. Zamiast etrasymodu u dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trybie ambulatoryjnym zaleca się:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		stosowanie TOF, UPA, UST, FIL, MIRI, RYZ, GUS w przypadku wcześniejszego leczenia ≥ 1 terapią zaawansowaną, szczególnie inhibitorami TNF [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
Leki immunosupresyjne		
ACG 2025	Kortykosteroidy	U chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dowolnego zaangażowania zaleca się doustne kortykosteroidy ogólnoustrojowe w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: niska]. U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie zaleca się stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. U chorych z umiarkowanie aktywnym WZJG zaleca się doustny budesonid MMX w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. U chorych, którzy osiągnęli remisję po indukcji kortykosteroidami, zaleca się stosowanie tiopuryn w celu utrzymania remisji, w porównaniu z brakiem leczenia lub kontynuacją kortykosteroidów [siła rekomendacji: zalecenie warunkowe, jakość dowodów: niska]. ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: zaleca się podawanie 60 mg/dobę metylprednizolonu lub 100 mg hydrokortyzonu 3-4 razy dziennie w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: niska].
BSG 2025		Dipropionian beklometazonu jest zalecany w celu indukcji remisji u chorych z WZJG, u których terapia 5-ASA jest nieskuteczna lub nie jest tolerowana, i którzy chcą uniknąć ogólnoustrojowych kortykosteroidów [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany]. Prednizolon jest zalecany do indukcji remisji w WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: bardzo niski]. Budesonid jest zalecany w celu indukcji remisji w łagodnym do umiarkowanego WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u chorych, u których terapia indukcyjna 5-ASA jest nieskuteczna lub nie jest tolerowana, i którzy chcą uniknąć ogólnoustrojowych kortykosteroidów [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: umiarkowany]. ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: leczenie powinno obejmować duże dawki dożylnych kortykosteroidów, np. metyloprednizolon 30 mg co 12 godzin lub hydrokortyzon 100 mg co 6 godzin. Chorzy reagujący na dożylnie kortykosteroidy powinni być leczeni analogiem purynowym lub odpowiednią terapią podtrzymującą z użyciem leków zaawansowanych.
ECCO 2022		Leczenie prednizolonem zaleca się: w postaci doustnej u chorych niehospitalizowanych w celu indukcji remisji [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: bardzo niski].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACG 2025	Metotreksat	U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy są w remisji, zaleca się nie stosować metotreksatu w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: zalecenie warunkowe, jakość dowodów: niska]. Nie zaleca się monoterapii metotreksatem w celu indukcji remisji u chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: niska].
BSG 2025		Metotreksat nie jest zalecany do indukcji i podtrzymania remisji u chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: niski].
AGA 2024		Leczenie MTX nie powinno obejmować leczenia w monoterapii w celu indukcji ani podtrzymania remisji u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów].
ACG 2025	Cyklosporyna	ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: - U chorych z ASUC, którzy nie odpowiadają wystarczająco na dożylną kortykosteroidy po 3 dniach, zaleca się terapię ratunkową cyklosporyną [siła rekomendacji: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. - U chorych z ASUC, którzy osiągnęli remisję po leczeniu cyklosporyną, zaleca się stosowanie tiopuryn w celu utrzymania remisji [siła rekomendacji: zalecenie warunkowe, jakość dowodów: niska].
BSG 2025		ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG: chorzy, którzy nie reagują na leczenie dożylnymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 dni, oceniani według odpowiedniego systemu punktowego, powinni otrzymać terapię ratunkową: cyklosporynę. Cyklosporyna może być pomostem do leczenia analogami purynowymi (jeśli wcześniej nie stosowano) lub inną terapią zaawansowaną zgodnie z lokalnymi wytycznymi.
PTG 2023		Leczenie cyklosporyną zaleca się u chorych z ASUC, którzy: nie odpowiedzieli na 3-dniową dożylną terapię steroidami jako alternatywy zamiast INF [jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna]. U chorych z ASUC, którzy odpowiedzieli na leczenie cyklosporyną zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą tiopuryn [jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba].
Leczenie chirurgiczne		
ACG 2025	Chorzy z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie utrzymują remisji pomimo zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego, powinni być rozważani do planowej proktokolektomii [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona]. U chorych z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia farmakologicznego, należy skonsultować się z chirurgiem i rozważyć kolektomię [siła rekomendacji: brak formalnej, jakość dowodów: nieokreślona].	
BSG 2025	ASUC – ostre zaostrzenie ciężkiego rzutu WZJG:	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
	- Subtotalna kolektomia z ileostomią i zachowaniem odbytnicy powinna być zaproponowana chorym, którzy nie odpowiedzieli na leczenie farmakologiczne do 7. dnia terapii ASUC. - Resekcja jelita grubego i odbytnicy powinna być rozważona u chorych z przewlekłą, aktywną postacią WZJG, pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego. - Opóźnienie operacji w ASUC wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań chirurgicznych. Zaleca się wczesne skierowanie i współpracę z zespołem chirurgii jelita grubego oraz zespołem opieki stomijnej. - Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię ratunkową (infliksymab lub cyklosporyna) w czasie 7 dni lub mają powikłania (np. toksyczne rozdęcie okrężnicy, ciężkie krwawienie, perforacja), wymagają subtotalnej kolektomii i ileostomii. - Chorzy z WZJG nie powinni przechodzić operacji utworzenia zbiornika jelitowego podczas stosowania kortykosteroidów. - Zarówno utworzenie zbiornika jelitowego, jak i ileostomia końcowa zapewniają porównywalną jakość życia – wybór powinien być uzależniony od preferencji chorego.	
PTG 2023	Leczenie chirurgiczne zaleca się u chorych z ASUC: - w przypadku braku odpowiedzi po 5 kolejnych dniach leczenia cyklosporyną lub INF; - rozważyć leczenie chirurgiczne u chorego z objawami toksycznego rozszerzenia okrężnicy, masywnym krwawieniem i/lub objawami wstrząsu [jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba].	
ASCRS 2021	ASCRS zaleca: - podejście interdyscyplinarne w którego skład wchodzi: wczesna konsultacja chirurgiczna w celu stworzenia planu optymalnego postępowania w terapii chorych hospitalizowanych, poddawanych eskalacji leczenia [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]; - wykonanie całkowitej kolektomii brzusznej z wyłonieniem ileostomii u chorych z opornym na leczenie WZJG o ciężkim przebiegu, piorunującym zapaleniem jelita grubego, toksycznym rozdęciem okrężnicy lub jej perforacją [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]; - rozważenie stopniowego podejścia do zespolenia krętniczo-odbytniczego u chorych leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów lub przeciwciałami monoklonalnymi [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: niski; 1C]; - monitorowanie endoskopowe u chorych z całkowicie usuniętą endoskopowo, widoczną dysplazją polipową lub niepolipową [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]; - całkowitą proktokolektomię z lub bez zespolenia krętniczo-odbytniczego u chorych z dysplazją niepodatną na resekcję endoskopową niewidoczną dysplazją w płaskiej błonie śluzowej otaczającej widoczną zmianę dysplastyczną lub z gruczolakorakiem jelita grubego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]; - rozważenie całkowitej proktokolektomii u chorych z potwierdzoną niewidoczną dysplazją wielogniskową stopnia niskiego lub jakiegokolwiek inną niewidoczną dysplazją stopnia wysokiego [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]; - całkowitą proktokolektomię z zespoleniem krętniczo-odbytniczym, ileostomię końcową lub ileostomię z kontrolą wypróżnień jako opcje leczenia u chorych poddanych planowanemu leczeniu chirurgicznemu [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany; 1B]; - rozważenie całkowitej kolektomii brzusznej z zespoleniem krętniczo-odbytniczym ze względnym oszczędzeniem odbytnicy u wybranych chorych [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B];	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
	- rozważenie ileostomii pętlowej z odwróceniem kierunku jako terapii ratunkowej przy pogorszeniu objawów choroby, ostrym WZJG lub WZJG o ciężkim nasileniu w celu uniknięcia potrzeby nagłej i całkowitej kolektomii brzusznej, [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski; 2C]; - resekcji wyrostka robaczkowego w celu minimalizacji potrzeby przeprowadzenia proktokolektomii powiązanej z chorobą oporną na leczenie [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany; 2B]; - leczenie chirurgiczne u chorych z ostrym rozdęciem dwunastnicy, perforacją okrężnicy, ciężkim opornym krwotokiem i opornością na leczenie.	

Skróty: 5-ASA – kwas 5-aminosalicylowy; EKG – elektrokardiogram; FDA – Agencja Żywności i Leków; GKS – glikokortykosteroidy; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; MTX – metotreksat

Siły rekomendacji oraz poziom dowodów przedstawiono w załączniku 9.1.

4.2. Finansowanie terapii w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania terapii wymienionych w polskich i zagranicznych wytycznych w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.

W ramach Programu Lekowego B.55 aktualnie w Polsce finansowane są następujące grupy leków:

- przeciwciała monoklonalne, tj. INF, WED, UST, MIRI;
- inhibitory JAK, tj. TOF, UPA, FIL;
- modulator receptora S1P, tj. OZA.

Leki takie jak RYZ, GUS, ADA, GOL oraz ETR, mimo że są zalecane w leczeniu populacji docelowej, nie są obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo ETR aktualnie nie jest finansowany w Polsce w żadnym wskazaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 8.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach Programu Lekowego B.55

Terapia ⁶	Substancja czynna (produkt leczniczy)	ZOMZ	ODP	ICD-10 ⁷	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Inhibitor IL-23	Ryzankizumab (Skyrizi®)	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu			
	Guselkumab (Tremfya®)	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu			
	Mirikizumab (Omvoh®)	B.55	Bezpłatny	K.51	WZJG u dorosłych
Inhibitor IL-12/23	Ustekinumab (Stelara®)	m.in. B.55	Bezpłatny	K.51	m.in. WZJG u dorosłych
Inhibitor TNF-alfa	Infliksymab (Remsima®)	m.in. B.55	Bezpłatny	K.51	m.in. WZJG u dorosłych
	Adalimumab (Amgevita®)	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu			
	Golimumab (Simponi®)	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu			
Przeciwciało anty-integrynowe	Wedolizumab (Entyvio®)	m.in. B.55	Bezpłatny	K.51	m.in. WZJG u dorosłych
Nieselektywny inhibitor JAK	Tofacytynib (Xeljanz®)	m.in. B.55	Bezpłatny	K.51	m.in. WZJG u dorosłych
Selektywny inhibitor JAK1	Filgotynib (Jyseleca®)	m.in. B.55	Bezpłatny	K.51	m.in. WZJG u dorosłych
	Upadacytynib (Rinvoq®)	m.in. B.55	Bezpłatny	K.51	m.in. WZJG u dorosłych

⁶ wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu.

⁷ wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

Terapia ⁶	Substancja czynna (produkt leczniczy)	ZOMZ	ODP	ICD-10 ⁷	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Modulator receptora S1P	Ozanimod (Zeposia®)	m.in. B.55	Bezpłatny	K.51	m.in. WZJG u dorosłych
	Etrasimod (Velsipity®)	Lek nie objęty finansowaniem w Polsce w żadnym wskazaniu.			

Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia dnia 17 września 2025 r.; ODP – odpłatność;

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* i odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych

4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Program lekowy B.55

Obecnie w Polsce obowiązuje Program Lekowy B.55. Leczenie chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10: K51), w ramach którego finansowane są: INF, WED, TOF, UST, FIL, OZA, UPA oraz MIRI.

Dopuszcza się zamianę każdego z powyższych leków w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych, nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo⁸. W momencie zmiany leczenia w ramach programu lekowego nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych. O zakresie badań decyduje sytuacja kliniczna chorego.

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

Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie:

- 1) wiek >6 r.ż. w przypadku INF w postaci dożylniej albo wiek >18 r.ż. w przypadku INF w postaci podskórnej, WED, TOF, UST, FIL, OZA, UPA lub MIRI;
- 2) chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 lat albo ocena ≥ 35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku <18 lat):
 - a) hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylne leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia LUB,
 - b) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) LUB,
 - c) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA LUB,
 - d) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA LUB,

⁸ Lub w pediatrycznej skali oceny aktywności choroby (PUCAI) o co najmniej 20 punktów.

- e) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA;
- 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).

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia INF, WED, TOF, UST, FIL, OZA, UPA lub MIRI, 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

Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Chorzy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.

Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.

