

Omvo[®] (mirikizumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

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:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 17.04.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 17.04.2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTAD.4131.6.2026.3.KW z dnia 31 marca 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 4 listopada 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego; - Opis wytycznych; - Opis finansowania terapii w Polsce; - Opis komparatorów; - Opis rekomendacji finansowych.
[Redacted]	- Opis wyboru komparatorów; - Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej; - Wyszukiwanie i opis wytycznych; - Wyszukiwanie rekomendacji finansowych.
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego; - Wyszukiwanie i opis wytycznych; - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; - Opis wyboru komparatorów; - Opis interwencji; - Opis komparatorów; - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego; - Wyszukiwanie i opis wytycznych; - Opis finansowania terapii w Polsce; - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Skale oceny aktywności ChLC	23
3.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	26
3.6.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	26
3.6.2. Rokowanie i powikłania	27
3.6.3. Monitorowanie postępów leczenia	27
3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	29
3.8. Aktualne postępowanie medyczne	30
3.8.1. Wytoczne kliniczne	30
3.8.2. Finansowanie terapii w Polsce	53
3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	55
3.8.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	58

4. Interwencja – mirikizumab	64
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mirikizumabu	67
5. Komparatory	72
5.1. Wybór komparatora.....	72
5.2. Charakterystyka komparatorów.....	75
6. Efekty zdrowotne.....	85
7. Rodzaj i jakość dowodów	87
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	88
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	91
8. Spis tabel	92
9. Spis rysunków	93
10. Bibliografia.....	94

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	6-merkaptopuryna
ACG	ang. American College of Gastroenterology – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii
ADA	adalimumab
AGA	ang. American Gastroenterological Association – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANCA	ang. anti-neutrophil cytoplasm antibodies – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCA	ang. anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies – przeciwciała przeciwko Saccharomyces cerevisiae
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSG	ang. British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii
AZA	azatiopryna
CD	ang. cluster of differentiation – antygen różnicowania komórkowego
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CDAI	ang. Crohn's Disease Activity Index – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CDEIS	ang. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity – endoskopowa skala oceny zaawansowania ChLC
CER	certolizumab
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	ang. cytomegalovirus – cytomegalowirus
CRP	ang. C Reactive Protein – białko C-reaktywne
ECCO	ang. European Crohn's and Colitis Organisation – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
FNC	ang. French National Consensus – Francuski Konsensus Narodowy
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
GKS	glikokortykosteroidy
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HB	ang. Harvey-Bradshaw Index – wskaźnik Harvey'a-Bradshawa
HRQoL	ang. health related quality of life – jakość życia związana ze zdrowiem

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. health technology assessment – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. intravenous – dożylnie
ICD-10	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Ig	immunoglobulina
IL	interleukina
INF	infliksymab
JAK	ang. Janus activated kinases – inhibitory kinaz janusowych
MACE	ang. major adverse cardiovascular events – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe
MAdCAM-1	ang. mucosal addressin cell adhesion molecule-1 – cząsteczka adhezyjna błon śluzowych-1
mc.	masa ciała
MIRI	mirikizumab
MMP	ang. metalloproteinase – metaloproteinaza
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	natalizumab
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NCPE	ang. National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland – narodowe centrum farmakoeconomii w Irlandii)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. natural killer – „naturalni zabójcy” (komórki)
ODP	odpłatność
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCDAI	ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index – wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci
PCR	ang. polymerase chain reaction – reakcja łańcuchowa polimerazy
PGA	ang. Physician's Global Assessment – ocena kliniczna dokonana przez lekarza
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka
PRO	ang. patient-reported outcomes – dane raportowane przez chorych
RYZ	ryzankizumab
s.c.	ang. subcutaneous – podskórnice
SES-CD	ang. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – prosta skala oceny endoskopowej w ChLC
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
Tc	ang. cytotoxic T cells – limfocyty T cytotoksyczne
Th	ang. T helper cells – limfocyty T pomocnicze
TK	tomografia komputerowa