- 1) infliksymab:
 - a) terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej),
 - b) leczenie podtrzymujące INF może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI;
- 2) wedolizumab:
 - a) terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej),

- b) leczenie podtrzymujące WED może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 14 tygodnia od rozpoczęcia terapii, a następnie co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo;
- 3) tofacytynib:
 - a) terapia indukcyjna: 8 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 8 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 8 tygodni leczenia,
 - b) leczenie podtrzymujące TOF może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;
- 4) ustekinumab:
 - a) terapia indukcyjna: 16-24 tygodni (dawka inicjująca w formie infuzji dożylniej, kolejne dawki w formie iniekcji podskórnej),
 - b) leczenie podtrzymujące UST w postaci podskórnej może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;
- 5) filgotynib:
 - a) terapia indukcyjna: 10 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia,
 - b) leczenie podtrzymujące FIL może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzana co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo;
- 6) ozanimod:
 - a) terapia indukcyjna: 10 tygodni,
 - b) leczenie podtrzymujące OZA może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;
- 7) upadacytynib:
 - a) terapia indukcyjna: 8 – 16 tygodni,

- b) leczenie podtrzymujące UPA może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;
- 8) mirikizumab
 - a) terapia indukcyjna: 12 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia, okres leczenia indukcyjnego może maksymalnie wynosić 24 tygodnie,
 - b) leczenie podtrzymujące MIRI może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo,
 - c) ponowna indukcja: w przypadku chorych, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego MIRI możliwe jest ponowne podanie MIRI w infuzji dożylniej co 4 tygodnie (łącznie 3 dawki). Jeśli dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, chorzy mogą wznowić podawanie podskórne.

Zakończenie leczenia w programie:

- 1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;
- 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;
- 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;
- 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Dawkowanie oraz modyfikacja dawek:

Dawkowanie INF, WED, TOF, UST, FIL, OZA, UPA oraz MIRI prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej ChPL lub w aktualnych rekomendacjach ECCO lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub w aktualnych rekomendacjach ECCO lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to ciężka, przewlekła choroba zapalna, charakteryzująca się występowaniem biegunki, krwawienia z odbytu, bólami brzucha oraz nagłą potrzebą wypróżnienia. Choroba ta przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, co oznacza, że wielu chorych doświadcza nawracających objawów. Leczenie chorych na WZJG dzieli się na terapię fazy indukcji oraz fazy podtrzymania. Celem takiego leczenia jest uzyskanie, a następnie podtrzymanie remisji bez użycia GKS [EMA EPAR 2024].

W Polsce niemal 100 000 osób choruje na NChZJ, przy czym aż ok. 73 200 chorych ma rozpoznane WZJG [Medycyna Praktyczna 2024]. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego najczęściej rozpoczyna się u osób młodych, które dopiero wchodzi w dorosłość i mają plany zawodowe, rodzinne oraz życiowe. Rozpoznanie tej przewlekłej choroby stanowi dla wielu osób punkt zwrotny, gdyż jej objawy mają istotny, wyniszczający wpływ na codzienne funkcjonowanie i jakość życia [USK 2025].

Wpływ choroby na jakość życia

Przewlekły stan zapalny jelita grubego objawia się przede wszystkim silnym, nagłym parciem na stolec, które u ponad połowy chorych pojawia się przynajmniej kilka razy dziennie [Petryszyn 2018], a w niektórych przypadkach nawet do 30 razy na dobę [mZdrowie 2025]. Pilne parcie jest jednym z najbardziej uciążliwych symptomów choroby, ponieważ chorzy mają ograniczoną możliwość opóźnienia wypróżnienia. W praktyce u 28-54% chorych czas, w którym mogą odroczyć wypróżnienie, wynosi mniej niż pięć minut, co znacznie utrudnia normalne funkcjonowanie. Wiąże się to z ogromnym stresem psychicznym i fizycznym związanym z koniecznością ciągłego planowania dnia oraz stosowania różnych strategii

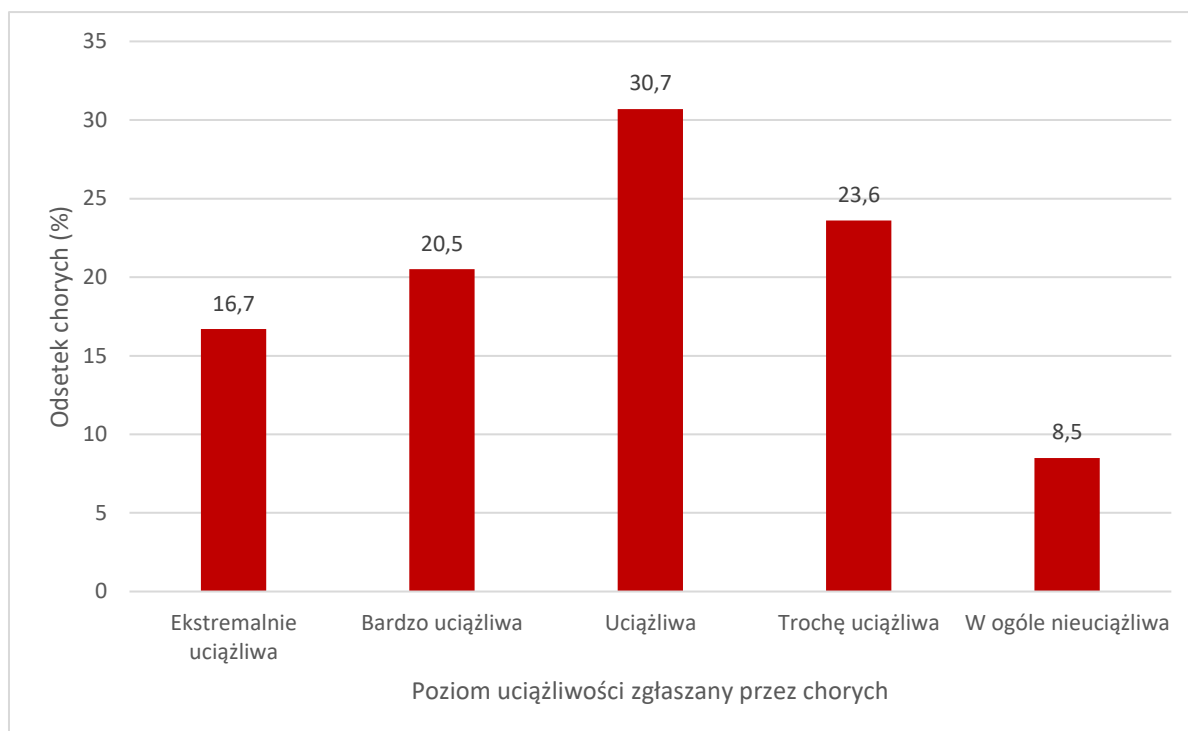
radzenia sobie z tym problemem [Petryszyn 2018, Dawwas 2021]. Tego rodzaju dolegliwości często prowadzą do rezygnacji z pracy, nauki, życia towarzyskiego oraz aktywności fizycznej [Travis 2023, Schreiber 2022]. W obserwacyjnym badaniu *CONFIDE* analizowano, jak naglące parcie na stolec wpływa na chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG w fazie aktywnej. Zarówno wśród uczestników z Europy (N=556), jak i z USA (N=200), objawy takie jak nagła potrzeba wypróżnienia, nietrzymanie moczu czy obawa przed wypadkami związanymi z defekacją (np. wyciekami stolca lub utratą kontroli nad wypróżnianiem) zostały wskazane jako kluczowe czynniki obniżające jakość życia [Travis 2023, Schreiber 2022].

Równocześnie chorzy często doświadczają biegunek, które zmuszają ich do wielokrotnych wypróżnień w czasie 24 godzin. Te objawy powodują znaczące ograniczenia w ich aktywności zawodowej, edukacyjnej, społecznej i fizycznej, gdyż konieczność ciągłego dostępu do toalety uniemożliwia normalne funkcjonowanie [Dubinsky 2020, Travis 2023]. W związku z powyższym chorzy żyją w poczuciu wykluczenia. Podczas zaostrzeń choroby wiele osób boi się opuszczać dom, spożywać posiłki czy pić, ponieważ każdy pokarm wywołuje silny ból brzucha i gwałtowne wypróżnienia [Medycyna Praktyczna 2024]. W efekcie tych trudności u dorosłych chorych może pojawić się nawet konieczność używania pieluchomajtek, co dodatkowo pogarsza ich stan psychiczny i negatywnie wpływa na życie seksualne [Medycyna Praktyczna 2024, Rudnik 2022].

Poza dolegliwościami jelitowymi, chorzy na NChZJ mogą także doświadczać objawów pozajelitowych, takich jak dolegliwości reumatologiczne, dermatologiczne czy okulistyczne, co dodatkowo obciąża ich codzienne życie i komplikuje leczenie [USK 2025].

W badaniu przeprowadzonym w 2025 r. wśród chorych na WZJG, tylko 8,5% chorych nie postrzegało choroby jako kłopotliwej, a aż 16,7% uważało, że choroba jest dla nich ekstremalnie uciążliwa [Hiraoka 2025]. Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki badania.

Rysunek 6.
Poziom uciążliwości choroby zgłaszany wśród chorych na WZJG



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Hiraoka 2025

Choroba ta ma również poważny wpływ na zdrowie psychiczne chorych. Przewlekły charakter choroby oraz związane z nią dolegliwości często prowadzą do rozwoju depresji i zaburzeń lękowych, które znacznie pogarszają jakość życia i utrudniają radzenie sobie z codziennymi wyzwaniami [Schreiber 2022, Dubinsky 2021, USK 2025]. W wielu przypadkach przewlekłe powikłania choroby kończą się leczeniem chirurgicznym, obejmującym usunięcie części lub całego jelita czy koniecznością wyłonienia stomii, co powoduje niepełnosprawność i dalsze ograniczenia w funkcjonowaniu chorych [Medycyna Praktyczna 2024, mZdrowie 2025].

Około 65% chorych czuje, że to choroba sprawuje kontrolę nad ich codziennością, a nie oni sami. Jedna trzecia chorych wyraża potrzebę lepszego zrozumienia przez lekarzy wpływu choroby na zdrowie psychiczne, poziom zmęczenia oraz ogólne samopoczucie [Dubinsky 2021]. Dodatkowo pomimo stosowania nowoczesnych terapii, naglące parcie na stolec pozostaje nadal niewystarczająco kontrolowane, co stanowi poważne obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i dla personelu medycznego [Afzali 2023, Louis 2020].

Obciążenie ekonomiczne

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego stanowi również istotne wyzwanie ekonomiczne zarówno dla polskiego systemu ochrony zdrowia jak i bezpośrednio dla chorego. Choroba ta jest rozpoznawana najczęściej wśród osób w wieku produkcyjnym, co powoduje nie tylko wysokie koszty bezpośrednie – związane z leczeniem i hospitalizacjami – ale także znaczne straty produktywności, czyli koszty pośrednie [Gryglewicz 2017, mZdrowie 2023].

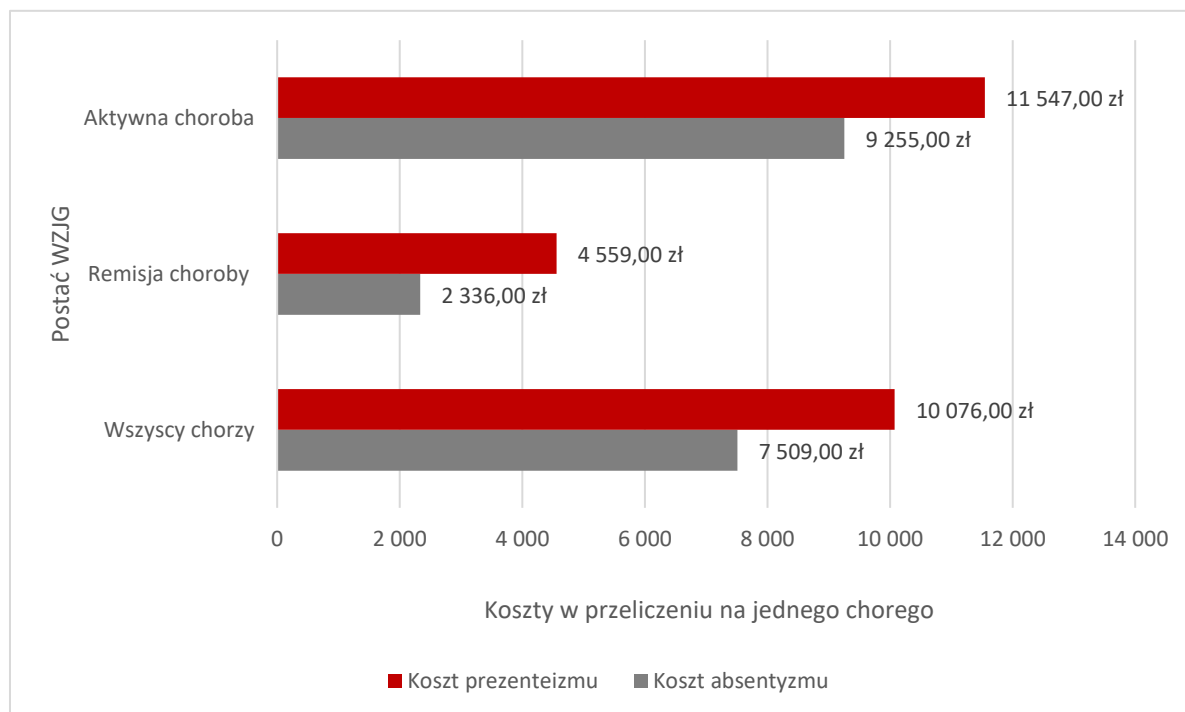
W Polsce w latach 2013-2015 Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) przeznaczył od 12 do 13,3 mln zł rocznie na hospitalizację chorych na WZJG. Średni koszt leczenia jednego chorego z aktywną postacią WZJG wynosił 10 688 zł, przy czym największy udział w tych wydatkach miały hospitalizacje, farmakoterapia oraz wizyty ambulatoryjne i rozpoznanie choroby. Koszty leczenia chorych z aktywnym WZJG były ponad 80% wyższe niż u chorych w remisji. Wprowadzenie skutecznych terapii umożliwiających utrzymanie remisji choroby może znacząco ograniczyć wydatki systemu ochrony zdrowia związane z leczeniem [Gryglewicz 2017].

W badaniu przeprowadzonym w 2016 roku, oszacowano, że osoby z aktywną postacią WZJG opuszczają średnio 260 godzin pracy rocznie z powodu choroby. Całkowita utrata produktywności zawodowej w tej grupie wyniosła ok. 31%, z czego 14% przypadło na absencję, a aż 23% na prezenteizm – czyli obniżoną efektywność podczas obecności w pracy [Gryglewicz 2017].

Według tej samej analizy, roczny koszt utraty produktywności przypadający na jednego chorego na WZJG wynosi średnio 17 585 zł. Co istotne, im niższa aktywność choroby, tym niższe są koszty pośrednie związane z NChZJ, w tym WZJG [Gryglewicz 2017]. Na poniższym wykresie przedstawiono średni roczny koszt absenteizmu i prezenteizmu u chorych na WZJG.

Rysunek 7.

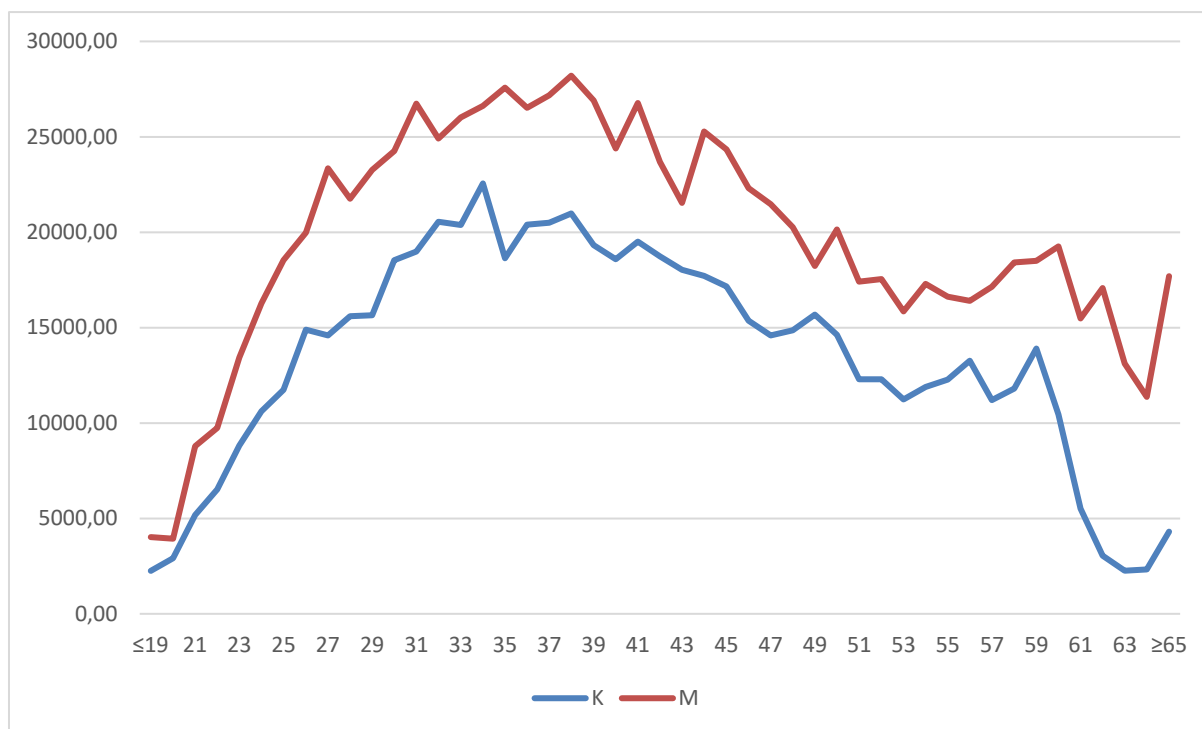
Średni roczny koszt absentyzmu i prezentyzmu w zależności od nasilenia objawów choroby



Źródło: opracowanie własne na podstawie Gryglewicz 2017

W 2021 r. wystawiono łącznie 10 587 zwolnień z powodu WZJG (6 056 dla mężczyzn i 4 531 dla kobiet), co przełożyło się na 65 586 dni nieobecności mężczyzn w wieku 20-39 lat w pracy i 47 585 dni nieobecności kobiet [Zagórowicz 2023]. Na poniższych wykresach przedstawiono średnią liczbę dni absencji w latach 2016-2021 dla poszczególnych grup wiekowych.

Rysunek 8.
Średnia liczba dni absencji w latach 2016-2021 z powodu WZJG wg płci i wieku



Źródło: BASIW 2022

Niezaspokojona potrzeba

Pomimo rosnącej liczby chorych z ZChZJ w Polsce dostęp do nowoczesnych terapii nadal odbiega od europejskich standardów. W 2022 roku leczenie biologiczne otrzymało jedynie 2,5% chorych z WZJG, podczas gdy w innych krajach europejskich odsetki te sięgają 7-13% [MedExpress 2024]. Dodatkowo istnieją dysproporcje w dostępie do nowoczesnych terapii w różnych regionach Polski, co powoduje, że wielu chorych nie korzysta z dostępnego leczenia lub zmusza ich do pokonywania setek kilometrów, by otrzymać skuteczną terapię [Medycyna Praktyczna 2024, MedExpress 2024].

W związku z powyższym tylko niewielka część chorych korzysta z programów lekowych, a skutkuje to opóźnieniem wdrożenia skutecznego leczenia, pogorszeniem jakości życia i zwiększeniem ryzyka powikłań. Problem dotyczy zwłaszcza młodych dorosłych, tj. chorych w wieku od 20 do 30 lat, wśród których zachorowalność i aktywność choroby są najwyższe. W związku z tym często normalne funkcjonowanie zawodowe i społeczne jest niemożliwe, co rodzi poważne konsekwencje ekonomiczne. Z dostępnych danych wynika, że tam, gdzie dostęp do innowacyjnego leczenia jest większy, koszty ZUS są niższe. Eksperci podkreślają

konieczność pilnych zmian w organizacji systemu opieki i zwiększenia dostępności nowoczesnych terapii [MedExpress 2024].

Ekspert w dziedzinie leczenia NChZJ, prof. Rydzewska, podkreśla, że zapewnienie chorym odpowiedniej opieki i optymalnego leczenia na każdym etapie choroby może znacząco poprawić ich jakość życia. Wczesna i skuteczna terapia zmniejsza ryzyko inwalidztwa, interwencji chirurgicznych czy konieczności wyłonienia stomii — aspektów, które wyjątkowo obciążają chorych [mZdrowie 2025]. Z kolei prof. Jarosław Reguła wskazuje, że dostęp do efektywnych terapii pozwala zredukować ryzyko powikłań choroby oraz jej negatywne konsekwencje społeczne i psychiczne [mZdrowie 2025].

W leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obecnie dostępnych jest wiele opcji terapeutycznych, zalecanych przez wiodące towarzystwa naukowe na świecie, tj. AGA czy ECCO oraz w Polsce, tj. PTG. Terapia standardowo rozpoczyna się od leczenia konwencjonalnego dostosowanego do stopnia nasilenia objawów. W przypadku braku skuteczności lub cięższego przebiegu choroby chorzy poddawani są leczeniu zaawansowanemu lekami biologicznymi (np. inhibitory TNF, integryny, interleukiny IL-12/23 i IL-23) lub z użyciem małych cząsteczek tj. inhibitory JAK czy modulatory receptora S1P. Dodatkowo w przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub utraty skuteczności na dotychczasowe zaawansowane leczenie chorzy są poddawani innej terapii [AGA 2024, ECCO 2022, PTG 2023].

Co szczególnie istotne, w najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WZJG wskazuje się konieczność zapewnienia chorym dostępu do wszystkich opcji leczenia zalecanych przez lekarzy, a decyzje płatników oraz ich wymagania dotyczące stosowania terapii schodkowej, tj. rozpoczynania terapii od leczenia konwencjonalnego i zmiany terapii na leczenie zaawansowane przy braku skuteczności, nie powinny stanowić przeszkody w podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia przez chorego oraz zespół medyczny [ACG 2025].

Mimo dostępności zaawansowanych terapii, aż połowa chorych nie uzyskuje zadowalającej odpowiedzi na leczenie w pierwszym roku. Badania z USA pokazują, że 30–40% chorych nie odpowiada na leczenie inhibitorami TNF już na początku terapii, a u 50–75% chorych dochodzi do pogorszenia skuteczności w czasie 12 miesięcy, co często wymaga zmiany leku lub zwiększenia dawki. Przeglądy badań opartych na danych z codziennej praktyki klinicznej wykazują, że u chorych wymagających intensyfikacji terapii lub jej zmiany, często konieczna

jest kolektomia – odpowiednio w 33% i 35% przypadków [Gibble 2023, Lee 2024, Bokemeyer 2022, Singh 2023].

Dodatkowo brak alternatywnych metod leczenia dla chorych, u których odpowiedź na terapię zaawansowaną nie była adekwatna prowadzi do większego obciążenia systemu opieki zdrowotnej generując tym samym znaczne koszty. Najwyższe całkowite wydatki obserwuje się u osób wymagających intensyfikacji leczenia lub pilnych interwencji medycznych związanych z WZJG [Lee 2024]. W związku z powyższym dostępność większej liczby alternatywnych opcji innowacyjnego leczenia biologicznego może zapewnić chorym odpowiednią kontrolę choroby, ale także redukcję kosztów związanych z koniecznością hospitalizacji czy przeprowadzenia zabiegów.

Nowoczesne terapie biologiczne, w tym inhibitory IL-23p19, są bardzo obiecującą opcją. Charakteryzują się korzystnym profilem farmakokinetycznym, co przekłada się na niższe ryzyko konieczności zwiększania dawki w terapii podtrzymującej. Wprowadzenie tych leków pozwala nie tylko na skuteczniejszą terapię, ale także na rozszerzenie możliwości terapeutycznych dla chorych, którzy wcześniej przestali odpowiadać na leczenie. Im większa dostępność alternatywnych opcji leczenia, tym łatwiej mogą indywidualizować terapię, co skutkuje lepszymi wynikami leczenia i niższymi kosztami związanymi z powikłaniami, w tym hospitalizacjami [Termedia 2024; Medycyna Praktyczna 2024].

Ryzankizumab jest lekiem biologicznym, który blokuje selektywnie podjednostkę p19 cytokiny IL-23, która odgrywa kluczową rolę w powstawaniu stanu zapalnego w przebiegu WZJG. W porównaniu do innych leków, takich jak MIRI i UST, RYZ działa bardziej selektywnie i ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa, gdyż nie blokuje podjednostki p40, która jest ważna dla funkcjonowania układu odpornościowego [ChPL Skyryzi®, Termedia 2024]. Dodatkowo, RYZ charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania, co umożliwia osiągnięcie bardziej trwałych efektów a tym samym rzadsze dawkowanie – w fazie podtrzymania podawany jest co 8 tygodni, podczas gdy MIRI aż co 4 tygodnie [ChPL Skyryzi®, ChPL Omvoh®]. Co znaczące, chorzy preferują leki podawane z mniejszą częstością [Fiorino 2024]. W związku z korzystnym schematem dawkowania oraz selektywnym mechanizmem działania, terapia produktem leczniczym Skyrizi® spełnia potrzeby chorych na WZJG. Zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii biologicznych w leczeniu WZJG przynosi korzyści nie tylko chorym, poprawiając ich komfort życia i funkcjonowanie, ale również systemowi ochrony zdrowia, zmniejszając liczbę hospitalizacji, absencji chorobowych i osób niezdolnych do pracy, a tym samym ograniczając związane z tym koszty [Medycyna Praktyczna 2024].