Skrót	Rozwinięcie
TNF-alfa	ang. tumor necrosis factor alpha – czynnik martwicy nowotworu alfa
TREG	ang. regulatory T cell – limfocyty T regulatorowe
UNRS	ang. Urgency Numeric Rating Scale – numeryczna skala oceny pilności wypróżnień
UPA	upadacytynib
USG	ultrasonografia
UST	ustekinumab
VCAM-1	ang. vascular cell adhesion molecule-1 – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń
VTE	ang. venous thromboembolism – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
WED	wedolizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZIN	hol. Zorginstituut Nederland – holenderska agencja oceny technologii medycznych
ZOMZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego 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

Populację docelową dla mirikizumabu (MIRI) określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Omvo[®] jako dorośli chorzy z Chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Omvo[®] (mirikizumab) w ramach Programu Lekowego B.32.

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami Programu Lekowego B.32.

INTERWENCJA

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

Dawkowanie i sposób podania:

Dawka indukująca: 900 mg infuzji dożylniej w trwającej co najmniej 90 minut w tyg. 0., 4. i 8. (900 mg to 3 fiołki po 300 mg każda).

Dawka podtrzymująca: 300 mg podskórnie co 4 tyg. po zakończeniu dawkowania indukcyjnego (300 mg to jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony dawką 100 mg MIRI i jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony dawką 200 mg).

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Choroba Leśniowskiego-Crohna znacząco obniża jakość życia. Chorzy zgłaszają zredukowaną kondycję fizyczną, emocjonalną oraz społeczną w porównaniu z populacją ogólną. Pogorszenie jakości życia jest bardziej widoczne w aktywnych fazach choroby i poprawia się w czasie remisji. Jakość życia porównywalna z populacją ogólną jest praktycznie nieosiągalna przez chorych z ChLC, nawet w fazie remisji.

W Polsce w ramach programu lekowego B.32 Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50) finansowane są: infliksymab, adalimumab, ustekinumab, upadacytynib oraz wedolizumab. W ostatnim czasie zarejestrowano również ryzankizumab i guselkumab, które nie są objęte refundacją w Polsce. Eksperci kliniczni wskazują, że w Polsce dostęp do nowych terapii ChLC jest wciąż gorszy niż w krajach Europy Zachodniej i jako istotny problem wskazują zbyt długi czas pomiędzy rejestracją leku a możliwością jego zastosowania w praktyce klinicznej. Wysoki wskaźnik niepowodzenia leczenia ostatecznie prowadzi u chorych na ChLC do dalszego postępu choroby i licznych powikłań. U chorych na ChLC obserwuje się utratę odpowiedzi na leczenie, która prowadzi do eskalowania dawkowania. Skutkiem jest dodatkowe obciążenie ekonomiczne systemu opieki zdrowotnej. Warto także podkreślić, iż opcje terapeutyczne bezpieczne do stosowania przez kobiety planujące ciążę, ciężarne oraz karmiące są ograniczone. Dlatego też konieczne jest ciągłe zwiększanie dostępności do kolejnych terapii ChLC, w tym nowych terapii biologicznych o zróżnicowanych mechanizmach działania.

Mirikizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych z ChLC, którą jest konieczność wprowadzania nowych, alternatywnych opcji terapeutycznych. Dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych terapii lekarze uzyskują możliwość zastosowania u chorego terapii dopasowanej do jego charakterystyki klinicznej i lepiej odpowiadającej na jego potrzeby. Co istotne, terapia mirikizumabem charakteryzuje się innowacyjnym mechanizmem działania, a eksperci kliniczni podkreślają, iż mirikizumab stanowi ważną opcję terapeutyczną dla chorych z ChLC. Wskutek zwiększenia dostępności terapii MIRI chorzy na ChLC, zyskają alternatywną, wysoce skuteczną opcję terapeutyczną, która charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania. Dodatkową korzyścią z osiągnięcia kompleksowej kontroli nad chorobą będzie umożliwienie znaczącej poprawy jakości życia chorych.