Podsumowując, ryzankizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i może skutecznie poprawić ich jakość życia i codzienne funkcjonowanie. Dodatkowo terapia RYZ ze względu na swoją skuteczność w leczeniu WZJG może skutkować zmniejszeniem częstości hospitalizacji i kosztów leczenia powikłań choroby, czego konsekwencją może być zmniejszenie obciążenia ekonomicznego zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak również dla samego chorego i jego rodziny.

5. Interwencja – ryzankizumab

Produkt leczniczy Skyrizi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 26 kwietnia 2019 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 5 stycznia 2024 r.. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Produkt leczniczy Skyrizi® został zarejestrowany w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przez EMA dnia 24 lipca 2024 roku [EMA 2025].

Produkt leczniczy Skyrizi® we wskazaniu WZJG dostępny jest w postaci:

- koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 600 mg;
- roztworu do wstrzykiwań we wkładzie w dawkach 360 mg oraz 190 mg;
- roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce w dawce 90 mg oraz 180 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Skyrizi®

Kod ATC⁹	L04AC18
Status leku sierocego	NIE
Postać farmaceutyczna	<u>Skyrizi® 600 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u> Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego. <u>Skyrizi® 360 mg i 180 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie</u> Roztwór jest bezbarwny do żółtego i przezroczysty do lekko opalizującego. <u>Skyrizi® 90 mg i 180 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce</u> Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego i przezroczysty do lekko opalizującego.
Działanie leku	Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny typu G które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. Inhibitor 23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, RYZ hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Skyrizi® zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych chorych z czynnym WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego

⁹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	lub biologicznego oraz we wskazaniu ChLC, łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie Zalecana dawka indukcyjna to 1 200 mg podawana we wlewie dożylnym w tygodniu 0., 4. i 8. Począwszy od tygodnia 12., a następnie co 8 tygodni, zalecana dawka podtrzymująca jest ustalana w oparciu o indywidualny stan chorego: • u chorych, u których po indukcji wystąpiła odpowiednia poprawa aktywności choroby, zaleca się dawkę 180 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym; • u chorych z niewystarczającą poprawą aktywności choroby po indukcji zaleca się dawkę 360 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono dowodów na korzyści terapeutyczne do tygodnia 24. <u>Pominięcie podania dawki</u> W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym pierwotnie czasie. Sposób podania <u>Produkt leczniczy Skyrizi® koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Dawkę 600 mg należy podawać przez co najmniej jedną godzinę, a dawkę 1200 mg należy podawać przez co najmniej dwie godziny.</u> <u>Produkt leczniczy Skyrizi® 180 mg i 360 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie</u> Wstrzyknięcie musi być podane w udo lub brzuch. Produktu leczniczego Skyrizi® nie należy wstrzykiwać w okolicach, gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie lub uszkodzenie. Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi® 180 mg i 360 mg we wkładzie po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania z użyciem osobistego aplikatora. Należy poinformować chorych o konieczności zapoznania się przed podaniem produktu z „Instrukcją użycia leku” w ulotce dołączonej do opakowania. <u>Produkt leczniczy Skyrizi® 90 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u> powinien być podawany przez pracownika ochrony zdrowia. W celu podania pełnej dawki 360 mg należy wykonać wstrzyknięcia zawartości czterech ampułkostrzykawek. Cztery wstrzyknięcia powinny zostać wykonane w różnych lokalizacjach anatomicznych. <u>Produkt leczniczy Skyrizi® 180 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u> Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi® po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania z użyciem ampułko-strzykawki. W celu podania dawki podtrzymującej 180 mg należy wstrzyknąć zawartość jednej ampułkostrzykawki. W celu podania dawki podtrzymującej 360 mg należy wstrzyknąć zawartość dwóch ampułko-strzykawek. Te dwa wstrzyknięcia należy wykonać w różnych lokalizacjach anatomicznych.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach Programu Lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Skyrizi® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest produkt leczniczy Skyrizi®. Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Skyrizi® po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką podskórnego wstrzykiwania z użyciem ampułko-strzykawki.

Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Produktu leczniczego Skyrizi® nie należy stosować w przypadku: • nadwrażliwości na którąkolwiek z substancji aktywnych lub pomocniczych produktu leczniczego; • istotnych klinicznie czynnych zakażeń (np. czynna gruźlica). Należy poinformować chorych o konieczności zapoznania z „Instrukcją użycia leku” w ulotce dołączonej do opakowania przed samodzielnym wstrzyknięciem produktu leczniczego Skyrizi® we wkładzie. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania RYZ w okresie ciąży. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym (26,2%) było zakażenie górnych dróg oddechowych (ICD-10: J00-06).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego, aby stwierdzić, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe działań niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie właściwego leczenia objawowego. Chorych otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Skyrizi® nie jest obecnie finansowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Obecnie produkt leczniczy Skyrizi® finansowany jest w ramach Programu Lekowego B.47. „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” i B.35. „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Skyrizi®, Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ryzankizumabu

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:

- AWMSG¹⁰ (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)¹¹ – <https://www.cda-amc.ca/>;

¹⁰ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej [AWTTC 2024]

¹¹ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2025]

- HAS¹² (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- 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/>.

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

W ramach przeszukiwania odnaleziono łącznie 5 rekomendacji wydanych przez instytucje CDA-AMC, G-BA, HAS, NICE, SMC [CDA-AMC 2025, G-BA 2025, HAS 2025, SMC 2025, NICE 2024]. Wyszukiwanie rekomendacji przeprowadzono w czerwcu 2025 r., a następnie zaktualizowano je w dniu 18.02.2026 r.

Kanadyjska agencja CDA-AMC w 2025 roku wydała rekomendację pozytywną warunkową w leczeniu dorosłych, chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja terapii konwencjonalnej, leczenia biologicznego lub inhibitora kinazy Janus. W uzasadnieniu podkreślono, iż lek ten powoduje remisję kliniczną i poprawę endoskopową u chorych.

W przypadku HAS wydano częściowo pozytywną rekomendację. Komisja uznała, że korzyści medyczne wynikające z zastosowania leku Skyrizi® (ryzankizumab) uzasadniają jego refundację w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub brak tolerancji

¹² W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

konwencjonalnych metod leczenia, co najmniej 1 leku z grupy anty-TNF α i wedolizumabu. Korzyści uznano za niewystarczające, aby uzasadnić objęcie refundacją w innych populacjach objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, biorąc pod uwagę dostępne alternatywne opcje terapeutyczne.

Organizacje NICE oraz SMC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania RYZ w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na leczenie. Rekomendacje oparto na porównaniu pośrednim RYZ z UST [SMC 2025, NICE 2024].

Organizacja NICE zastrzega jednak, że rekomendacja dotyczy wyłącznie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF [NICE 2024], natomiast SMC zaleca finansowanie także w przypadku niepowodzenia leczenia konwencjonalnego oraz – ogólnie – terapii biologicznej [SMC 2025].

Z kolei instytucja G-BA nie rekomenduje finansowania RYZ w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu leczenia, utraty odpowiedzi lub nietolerancji zarówno terapii konwencjonalnej, jak i biologicznej. Decyzję tę uzasadnia brakiem dowodów na dodatkową korzyść RYZ w porównaniu z odpowiednimi komparatorami [G-BA 2025].

Szczegółowy opis rekomendacji wydanych przez powyższe organizacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
CDA-AMC 2025	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja terapii konwencjonalnej, leczenia biologicznego lub inhibitora kinazy Janus.	<u>Warunki refundacji:</u> lek Skyrizi powinien® być refundowany tylko wtedy, gdy zostanie przepisany przez lekarza doświadczonego w diagnostyce i leczeniu WZJG, jeśli nie jest stosowany w skojarzeniu z innymi zaawansowanymi terapiami w tym schorzeniu, a koszt leku Skyrizi® zostanie obniżony tak, aby nie kosztował więcej niż najtańsza zaawansowana terapia refundowana w tej grupie chorych. Aby kontynuować leczenie, chory musi odpowiedzieć na leczenie w czasie pierwszych 12 tygodni od rozpoczęcia stosowania leku Skyrizi®. Uzasadnienie: - Dane z 2 badań klinicznych wykazały, że u większej liczby chorych leczonych lekiem Skyrizi® zaobserwowano remisję kliniczną i poprawę endoskopową niż u chorych leczonych placebo, zarówno w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia, jak i w dłuższej obserwacji. - Lek Skyrizi® może odpowiadać na niektóre ważne dla chorych potrzeby, ponieważ stanowi dodatkową opcję leczenia, która wywołuje i utrzymuje remisję choroby. - Na podstawie oceny danych ekonomicznych dotyczących oceny stanu zdrowia, przeprowadzonej przez CDA-AMC, stwierdzono, iż lek Skyrizi® nie przedstawia korzystnej wartości dla systemu opieki zdrowotnej w cenie katalogowej. Komisja stwierdziła, że nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt leku Skyrizi® niż innych zaawansowanych terapii refundowanych w leczeniu dorosłych chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. - Rzeczywisty wpływ leku Skyrizi® na budżet jest niepewny.
HAS 2025	Pozytywna	Dorośli chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub brak tolerancji konwencjonalnych metod leczenia, co najmniej jednego leku z grupy anty-TNFα i wedolizumabu.	Komisja uznała, że korzyści medyczne wynikające z zastosowania leku Skyrizi® (ryzankizumab) są następujące: - umiarkowane w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego WZJG u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub brak tolerancji konwencjonalnych metod leczenia, co najmniej 1 leku z grupy anty-TNFα i wedolizumabu. - niewystarczające, aby uzasadnić objęcie refundacją w innych populacjach objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, biorąc pod uwagę dostępne alternatywne opcje terapeutyczne.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Negatywna	Inne populacje objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.	Komisja ds. przejrzystości oczekuje na wyniki badania klinicznego fazy 3 porównującego skuteczność ryzankizumabu i wedolizumabu w leczeniu WZJG u dorosłych, u których konwencjonalne metody leczenia okazały się niewystarczające. W razie potrzeby Komisja ponownie oceni rolę leku Skyrizi® (ryzankizumab) w strategii terapeutycznej leczenia WZJG u dorosłych.
SMC 2025	Pozytywna	Dorośli chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu, nietolerancji lub utracie odpowiedzi na leczenie konwencjonalne lub biologiczne	Ryzankizumab jest rekomendowany jako leczenie dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu, nietolerancji lub utracie odpowiedzi na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. Ryzankizumab stanowi dodatkową opcję terapeutyczną jako inhibitor interleukiny. Skuteczność i bezpieczeństwo RYZ oceniono w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach fazy III – <i>INSPIRE</i> i <i>COMMAND</i>. Badanie <i>INSPIRE</i> objęło dorosłych chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne lub zaawansowane (w tym biologiczne, inhibitory JAK i/lub modulatory receptora S1P). Po 12 tygodniach leczenia RYZ istotnie więcej chorych osiągnęło remisję kliniczną w porównaniu z PLC. Osoby z odpowiedzią kliniczną mogły kontynuować leczenie w badaniu fazy podtrzymania <i>COMMAND</i>, gdzie również wykazano istotnie lepsze wyniki remisji po 52 tygodniach. Chociaż nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących RYZ z UST, to UST został wskazany jako najbardziej odpowiedni komparator dla RYZ. W związku z tym przeprowadzono NMA, która umożliwiła porównanie obu leków. Wyniki tej analizy wskazują, że oba leki mają porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa.
NICE 2024	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego po niepowodzeniu, nietolerancji lub utracie odpowiedzi na leczenie konwencjonalne lub biologiczne	Ryzankizumab jest warunkowo rekomendowany jako opcja leczenia WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, gdy leczenie konwencjonalne lub biologiczne jest nietolerowane, nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie lub utracono odpowiedź na leczenie – pod warunkiem, że: inhibitor TNF był nieskuteczny, tzn. odpowiedź na leczenie była niewystarczająca lub została utracona lub jest nietolerowany przez chorego. Inhibitory TNF-alfa są najczęściej stosowanymi lekami biologicznymi w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Gdy inhibitory TNF-alfa są nieskuteczne lub nietolerowane, jedną z opcji leczenia jest UST. Ryzankizumab działa w podobny sposób do UST i byłby oferowany tej samej grupie chorych. Dowody z badań klinicznych pokazują, że RYZ jest skuteczniejszy niż PLC w leczeniu WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ryzankizumab nie był bezpośrednio porównywany z UST w badaniach klinicznych w tej populacji, ale porównanie pośrednie sugeruje, że ma podobną skuteczność. Dodatkowo porównanie kosztów wskazuje, że RYZ ma koszty porównywalne do UST.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA 2025	Negatywna	Dorośli chorzy z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne	Ryzankizumab jest nie rekomendowany jako leczenie dorosłych chorych z aktywną postacią WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania RYZ z odpowiednimi komparatorami, w związku z czym niemożliwa była ocena dodatkowej korzyści pozyskiwanej z terapii RYZ. Dostępne są jedynie dane z randomizowanych badań klinicznych <i>INSPIRE</i> (faza indukcji) oraz <i>COMMAND</i> (faza podtrzymania), w których RYZ porównywano z PLC. Zgodnie z protokołem badań, stosowanie niemal wszystkich substancji czynnych uznanych za odpowiednią terapię porównawczą było zabronione przez cały czas ich trwania. Jedynie OZA nie został wyraźnie wymieniony jako niedozwolony do stosowania, jednak w praktyce żaden chory w badaniach <i>INSPIRE</i> ani <i>COMMAND</i> nie był nim leczony. W związku z powyższym, dostępne badania nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków dotyczących dodatkowej korzyści ze stosowania RYZ w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą.

Skróty: NMA – metaanaliza sieciowa; PLC – placebo

6. Wybór komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych [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] wraz 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] 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.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie opcje terapeutyczne rozważane w celu wybrania komparatora dla ryzankizumabu.

Tabela 11.
Proces selekcji komparatora dla ryzankizumabu

Opcje wymieniane w wytycznych klinicznych	Terapia zalecana w populacji docelowej	Terapia finansowana w WZJG (PL: B.55)	Wybrany komparator dla RYZ
Po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego lub zaawansowanego			
Infliksymab	TAK	TAK	TAK
Wedolizumab	TAK	TAK	TAK
Ustekinumab	TAK	TAK	TAK
Tofacytynib	TAK	TAK	TAK
Ozanimod	TAK	TAK	TAK
Filgotynib	TAK	TAK	TAK
Mirikizumab	TAK	TAK	TAK
Upadacytynib	TAK	TAK	TAK
Adalimumab	TAK	NIE	NIE
Guselkumab	TAK	NIE	NIE
Golimumab	TAK	NIE	NIE
Etrasimod	TAK	NIE	NIE

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

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla ryzankizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są: **infliksymab, wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, ozanimod, filgotynib, mirikizumab, upadacytynib.**

6.1. Komparator

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* aktualnym na dzień 1 października 2025 r. w obowiązującym Programie Lekowym B.55 finansowane są poniższe terapie:

- produkt leczniczy Remsima® zawierający:
 - 100 mg INF w jednej fiole (10 mg/ml);
 - 120 mg INF w 1 ml roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu¹³;
- produkt leczniczy Entyvio® zawierający:
 - 300 mg WED we fiole (60 mg/ml);
 - 108 mg WED w 0,68 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym;
- produkt leczniczy Stelara® zawierający:
 - 130 mg UST we fiole (5 mg/ml);
 - 90 mg UST w roztworze do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce;
- produkt leczniczy Xeljanz® zawierający 5 mg lub 10 mg TOF w postaci powlekanej tabletki;
- produkt leczniczy Zeposia® zawierający 0,23 mg, 0,46 mg lub 0,92 mg OZA w postaci twardej kapsułki;
- produkt leczniczy Jyseleca® zawierający 100 mg lub 200 mg FIL w postaci powlekanej tabletki
- produkt leczniczy Rinvoq® zawierający 15 mg, 30 mg lub 45 mg UPA w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu;
- produkt leczniczy Omvoh® zawierający:
 - 300 mg MIRI w 15 ml roztworu (20 mg/ml);
 - 100 mg w 1 ml MIRI roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu;
 - 200 mg w 2 ml MIRI roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu.

¹³ Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych podskórna forma INF stosowana w fazie leczenia podtrzymującego jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu [ACG 2025, BSG 2025].

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 12.

Charakterystyka produktów leczniczych będących komparatorami dla RYZ (część 1)

Charakterystyka komparatora	Infliksymab (Remsima®)	Wedolizumab (Entyvio®)	Ustekinumab (Stelara®)	Tofacytynib (Xeljanz®)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-α Kod ATC: L04AB02	Grupa środki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L04AG05	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin Kod ATC: L04AC05	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory JAK Kod ATC: L04AF01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	<u>Data rejestracji</u> 10.09.2013 r. <u>Podmiot odpowiedzialny</u> Celltrion Healthcare Hungary Kft.	<u>Data rejestracji</u> 22.05.2014 r. <u>Podmiot odpowiedzialny</u> Takeda Pharma A/S	<u>Data rejestracji</u> 16.01.2009 r. <u>Podmiot odpowiedzialny</u> Janssen-Cilag International NV	<u>Data rejestracji</u> 22.03.2017 r. <u>Podmiot odpowiedzialny</u> Pfizer Europe MA EEIG
Postać farmaceutyczna	<u>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u> : biały proszek. <u>Roztwór do wstrzykiwań</u> : klarowny do opalizującego, bezbarwny do białobrazowego ¹⁴ .	<u>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u> : biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek. <u>Roztwór do wstrzykiwań lub roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym</u> : Roztwór bezbarwny do jasnożółtego.	<u>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u> : roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. <u>Roztwór do wstrzykiwań lub roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</u> : roztwór przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.	Biała (5 mg) lub niebieska (10 mg), okrągła tabletki powlekana o średnicy 7,9 mm (5 mg) lub 9,5 mm (10 mg) z napisem „Pfizer” wytłoczonym po jednej stronie i „JKI 5” (5 mg) lub „JKI 10” (10 mg) po drugiej stronie.
Działanie leku	Infliksymab to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne. Z dużym powinowactwem wiąże się on zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą TNF-α.	Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną	Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych TOF hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2,

¹⁴ Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych podskórna forma INF stosowana w fazie leczenia podtrzymującego jest uznawana za równoważną standardowemu dożylnemu dawkowaniu podtrzymującemu [ACG 2025, BSG 2025].

Charakterystyka komparatora	Infliksymab (Remsima®)	Wedolizumab (Entyvio®)	Ustekinumab (Stelara®)	Tofacytynib (Xeljanz®)
	Natomiast nie ma możliwości wiązania się z limfotoksyną α (TNF- β).	wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha 4\beta 7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich przyleganie do cząsteczki adhezyjnej MAdCAM-1, ale nie do cząsteczki adhezyjnej VCAM-1. MAdCAM-1 ulega ekspresji głównie na komórkach śródbłonna naczyń jelita i odgrywa zasadniczą rolę w zatrzymywaniu limfocytów T w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. Wedolizumab nie wiąże się ani nie hamuje działania integryny $\alpha 4\beta 1$ i $\alpha E\beta 7$.	podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego UST nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i/lub IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami eterodimerskimi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu Th1, IL-23 indukuje szlak Th17.	JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich TOF preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy JAK3 i/lub JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez TOF osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej.

Charakterystyka komparatora	Inflixymab (Remsima®)	Wedolizumab (Entyvio®)	Ustekinumab (Stelara®)	Tofacytynib (Xeljanz®)
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Remsima® jest zarejestrowany w leczeniu m.in.: - dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką czynną postać WZJG, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe; - ChLC.	Produkt leczniczy Entyvio® jest zarejestrowany w leczeniu m.in.: - dorosłych chorych z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub anty-TNF; - ChLC.	Produkt leczniczy Stelara® jest zarejestrowany w leczeniu m.in.: - umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u 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; - ChLC u dorosłych i u dzieci.	Produkt leczniczy Xeljanz® jest zarejestrowany w leczeniu m.in.: aktywnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	<u>Dawkowanie</u> 5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylniej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Remsima® podawanym podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne INF w dawce 5 mg/kg m.c. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną INF	<u>Dawkowanie</u> Zalecany schemat dawkowania WED podawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. Zalecany schemat dawkowania WED podawanego podskórnie jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki	<u>Dawkowanie</u> Leczenie produktem leczniczym Stelara® 130 mg rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Stelara® 130 mg: 2 fiolek – 260 mg (≤55 kg m.c.); 3 fiolek – 390 mg (>55 kg o ≤85 kg m.c.); 4 fiolek – 520 mg (>85 kg m.c.).	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym. Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg TOF podawane doustnie dwa razy na dobę. <u>Sposób przyjmowania</u> Tofacytynib podawany jest doustnie niezależnie od posiłku. W chorych mających trudności z połykaniem, tabletki TOF można rozkruszyć i podawać z wodą.

Charakterystyka komparatora	Inflixymab (Remsima®)	Wedolizumab (Entyvio®)	Ustekinumab (Stelara®)	Tofacytynib (Xeljanz®)
	w dawce 5 mg/kg m.c. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Remsima® podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie <u>Sposób przyjmowania</u> Inflixymab powinien być podawany: • w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny (Remsima® 100 mg); • droga podskórną w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (Remsima® 120 mg).	dożylniej, a następnie podawać co 2 tygodnie. <u>Sposób przyjmowania</u> Produkt Entyvio® 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć. Produkt podaje się w infuzji dożylniej trwającej 30 minut. Chorych należy obserwować w czasie i po podaniu infuzji Produkt leczniczy Entyvio® roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym) jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.	Zalecana dawka to ok. 6 mg/kg m.c. Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Stelara® 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. <u>Sposób przyjmowania</u> Produkt leczniczy Stelara® 130 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy Stelara® 90 mg w ampułkostrzykawce podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.	
Najczęstsze działania niepożądane	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥1/10) były: zakażenia wirusowe, np. grypa (J10, J11), zakażenie wirusem herpes (B00.9), COVID -19 (U07.1), ból głowy (R51), zakażenia górnych dróg oddechowych (J00-06), zapalenie zatok (J01/J32), ból brzucha (R10.4), nudności (R11), reakcje związane z infuzją (T80.8) oraz ból (T80.8/R52).	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia, takie jak zapalenie nosogardła (J00), zakażenie górnych dróg oddechowych (J00-06), zapalenie oskrzeli (J20), grypa (J10, J11), zapalenie zatok (J01/J32), ból głowy (R51), nudności (R11), gorączka (R50), zmęczenie (R53), kaszel (R05) oraz ból stawów (M25.5).	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>5%) były: stany zapalne jamy nosowo gardłowej (J00) oraz ból głowy (R51).	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (R51), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (J00) oraz ból stawów (M25.5).
	<u>Załącznik:</u> Program Lekowy B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny			

Charakterystyka komparatora	Inflixymab (Remsima®)	Wedolizumab (Entyvio®)	Ustekinumab (Stelara®)	Tofacytynib (Xeljanz®)
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Finansowane postacie:</u> - proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg; - roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg	<u>Finansowane postacie:</u> - roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml; - proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	<u>Finansowane postacie m.in.:</u> - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg; - roztwór do wstrzykiwania w ampulko-strzykawce, 90 mg; - roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 90 mg	<u>Finansowane postacie m.in.:</u> - tabletki powlekane, 10 mg; - tabletki powlekane, 5 mg

Skróty: m.c. – masa ciała; MAdCAM-1 – cząsteczka adhezyjna komórek śluzówkowych 1; NK – komórki naturalni zabójcy; V-CAM-1 – cząsteczka adhezyjna komórek naczyniowych 1

*opisano dawkowanie dotyczące omawianego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Remsima®, ChPL Entyvio®, ChPL Stelara®, ChPL Xeljanz® oraz Obwieszczenia MZ

Tabela 13.