KOMPARATOR

Uwzględniając powyższe informacje stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla MIRI we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są wszystkie opcje terapeutyczne finansowane w ramach Programu Lekowego B.32, przy czym:

- komparatory główne stanowią:
 - upadacytinib;
 - ustekinumab;
 - wedolizumab;
- komparatory dodatkowe obejmują:
 - infliksymab¹;
 - adalimumab.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji to:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- odpowiedź endoskopowa;
- remisja endoskopowa;
- jakość życia;
- biomarkery stanu zapalnego;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie;
- publikacje pełnotekstowe;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ Najnowsze dostępne wytyczne kliniczne wskazują, że podskórne podawanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym jest traktowane jako opcja terapeutyczna równoważna klasycznemu schematowi podtrzymującemu z zastosowaniem dożylniej drogi podania [ACG 2025, BSG 2025].

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Omvo[®] (MIRI, mirikizumab) stosowanego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

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

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Omvo[®] (mirikizumab) w ramach *Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD²-10: K50)*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Omvo[®].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Choroba Leśniowskiego-Crohna należy do grupy zapalnych chorób przewodu pokarmowego. Zaliczana jest również do nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się pełnościennym zapaleniem przewodu pokarmowego. Zapalenie może być zlokalizowane w dowolnym odcinku przewodu pokarmowego – od jamy ustnej po odbyt. W ChLC występują odcinkowe zmiany zapalne przedzielone fragmentami zdrowej tkanki. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, co może prowadzić do powikłań, tj. zwężenia jelit, przetok i ropni. Końcowy odcinek jelita krętego jest najczęstszą lokalizacją zmian zapalnych. W dalszej kolejności zmiany obejmują jelito cienkie i grube oraz samo jelito grube [PTG 2021, Medycyna Praktyczna 2024]. Choroba Leśniowskiego-Crohna może mieć także postać ograniczoną, w której zmiany chorobowe zlokalizowane są na odcinku nie

² Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

przekraczającym 30 cm. Najczęściej zmiany choroby ograniczonej znajdują się w okolicy krętniczo-kątniczej [PTG 2021].

Choroba ma charakter przewlekły, z naprzemiennymi okresami zaostrzeń i remisji, jednak często objawy utrzymują się stale i mogą powodować znaczną niepełnosprawność chorych [PTG 2021, Medycyna Praktyczna 2024]. Oprócz zmian w przewodzie pokarmowym, u 20-30% chorych mogą występować także objawy pozajelitowe, tj. zmiany skórne i stawowe [PTG 2021].

W przypadku choroby aktywnej wyróżniamy postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. W celu oceny nasilenia aktywnej postaci ChLC wykorzystuje się skalę CDAI (klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna). Wskaźnik CDAI wynoszący >150 punktów oznacza chorobę aktywną. Wynik zawierający się w zakresie od 150 do 219 punktów wskazuje na chorobę o łagodnym stopniu nasilenia, wynik od 220 do 450 punktów – chorobę o umiarkowanym stopniu nasilenia, natomiast wynik >450 punktów – chorobę o ciężkim stopniu nasilenia. W remisji klinicznej chory może doświadczać lekkich objawów choroby. Wskaźnik CDAI u takich chorych wynosi <150 punktów [PTG 2021].

W 1998 r. wprowadzono klasyfikację wiedeńską, która była pierwszą próbą sklasyfikowania różnych fenotypów klinicznych ChLC. Następnie klasyfikacja wiedeńska została zastąpiona klasyfikacją montrealską [Satsangi 2006]. Obie klasyfikacje opisują lokalizację zmian, wiek chorego w momencie rozpoznania oraz charakter przebiegu choroby. Klasyfikacje wiedeńska oraz montrealska umożliwiają ocenę zaawansowania choroby oraz zaplanowanie odpowiedniego leczenia [Satsangi 2006, PTG 2021]. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy zakres obu klasyfikacji.

Tabela 1.
Klasyfikacja wiedeńska oraz montrealska w chorobie Leśniowskiego-Crohna

Kategoria	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealska
Wiek w czasie rozpoznania	A ₁ : wiek <40 r.ż.	A ₁ : < 17 r.ż.
	A ₂ : wiek >40 r.ż.	A ₂ : 17-40 r.ż.
	n/d	A ₃ : >40 r.ż.
Lokalizacja	L ₁ : jelito kręte	L ₁ : jelito kręte
	L ₂ : okrężnica	L ₂ : okrężnica
	L ₃ : jelito kręte i okrężnica	L ₃ : jelito kręte i okrężnica
	L ₄ : górny odcinek przewodu pokarmowego	L ₄ : wyizolowana choroba górnego odcinka pokarmowego*
Manifestacja	B ₁ : bez zwężeń i przetok	B ₁ : bez zwężeń i przetok
	B ₂ : postać zwężająca	B ₂ : postać zwężająca
	B ₃ : postać przetokowa	B ₃ : postać przetokowa
	n/d	p: zmiany okołodbytnicze

*w klasyfikacji montrealskiej L₄ może istnieć ze zmianami L₁, L₂, L₃, gdy występuje współistniejąca choroba górnego odcinka przewodu pokarmowego

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2021, Satsangi 2006

Warto także zaznaczyć, że u wielu chorych na ChLC terapię 1. linii (w tym terapię steroidową) po pewnym czasie przestają być skuteczne. Nieskuteczność terapii steroidowych określa się jako steroidooporność lub steroidozależność. Steroidooporność występuje w czasie zaostrzenia choroby i polega na braku możliwości uzyskania remisji pomimo stosowania najwyższej dawki glikokortykosteroidów (GKS) przez 4 tygodnie lub gdy uzyskuje się jedynie poprawę kliniczną bez remisji choroby. Natomiast steroidozależność to brak możliwości zmniejszenia dawki steroidów (prednizon <10mg lub budezonid <3mg) w czasie 3 miesięcy leczenia lub zaostrzenie obserwowane w czasie 3 miesięcy od odstawienia GKS [PTG 2021].

Ze względu na brak skuteczności leczenia ChLC możemy wyróżnić:

- pierwotny brak skuteczności leczenia, czyli brak poprawy klinicznej po zakończeniu leczenia indukcyjnego;
- wtórną utratę skuteczności klinicznej, czyli ponowne wystąpienie zaostrzenia w czasie leczenia podtrzymującego, u chorych, którzy wcześniej osiągnęli remisję kliniczną [PTG 2021].

3.3. Etiologia i patogeneza

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest złożoną chorobą o niejednorodnym przebiegu [Gocel 2023]. Dokładna etiologia ChLC nie jest znana [PTG 2021, Medycyna Praktyczna 2024,

MayoClinic 2024]. Początkowo za możliwe przyczyny choroby uznawano dietę i stres. Obecnie wiadomo jednak, choć czynniki te mogą nasilać objawy, nie są bezpośrednią przyczyną schorzenia [MayoClinic 2024].

Za możliwe przyczyny choroby uznaje się:

- czynniki genetyczne – ChLC może występować rodzinie. Badania wykazały, że osoby mające chorego na ChLC rodzica lub rodzeństwo mogą być bardziej narażone na rozwój tej choroby. Dokładna zależność pomiędzy czynnikami genetycznymi a ChLC nie jest jednak do końca znana;
- czynniki immunologiczne – nieprawidłowa reakcja immunologiczna zachodzi, kiedy układ odpornościowy atakuje bakterie naturalnie żyjące w jelitach. Ta odpowiedź powoduje stan zapalny w przewodzie pokarmowym, co prowadzi do powstania ChLC;
- czynniki środowiskowe – eksperci uważają, że miejsce i warunki życia oraz czynniki zewnętrzne mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju ChLC;
- czynniki mikrobiologiczne – wykazano różnicę w mikrobiomie u chorych na ChLC w porównaniu z osobami zdrowymi. Związek między rodzajem mikrobiomu a rozwojem choroby wciąż jest badany [NIDDK 2024, Gocek 2023].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można wnioskować, że niektóre osoby mają predyspozycje genetyczne do rozwoju ChLC, prowadzące do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. W tym procesie układ odpornościowy chroni przewód pokarmowy, atakując antygeny drobnoustrojów. Pomimo że ChLC jest chorobą związaną z układem odpornościowym, nie wydaje się być chorobą autoimmunologiczną (tzn. układ odpornościowy nie jest aktywowany przez organizm). Podstawowy problem immunologiczny nie jest znany [Gocel 2023].