Charakterystyka produktów leczniczych będących komparatorami dla RYZ (część 2)

Charakterystyka komparatora	Ozanimod (Zeposia®)	Filgotynib (Jyseleca®)	Upadacytynib (Rinvoq®)	Mirikizumab (Omvo®)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, modulatory receptorów S1P Kod ATC: L04AE02	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory JAK Kod ATC: L04AF04	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory JAK Kod ATC: L04AF03	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny Kod ATC: L04AC24
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	<u>Data rejestracji</u> 20.05.2020 r. <u>Podmiot odpowiedzialny</u> Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	<u>Data rejestracji</u> 24.09.2020 r. <u>Podmiot odpowiedzialny:</u> Alfasigma S.p.A.	<u>Data rejestracji</u> 16.12.2019 r. <u>Podmiot odpowiedzialny</u> AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	<u>Data rejestracji</u> 26.05.2023 r. <u>Podmiot odpowiedzialny</u> Eli Lilly Nederland B.V.
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku:	Beżowa tabletkę powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 12 × 7 mm (100 mg) lub	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu podłużne, obustronnie wypukłe o wymiarach 14 x 8 mm,	<u>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u>

Charakterystyka komparatora	Ozanimod (Zeposia®)	Filgotynib (Jyseleca®)	Upadacytynib (Rinvoq®)	Mirikizumab (Omvo®)
	0,23 mg: jasnoszara, nieprzezroczysta z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „0.23 mg” na korpusie; 0,46 mg: jasnoszara, z nieprzezroczystym korpusem i pomarańczowym, nieprzezroczystym wieczkiem z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „0.46 mg” na korpusie; 0,92 mg: pomarańczowa, nieprzezroczysta z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „0.92 mg” na korpusie.	17 x 8 mm (200 mg), z wytłoczonym oznakowaniem „G” na jednej stronie i odpowiednio „100” lub „200 mg” na drugiej stronie.	z nadrukiem „a15” po jednej stronie w kolorze fioletowym (15 mg), czerwonym (30 mg) lub żółtym (45 mg).	Koncentrat jest przezroczystym i bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem o pH około 5,5 i osmolarności około 300 mOsm/l. <u>Roztwór do wstrzykiwań:</u> roztwór jest przezroczysty i bezbarwny lub jasnożółty o pH około 5,5 i osmolarności około 300 mOsm/l.
Działanie leku	Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora S1P, który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 S1P. Mechanizm, poprzez który OZA wywiera działanie lecznicze u chorych na WZJG, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego i do jelita. Wywołane przez OZA zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów, z większą redukcją liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną,	Filgotynib jest konkurencyjnym względem ATP oraz odwracalnym inhibitorem rodziny JAK. Kinazy janusowe są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały z cytokin lub z interakcji czynnik wzrostu–receptor na błonie komórkowej. JAK1 jest ważnym mediatorem przesyłania sygnału dla cytokin zapalnych, JAK2 jest mediatorem procesów mielopojezy i erytropoezy, a JAK3 odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy układu odpornościowego i limfopojezy. W ramach ścieżek sygnałowych JAKi fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które modułują aktywność	Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK. JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopojezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje	Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw IL-23, które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23. IL-23, cytokina regulatorowa, wpływa na różnicowanie, ekspansję i przeżycie subpopulacji limfocytów T (np. limfocytów Th17 i Tc17) oraz subpopulacji komórek uczestniczących w mechanizmie odporności wrodzonej, stanowiących źródła cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL 17F i IL-22, które przyczyniają się do rozwoju choroby zapalnej.

Charakterystyka komparatora	Ozanimod (Zeposia®)	Filgotynib (Jyseleca®)	Upadacytynib (Rinvoq®)	Mirikizumab (Omvoh®)
	przyczyniające się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.	wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Filgotynib moduluje te ścieżki sygnałowe, nie dopuszczając do fosorylacji ani aktywacji STAT. W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 i wykazano >5-krotnie większy potencjał działania filgotynibu względem JAK1 w porównaniu z JAK2, JAK3 i TYK2. W badaniach na komórkach ludzkich filgotynib hamował regulowaną przez JAK1/JAK3 eferentną sygnalizację heterodimerycznych receptorów cytokinowych dla IL-2, IL-4 i IL-15, regulowanej przez JAK1/2 IL-6 oraz regulowanych przez JAK1/TYK2 interferonów typu I, z selektywnością czynnościową względem receptorów cytokinowych sygnalizujących za pośrednictwem par JAK2 lub JAK2/TYK2. GS-829845, główny metabolit filgotynibu, był około 10-krotnie mniej aktywny niż filgotynib w oznaczeniach <i>in vitro</i> , jednocześnie wykazując podobną preferencyjną aktywność hamującą JAK1.	ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów. Hamowanie JAK1 przez UPA moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalnych chorób jelit.	U ludzi wykazano, że selektywne blokowanie IL-23 normalizuje wytwarzanie tych cytokin.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Zeposia® jest zarejestrowany w leczeniu: dorosłych chorych z czynnym WZJG o nasileniu	Produkt leczniczy Jyseleca® jest zarejestrowany w leczeniu: dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej	Produkt leczniczy Rinvoq® jest zarejestrowany w leczeniu m.in.:	Produkt leczniczy Omvoh® jest zarejestrowany w leczeniu m.in.:

Charakterystyka komparatora	Ozanimod (Zeposia®)	Filgotynib (Jyseleca®)	Upadacytynib (Rinvoq®)	Mirikizumab (Omvo®)
	umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego; stwardnienie rozsiane.	aktywną postacią WZJG, u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny; RZS.	- umiarkowanego do ciężkiego czynnego WZJG u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego; - ChLC.	- dorosłych chorych z czynnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja; - ChLC.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	<u>Dawkowanie</u> Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki OZA od dnia 1. do dnia 7.: - dzień 1.-4.: 0,23 mg raz na dobę; - dzień 5.-7.: 0,46 mg raz na dobę; - dzień ≥8.: 0,92 mg raz na dobę. <u>Sposób przyjmowania</u> Podanie doustne. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka FIL w ramach leczenia indukującego to 200 mg raz na dobę. Zalecana dawka FIL w leczeniu podtrzymującym to 200 mg raz na dobę. <u>Sposób przyjmowania</u> Podanie doustne. Produkt Jyseleca® można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. Nie badano czy tabletki mogą być dzielone, kruszone lub żute, w związku z czym zaleca się, aby tabletki połykać w całości.	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka indukcyjna UPA wynosi 45 mg/dobę Q8W. Zalecana dawka podtrzymująca UPA wynosi 15 mg lub 30 mg/dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby, wieku chorego, ryzyka VTE, MACE i nowotworu złośliwego Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą. <u>Sposób przyjmowania</u> Należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub	<u>Dawkowanie</u> Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylną trwającą co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8. Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułkostrzykawki 100 mg lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione 100 mg) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego. Przy braku osiągnięcia odpowiedzi do 12. tyg. można kontynuować leczenie indukcyjne co 4 tyg. do 20. tyg., a przy osiągnięciu korzyści terapeutycznej

Charakterystyka komparatora	Ozanimod (Zeposia®)	Filgotynib (Jyseleca®)	Upadacetynib (Rinvoq®)	Mirikizumab (Omvo®)
			rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.	rozpocząć leczenie podtrzymujące. Po utracie odpowiedzi terapeutycznej można zastosować ponowną indukcję. <u>Sposób przyjmowania</u> Produkt leczniczy Omvo® 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Produkt leczniczy Omvo® 100 mg lub 200 mg wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, udo i tylna część ramienia.
Najczęstsze działania niepożądane	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥5%) były: zapalenie nosogardzieli (J00), podwyższenie stężenia AlAT (R74) oraz GGT (R74).	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności (R11), zakażenia górnych dróg oddechowych (J00 - 06), zakażenia dróg moczowych (N39), zawroty głowy (R42) oraz limfopenia (D72.8).	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>5,3%) były: zakażenie górny dróg oddechowych (J00 -06), gorączka (R50), zwiększona aktywność CPK we krwi (R74), niedokrwistość (D64.9), ból głowy (R51), trądzik (L70), półpasiec (B02), neutropenia (D70), oraz wysypka (R21).	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (J00), ból głowy (R51), wysypka (R21) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80.8).
	<u>Załącznik:</u> Program Lekowy B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny			

Charakterystyka komparatora	Ozanimod (Zeposia®)	Filgotynib (Jyseleca®)	Upadacytynib (Rinvoq®)	Mirikizumab (Omvoh®)
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<u>Finansowane postacie:</u> - kapsułki twarde, 0,23 + 0,46 mg; - kapsułki twarde, 0,92 mg	<u>Finansowane postacie:</u> tabletki powlekane, 200 mg	<u>Finansowane postacie:</u> - tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg; - tabletki o przedłużonym uwalnianiu 30 mg; - tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg	<u>Finansowane postacie:</u> - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/ml

Skróty: ATP – adenozyno-5'-trifosforan; CPK – fosfokinaza keratynowa; Q8W – podanie co 8 tyg.; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

*opisano dawkowanie dotyczące omawianego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Zeposia®*, *ChPL Jyseleca®*, *ChPL Rinvoq®*, *ChPL Omvoh®* oraz *Obwieszczenia MZ*

7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2019 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).

Celem leczenia WZJG jest osiągnięcie remisji (terapia indukcyjna), a następnie jej utrzymanie (terapia podtrzymująca) bez konieczności stosowania kortykosteroidów. Leczenie indukcyjne zazwyczaj trwa od 6 do 12 tygodni, natomiast terapia podtrzymująca do 52 tygodni. Nie istnieją obecnie skuteczne metody zapobiegawcze występowaniu WZJG. Szacuje się, że około 40-50% chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie odpowiada na aktualnie dostępne leczenie biologiczne lub małocząsteczkowe w pierwszym roku leczenia [EMA EPAR 2024].

7.1. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie kliniczne powinno odbywać się co najmniej co 3 miesiące do czasu ustąpienia objawów klinicznych, a następnie co 6-12 miesięcy w celu utrzymania ścisłej kontroli nad chorobą [Ungaro 2017]. Monitorowanie powinno opierać się na połączeniu oceny parametrów klinicznych, endoskopii oraz markerów laboratoryjnych. W monitorowaniu chorych na WZJG coraz większe znaczenie zyskują nieinwazyjne markery zastępcze, które mogą ograniczyć konieczność stosowania badań inwazyjnych [ECCO 2019]. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaostrzenie, należy wykluczyć zakażenie oraz przeprowadzić obiektywną ocenę, np. za pomocą sigmoidoskopii lub oznaczeń kalprotektyny lub laktoferyny w kale [Ungaro 2017].

Badania laboratoryjne

W ramach rutynowej kontroli laboratoryjnej zaleca się oznaczenie:

- morfologii krwi obwodowej;
- OB;
- CRP;
- stężenia elektrolitów;
- frakcji białkowych.

Dodatkowo, z uwagi na możliwe powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych przebiegające z cholestazą, wskazane jest okresowe monitorowanie aktywności fosfatazy alkalinowej (ALP), gamma-glutamylotransferazy (GGT) oraz stężenia bilirubiny w surowicy [Rydzewska 2022].

Pomimo szerokiego zastosowania CRP w codziennej praktyce klinicznej u chorych na WZJG, jego czułość w wykrywaniu aktywnego zapalenia błony śluzowej jest ograniczona – wartości CRP mogą mieścić się w granicach normy nawet w fazie zaostrzenia choroby [Rydzewska 2022, ECCO 2019]. Zdecydowanie bardziej czułym i swoistym biomarkerem zarówno aktywności zapalnej, jak i gojenia błony śluzowej jest kalprotektyna w kale. Jej stężenie silnie koreluje z nasileniem zapalenia ocenianego endoskopowo [Ungaro 2017, Rydzewska 2022, ECCO 2019].

Badanie endoskopowe

Ze względu na istotną rolę gojenia błony śluzowej w poprawie rokowania, zaleca się przeprowadzenie oceny jelita grubego (najczęściej za pomocą sigmoidoskopii) w czasie 3-6 miesięcy od rozpoczęcia nowego leczenia. Sigmoidoskopia jest zwykle wystarczająca do oceny remisji endoskopowej [Ungaro 2017].

Profilaktyka przeciwnowotworowa

Długoterminowa opieka nad chorymi z WZJG obejmuje również działania profilaktyczne oraz nadzór onkologiczny [Ungaro 2017, Rydzewska 2022]. U chorych z rozległym lub lewostronnym zajęciem okrężnicy zaleca się rozpoczęcie kolonoskopii przesiewowej po 8 latach od rozpoznania choroby i jej powtarzanie co 1-2 lata [Ungaro 2017, Rydzewska 2022].

Szczególną grupą ryzyka są chorzy z WZJG i współistniejącym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych – w ich przypadku ryzyko raka jelita grubego może być nawet

pięciokrotnie wyższe. Dlatego zaleca się rozpoczęcie nadzoru onkologicznego już w momencie rozpoznania choroby i wykonywanie kolonoskopii co roku [Ungaro 2017].

Monitorowanie postępów choroby zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.55

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach Programu lekowego B.55 w celu monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Monitorowanie leczenia poszczególnych terapii

Terapia	Monitorowanie leczenia
INF	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2., 6. i 14. tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania: a) ocena stopnia aktywności choroby w 2. i 6. tyg. od podania pierwszej dawki w częściowej skali Mayo lub skali PUCAI; b) ocena stopnia aktywności choroby między 6. a 14. tyg. od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo lub w skali PUCAI; c) morfologia krwi obwodowej; d) CRP. W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii albo ocenę w skali PUCAI przynajmniej co 16 tygodni.
WED	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2., 6. i 14. tyg. od podania pierwszej dawki leku następujące badania: a) ocena stopnia aktywności choroby w 2. i 6. tyg. w częściowej skali Mayo; b) ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14. tyg. od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; c) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem; d) CRP. W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 16 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.
TOF	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania: a) ocena stopnia aktywności choroby w 2. i 4. tyg. w częściowej skali Mayo; b) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8. tyg. od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; c) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych w 2. i 4. tyg. (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii lub obniżenia stężenia hemoglobiny); d) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie CRP, AspAT, AIAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 8. tyg. W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdych kolejnych 12 tyg. ($\pm$ 2 tyg.).
UST	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca po zakończeniu leczenia indukcyjnego jest zobowiązany wykonać następujące badania: a) ocena efektywności terapii indukcyjnej na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; b) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem; c) CRP.

Terapia	Monitorowanie leczenia
	W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tyg. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tyg.
FIL	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania: a) ocena stopnia aktywności choroby w 2. i 4. tyg. w częściowej skali Mayo; b) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10. tyg. od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; c) oznaczenie stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofili) oraz limfocytów w 2. i 4. tyg. (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii); d) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie CRP, AspAT, AIAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 10. tyg. W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tyg. leczenia.
OZA	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania: a) ocena stopnia aktywności choroby w 5. tyg. w częściowej skali Mayo; b) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10. tyg. od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; c) morfologię krwi z rozmazem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby limfocytów w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia (w razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ należy przerwać leczenie OZA do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu $>0,5 \times 10^9/l$, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia OZA); d) stężenia aminotransferaz i stężenie bilirubiny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia. Jeżeli terapia jest kontynuowana dłużej niż 12 miesięcy, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać nie rzadziej niż co 6 miesięcy.
UPA	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania: a) ocena stopnia aktywności choroby w 2. i 4. tyg. w częściowej skali Mayo; b) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8. tyg. od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; c) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów w 2. i 4. tyg.; d) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów, stężenie CRP) AspAT, AIAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 8. tyg. W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tyg. (± 2 tyg.).
MIRI	W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania: a) ocena stopnia aktywności choroby w 4. i 8. tyg. w częściowej skali Mayo; b) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 12. tyg. od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; c) AIAT i AspAT oraz bilirubina co miesiąc podczas terapii indukcyjnej; d) CRP, morfologia z krwi obwodowej w 4., 8. i 12. tyg. W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać AIAT i AspAT oraz bilirubinę co 1-4 miesiące zgodnie ze standardową praktyką postępowania z chorymi i stosownie do wskazań klinicznych, a także morfologię krwi obwodowej, CRP i ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni.

Skróty: AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości
Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ*

Optymalizacja leczenia

W celu optymalizacji leczenia oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia INF, WED, UST lub MIRI, można wykonać oznaczenie poziomu leku przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku. Ponadto można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż cztery razy do roku w trakcie trwania leczenia. Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

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

- remisja i odpowiedź na leczenie;
- podtrzymanie remisji i odpowiedzi na leczenie;
- jakość życia chorych;
- profil bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 Wytocznymi 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

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 Skyrizi®, 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 wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami <i>ChPL Skyrizi®</i>. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy poniżej 18 r.ż., chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna
Interwencja	Ryzankizumab w dawce zgodnej z <i>ChPL Skyrizi®</i>, tj. 1 200 mg, podawany we wlewie dożylnym w tygodniu 0., tygodniu 4. i tygodniu 8. Począwszy od tygodnia 12., a następnie co 8 tygodni, zalecana dawka podtrzymująca jest ustalana w oparciu o indywidualny stan chorego: - u chorych, u których po indukcji wystąpiła odpowiednia poprawa aktywności choroby, zaleca się dawkę 180 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym; - u chorych z niewystarczającą poprawą aktywności choroby po indukcji zaleca się dawkę 360 mg podawaną we wstrzyknięciu podskórnym. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie stwierdzono dowodów na korzyści terapeutyczne do tygodnia 24. Dawkowanie zgodne z <i>ChPL Skyrizi®</i>.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	- infliksimab; - wedolizumab; - ustekinumab; - tofacytynib; - ozanimod; - filgotynib; - mirikizumab; - upadacytynib. Dawkowanie zgodne z ChPL odpowiednich produktów leczniczych.	Niezgodne z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	
	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; • odpowiedź kliniczna; • remisja endoskopowa; • odpowiedź endoskopowa; • wygojenie błony śluzowej; • ocena aktywności choroby w oparciu o biomarkery (stężenie białka C-reaktywnego czy kalprotektyny w kale); • ocena objawów WZJG; • częstość występowania hospitalizacji; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. Ocena indukcji + leczenia podtrzymującego zostanie przeprowadzona dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	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 ¹⁵).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi, np. materiały konferencyjne
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

¹⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
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.

Skróty: n/d – nie dotyczy

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 4.2 i 6

9. Załączniki

9.1. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

PTG 2023

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

Tabela 17.
Ocena jakości wg klasyfikacji GRADE

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

Skróty: RCT – badania kliniczne randomizowane

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2023

Tabela 18.
Siła zaleceń wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2023

ECCO 2022

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

ASCRS 2021

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

Tabela 19.
System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych

Ocena jakości	Opis	Stosunek korzyści do ryzyka i obciążenia	Jakość dowodów	Efekt
1A	Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie)	Badania RCT bez istotnych ograniczeń lub niepodważalne dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenie, może dotyczyć większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń
1B	Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie)	Badania RCT z ważnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, wady metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych	Silne zalecenie, może dotyczyć większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń
1C	Silne zalecenie, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie)	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Silne zalecenie, ale może ulec zmianie, gdy dostępne będą dowody wyższej jakości

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie ASCRS 2021

AGA 2024

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

Tabela 20.
Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2024

Tabela 21.
Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie AGA 2024

ACG 2025

Siła rekomendacji:

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

BSG 2025

BSG 2025

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

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Typy WZJG w zależności od rozległości zajętego jelita.....	15
Rysunek 2. Błona śluzowa jelita u zdrowych osób (A) w porównaniu do chorych na NChZJ (B)	18
Rysunek 3. Zapadalność na WZJG w Polsce na przestrzeni lat 2010-2021	29
Rysunek 4. Chorobowość na WZJG w Polsce na przestrzeni lat 2010-2021	30
Rysunek 5. Chorobowość na WZJG w Polsce według grup wiekowych na przestrzeni lat 2012 – 2018	31
Rysunek 6. Poziom uciążliwości choroby zgłaszany wśród chorych na WZJG	61
Rysunek 7. Średni roczny koszt absentyzmu i prezenteizmu w zależności od nasilenia objawów choroby	63
Rysunek 8. Średnia liczba dni absencji w latach 2016-2021 z powodu WZJG wg płci i wieku	64

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja montrealaska	14
Tabela 2. Klasyfikacja Truelove'a i Wittsa.....	14
Tabela 3. Czynniki odpowiedzialne za rozwój WZJG.....	16
Tabela 4. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych u chorych z WZJG	20
Tabela 5. Wskaźnik zapadalności i chorobowości na WZJG (ICD-10: K51) w Europie i na świecie.....	28
Tabela 6. Wskaźnik zapadalności i chorobowości na WZJG w Polsce	28
Tabela 7. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia WZJG po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i/lub biologicznego	35
Tabela 8. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach Programu Lekowego B.55.....	53
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Skyrizi®	68
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji	73
Tabela 11. Proces selekcji komparatora dla ryzankizumabu.....	77
Tabela 12. Charakterystyka produktów leczniczych będących komparatorami dla RYZ (część 1).....	80
Tabela 13. Charakterystyka produktów leczniczych będących komparatorami dla RYZ (część 2).....	84
Tabela 14. Monitorowanie leczenia poszczególnych terapii.....	92
Tabela 15. Schemat PICOS	97
Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	100

Tabela 17. Ocena jakości wg klasyfikacji GRADE	101
Tabela 18. Siła zaleceń wg klasyfikacji GRADE	102
Tabela 19. System GRADE: zalecenia dotyczące ocen wytycznych.....	102
Tabela 20. Oceny jakości wg klasyfikacji GRADE	103
Tabela 21. Siła zaleceń i ich interpretacja wg klasyfikacji GRADE.....	104

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Afzali 2023	Afzali A., Lukanova R., Hennessy F., i in. Unmet Needs in Real-World Advanced Therapy-Naïve and -Experienced Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis in the United States. <i>Advances in Therapy</i> 2023; 40 (10): 4321-4338
Ali 2013	Ali H., Collnot E.M., Windbergs M., Lehr C.M., Nanomedicines for the treatment of inflammatory bowel diseases 2013, 5 (1) <i>European Journal of Nanomedicine</i>
AOTMIT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016.
Atreya 2022	Atreya R., Neurath M. F., IL-23 blockade in anti-TNF refractory IBD: from mechanisms to clinical reality, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022, 16(Supplement_2), ii54-ii63
Azer 2022	Azer S. A., Tuma F., Infectious colitis. In <i>StatPearls</i> [Internet], StatPearls Publishing 2022.
BASIW 2022	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych - platforma internetowa analiz oraz danych NFZ, https://basiw.mz.gov.pl/analizy/zpa/nieswoiste-zapalne-choroby-jelit/ (data dostępu: 06.08.2025 r.)
BIA Skyrizi®	Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2025
Bokemeyer 2022	Bokemeyer B., Picker N., Wilke T., i in., Inadequate Response, Treatment Patterns, Health Care Utilization, and Associated Costs in Patients With Ulcerative Colitis: Retrospective Cohort Study Based on German Claims Data. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2022; 28 (11): 1647-1657
ChPL Amgevita®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita®
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®
ChPL Jyseleca®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca®
ChPL Omvoh®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omvoh®
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®
ChPL Tremfya®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®
ChPL Velsipity®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Velsipity®
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®
ChPL Zeposia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®
Cichoż-Lach 2021	Cichoż-Lach H., Michalak A., Kopertowska-Majchrzak M. i in., Characteristics of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with vedolizumab: results from a Polish multicenter, prospective, observational real-life study (the POLONEZ study), <i>Therap Adv Gastroenterol</i> 2021, 14:17562848211036456
Conrad 2014	Conrad K., Roggenbuck D., Laass M.W., Diagnosis and classification of ulcerative colitis, <i>Autoimmunity Reviews</i> 2014, 13: 463-466
D'Haens 2007	D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis, <i>Gastroenterology</i> 2007, 132(2): 763-86
Dawwas 2021	Dawwas G. K., Jajeh H., Shan M. i in., Prevalence and factors associated with fecal urgency among patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the study of a

Referencja	Opis bibliograficzny
	prospective adult research cohort with inflammatory bowel disease. Crohn's & Colitis 360, 2021, 3(3), otab046.
Dubinsky 2020	Dubinsky MC., Lee SD., Panaccione R. i in., Absence of bowel urgency is associated with significantly improved inflammatory bowel disease related quality of life in a phase 2 trial of mirikizumab in patients with ulcerative colitis, UEGW J 2020b;8:441 [P0555].
Dubinsky 2021	Dubinsky MC., Watanabe J., Molander P. i in., Ulcerative Colitis Narrative Global Survey findings: the impact of living with ulcerative colitis – patient's and physician's view. Inflamm Bowel Dis 2021;27: 1747–1755.
ECCO 2019	European Crohn's and Colitis Organisation, Maaser Ch., Sturm A., Vavricka S.R. i in., ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in Inflammatory Bowel Disease, J Crohns Colitis 2019; 13(2):144-164
Eder 2018	Eder P., Przydatność biomarkerów w ocenie aktywności nieswoistych chorób zapalnych jelit — wskazówki praktyczne, Varia Medica 2018, 2(5): 371-380
Elhag 2022	Elhag DA., Kumar M., Saadaoui M. i in. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. Int J Mol Sci. 2022;23(13):6966.
EMA 2023	EMA, EMA potwierdza środki służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów kinazy Janusowej w przewlekłych chorobach zapalnych, EMA/142279/2023, 10.03.2023 r.
EMA 2025	EMA, Skyrizi, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation, https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/skyrizi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf
EMA EPAR 2024	EMA, Assessment report Skyrizi, International non-proprietary name: Risankizumab, Procedure No. EMEA/H/C/004759/X/0043/G
Fiorino 2024	Fiorino F., Bent-Ennakhl N., Varriale P. i in., Patient Preferences for Treatment Attributes in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Large Survey Across Seven European Countries Using a Discrete Choice Experiment, Inflammatory Bowel Diseases 2024; 30: 2380–2394
Floss 2020	Floss D.M., Moll J. M., Scheller J. i in., IL-12 and IL-23—close relatives with structural homologies but distinct immunological functions, Cells 2020, 9(10): 2184
Gawron-Kiszka 2023	Gawron-Kiszka M., Hartleb M. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego—jak rozpoznawać i leczyć według aktualnych wytycznych?. Lekarz POZ 2023, 9(2), 116-121.
Gibble 2023	Gibble T.H., Naegeli A.N., Grabner M., i in., Identification of inadequate responders to advanced therapy among commercially-insured adult patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. BMC Gastroenterol 2023; 23 (1): 63
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal, Nowa Med. 2018, 25(3): 123-137.
Gonciarz 2017	Gonciarz M., Szkudłapski D., Mularczyk A., i in., Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego, Lekarz POZ 2017, 1-11.
Gryglewicz 2017	Gryglewicz J., Gałązka-Sobotka W., Drapała A. i in., Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, Gastroenterologia, Warszawa 2017
Hammer 2020	Hammer T., Langholz E., The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review, Digestive Medicine Research 2020, 3, 48.
Hamza 2010	Hamza T., Barnett J.B., Li B., Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications, International journal of molecular sciences 2010, 11(3): 789-806
Hanauer 2009	Hanauer S.B., Present D.H., Rubin D.T., Emerging issues in ulcerative colitis and ulcerative proctitis: individualizing treatment to maximize outcomes, Gastroenterology & Hepatology 2009, 5(6 Suppl 15): 4

Referencja	Opis bibliograficzny
Hiraoka 2025	Hiraoka S., Huang Z., Qin F. i in., Health-related quality of life, work productivity, and persisting challenges in treated ulcerative colitis patients: a Japanese National Health and Wellness Survey, Intest Res 2025
IBDrelief 2023	IBDrelief, Ulcerative colitis disease types, https://www.ibdrelief.com/learn/what-is-ibd/what-is-ulcerative-colitis/ulcerative-colitis-disease-types (data dostępu 25.02.2026 r.)
Jarmakiewicz-Czaja 2022	Jarmakiewicz-Czaja S., Zielińska M., Sokal A., & Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. Genes, 13(12), 2388.
Kawalec 2017	Kawalec P., Stawowczyk E., Mossakowska M., i in., Disease activity, quality of life, and indirect costs of ulcerative colitis in Poland, Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny 2017, 12(1), 60-65.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZlJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMdBDRDEw (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Klimaszewska 2022	Klimaszewska K., Krajewska-Kulać E. Współczesne wyzwania w ochronie zdrowia. Tom VI. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – nieswoista choroba zapalna jelit. Białystok, 2022.
Le Berre 2023	Le Berre C., Ananthakrishnan A.N., Danese S. i in., Ulcerative colitis and Crohn's disease have similar burden and goals for treatment, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023, 18(1): 14-23
Lee 2024	Lee S.D., Betts K.A., Xiaoyan Du E., i in., Real-World Patterns and Economic Burden Associated With Treatment Failure With Advanced Therapies in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Crohn's & Colitis 2024; 360 6 (2)
Lewis 2023	Lewis, J.D., Parlett, L.E., Jonsson Funk, M.L. I in. Incidence, prevalence, and racial and ethnic distribution of inflammatory bowel disease in the United States. Gastroenterology, 165(5), 1197–1205.e2.
Liao 2023	Liao H.T., Montreal classification of inflammatory bowel disease, Radiopaedia 2023, https://radiopaedia.org/articles/montreal-classification-of-inflammatory-bowel-disease-2?lang=us&utm (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Louis 2020	Louis E., Ramos-Gofi J. M., Cuervo J. i in., A qualitative research for defining meaningful attributes for the treatment of inflammatory bowel disease from the patient perspective. The Patient-Patient-Centered Outcomes Research, 13, 317-325.
Lynch 2023	Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2023
MedExpress 2024	Debaty: 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: 25.02.2026 r.)
Medycyna Praktyczna 2024	Medycyna Praktyczna 2024, Nierówny dostęp do Leczenia, https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/wzjg/wzjg-aktualnosci/369407,nierowny-dostep-do-leczenia (data dostępu 25.02.202 r.)
mZdrowie 2023	mZdrowie, Choroby zapalne jelit generują ogromne koszty, 21.11.2023, https://www.mzdrowie.pl/medycyna/choroby-zapalne-jelit-generuja-ogromne-koszty/?utm (data dostępu: 25.02.2026 r.)
mZdrowie 2025	mZdrowie, PTG-E proponuje nowy model opieki nad chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit, 2025, https://www.mzdrowie.pl/medycyna/ptg-e-proponuje-nowy-model-opieki-nad-chorymi-na-nieswoiste-choroby-zapalne-jelit/?utm (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Naegeli 2021	Naegeli A. N., Hunter T., Dong Y. i in., Full, partial, and modified permutations of the Mayo score: characterizing clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis patients. Crohn's & Colitis 2021, 360, 3(1), otab007.

Referencja	Opis bibliograficzny
Neurath 2014	Neurath M.F., Cytokines in inflammatory bowel disease, Nature Reviews Immunology 2014, 14(5): 329-342
Neurath 2019	Neurath M.F., IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer, Cytokine & growth factor reviews 2019, 45, 1-8
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 1 października 2025 r.
Peppercorn 2023	Peppercorn M.A., Kane S.V., Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. July 2023.
Perler 2019	Perler B., Ungaro R., Baird G., i in., Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: Descriptive analysis and associations with time to diagnosis in the IBD Partners cohort, Inflammatory Bowel Diseases. 2019;25(3):525–532
Petryszyn 2018	Petryszyn P. W., Paradowski L., Stool patterns and symptoms of disordered anorectal function in patients with inflammatory bowel diseases, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 27(6), 813-818
Porter 2020	Porter R.J., Kalla R., Ho G.T., Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis, F1000Research 2020, 9(F1000 Faculty Rev): 294.
Program Lekowy B.55.	Załącznik B.55. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.
Ramos 2019	Ramos G.P., Papadakis K.A., Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases, Mayo Clin Proc. 2019, 94(1): 155-165.
Rozporządzenie MZ	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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rudnik 2022	Rudnik A., Cały ten seks w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, Zakład Psychologii Klinicznej i Zdrowia, Instytut Psychologii, Wydział Nauk Społecznych Uniwersytetu Gdańskiego, Akademickie Centrum Wsparcia Psychologicznego UG oraz Szpital MSWiA w Gdańsku, 2022
Rydzewska 2022	Rydzewska G., Szczepanek M., Bartnik W., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Rynek zdrowia 2024	Rynek zdrowia 2024, Nieswoiste choroby zapalne jelit leczymy lepiej, ale jeszcze nieoptymalnie. Ekspertka o nowych terapiach, https://www.rynekzdrowia.pl/Finanse-i-zarzadzanie/Nieswoiste-choroby-zapalne-jelit-leczymy-lepiej-ale-jeszcze-nieoptymalnie-Ekspertka-o-nowych-terapiach%2C257620%2C1.html?utm (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Sagami 2020	Sagami S., Kobayashi T., Aihara K. i in., Transperineal ultrasound predicts endoscopic and histological healing in ulcerative colitis, Aliment Pharmacol Ther 2020, 51: 1373–1383
Sandborn 2021	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, N Engl J Med 2021, 385(14):1280-1291
Sarmini 2019	Sarmini M.T., Asfari M.M., Alomari M. i in., Assessing the Relation Between Irritable Bowel Syndrome and Nonalcoholic Liver Disease. The American Journal of Gastroenterology 2019; 114:p S277-S278
Schreiber 2013	Schreiber S., Panés J., Louis E. i in., National differences in ulcerative colitis experience and management among patients from five European countries and Canada: an online survey, Journal of Crohn's and Colitis, 7(6), 497-509.
Schreiber 2022	Schreiber S., Potts Bleakman A, Dubinsky MC i in., The impact of bowel urgency on the lives of patients with ulcerative colitis in the US and Europe: Communicating Needs and Features of IBD Experiences (CONFIDE) Survey, UEG Journal 2022a;10(S8): 653 [PO296]

Referencja	Opis bibliograficzny
Seyedian 2019	Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D., A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease, Journal of Medicine and Life 2019, 12(2): 113–122.
Singh 2022	Singh N., Bernstein C.N., Environmental risk factors for inflammatory bowel disease, United European Gastroenterology Journal 2022, 10(10): 1047–1053.
Singh 2023	Singh H., Wilson L., Tencer T., Kumar J., Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Dose Escalation and Treatment Switching in Ulcerative Colitis. Clinicoecon Outcomes Res 2023; 15 125-138
SPTG 2020	Łodyga M., Eder P., Dobrowolska A., i in., Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii, dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19, PTG 2020
Szczeklik 2022	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.
Taszarek 2022	Taszarek K., Klimaszewska K., Choroba Leśniowskiego-Crohna – objawy, diagnostyka, leczenie, w: Praca zbiorowa pod redakcją dr n. med. Krystyny Klimaszewskiej, prof. dr hab. n. med. Elżbiety Krajewskiej-Kulak, Współczesne wyzwania w ochronie zdrowia, Tom VI, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku 2022.
Termedia 2024	Termedia, Dzięki nowym lekom biologicznym możemy lepiej zindywidualizować terapie, 2024, https://www.termedia.pl/kurier-medyczny/Dzieki-nowym-lekom-biologicznym-mozemy-lepiej-zindywidualizowac-terapie%2C58215.html?utm_source=facebook&utm_medium=social&utm_campaign=facebook (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Tomczyk 2010	Tomczyk M., Wełnicki M., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Refundacja terapii biologicznej pilnie potrzebna?, Służba zdrowia 2010:64-68
Travis 2023	Travis S., Potts Bleakman A., Dubinsky M. C. i in., The communicating needs and features of IBD experiences (confide) study: US and European patient and health care professional perceptions of the experience and impact of symptoms of moderate-to-severe ulcerative colitis, Inflammatory Bowel Diseases 2023, izad142
Tugues 2015	Tugues S., Burkhard S.H., Ohs I.A. i in., New insights into IL-12-mediated tumor suppression 2015, Cell Death & Differentiation, 22(2): 237-246
Ungaro 2017	Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., i in., Ulcerative colitis, Lancet 2017, 389(10080): 1756-1770.
USK 2025	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, NZJ nie ma granic – codzienność z chorobą, o której wciąż mówimy za mało, 15.05.2025 r., https://usk.wroc.pl/index.php?id=4182&itemid%3D28&option=com_content&view=article&utm_source=facebook&utm_medium=social&utm_campaign=facebook (data dostępu: 25.02.2026 r.)
Ustawa 2011	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.)
Uździcki 2021	Uździcki A.W., Wawrzynowicz-Syczewska M., Characteristic features of ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis, Prz Gastroenterol 2021, 16(3): 184-187.
WSES-AAST 2021	De Simone B., Davies J., Chouillard, E. i in., WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. World J Emerg Surg 2021; 16, 23
Younis 2020	Younis N.K., Zareef R.O., Mahfouz R.A.R., Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota, Molecular Biology Reports 2020, 47(4): 3053–3063.
Zagórowicz 2022	Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P. i in., Epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland 2009-2020: nationwide data, Pol Arch Intern Med. 2022.
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

Referencja	Opis bibliograficzny
Zhao 2021	Zhao M., Gönczi L., Lakatos P.L., Burisch J., The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020, J Crohns Colitis 2021, 15(9):1573-1587.
Zhu 2019	Zhu F., Li C., Gong J. i in., The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis, Digestive and Liver Disease, 51(1), 38-42.
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACG 2025	Rubin D.T., Ananthakrishnan A.N., Siegel C.A., i in., ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2025;120(6):1187-1224. Published 2025 Jun 3.
AGA 2024	Singh S., Loftus E.V., Berkeley N.L. i in., AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis, Gastroenterology 2024, 167(7):1307-1343.
ASCRS 2021	Holubar S.D., Lightner A.L., Poylin V., i in., Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Surgical Management of Ulcerative Colitis. Dis Colon Rectum. 2021, 64(7): 783-804 .
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(Suppl 2):s1-s101. Published 2025 Jun 23
CDA-AMC 2025	CDA-AMC, risankizumab 2025, November 2025 Volume 5 Issue 11, 1-33
ECCO 2022	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T. i in., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, J Crohns Colitis 2022, 16(1): 2-17.
GB-A 2025_Justification	G-BA, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Risankizumab (new therapeutic indication: ulcerative colitis, pretreated) of 20 February 2025
GB-A 2025_Resolution	G-BA, Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Risankizumab (new therapeutic indication: ulcerative colitis, pretreated) of 20 February 2025
HAS 2025	HAS, SKYRIZI 180 mg, 360 mg et 600 mg solution injectable en cartouche et en seringue préremplie (180 mg et 360 mg) et solution à diluer pour perfusion (600 mg), Décembre 2025, 1-40
NICE 2024	NICE, Risankizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, 22.08.2024 r.
PTG 2023	Eder P., Łodyga M., Gawron-Kiszka M., i in. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. Gastroenterology Rev 2023; 18 (1): 1–42.
SMC 2025	SMC, risankizumab solution for injection in cartridge and concentrate for solution for infusion (Skyrizi®), 2025