Badania genomu zidentyfikowały ponad 200 genów związanych z NChZJ oraz ponad 71 *loci* związanych z podatnością na zachorowanie na ChLC [Ranasinghe 2024]. Mutacje *NOD2* są najczęściej występującymi mutacjami genetycznymi wśród chorych na ChLC. Do innych, przykładowych czynników genetycznych związanych z podatnością występowania ChLC należą mutacje genów:

- *ATG-16L1* – koduje białko kluczowe w utrzymywaniu homeostazy jelitowej;
- *IL-10* – koduje cytokinę, będącą kluczowym w kontekście utrzymania homeostazy jelitowej mediatorem przeciwzapalnym, która ogranicza nadmierną odpowiedź immunologiczną;

-
- *TLR* – koduje białko istotne w procesie odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza w rozpoznawaniu patogenów przez macierz zewnątrzkomórkową;
 - *FUT2* – koduje enzym odpowiedzialny za status sekrecyjny grupy krwi oraz funkcje ochronne błony śluzowej, co może wpływać na skład mikrobioty jelitowej [Gocel 2023].
-

Patogeneza

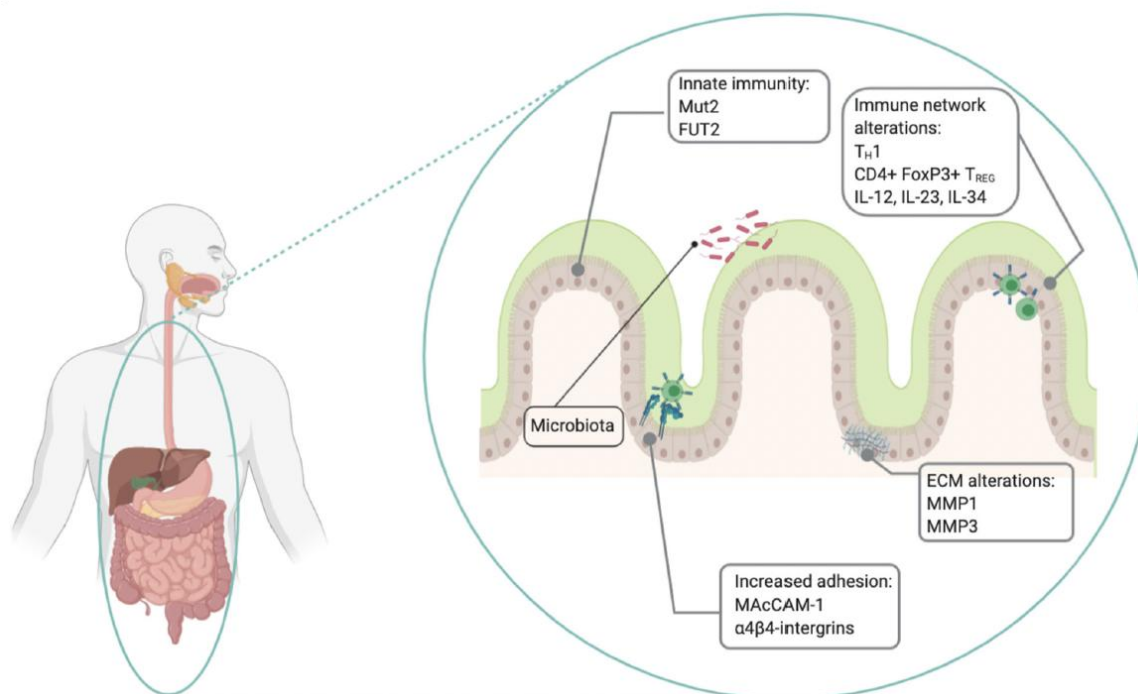
Patogeneza ChLC opiera się na procesie zapalnym tkanek, wywołowanym niepostrzeżoną odpowiedzią immunologiczną przeciwko luminalnym antygenom bakteryjnym [Petagna 2020].

Nadmierna odpowiedź immunologiczna wynika z wrodzonych i nabytych mechanizmów obejmujących działanie makrofagów jelitowych, neutrofilów i limfocytów T pomocniczych (Th), które promują mediatory prozapalne, tj. czynniki martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa) [Ranasinghe 2024]. Odporność wrodzona jest zaangażowana w mechanizmy związane z defektami bariery śluzowej (geny *Mut2* i *FUT2*), podczas gdy odporność nabyta opiera się na odpowiedzi limfocytów Th1 i komórkach TREG (limfocyty T regulatorowe), które działają za pośrednictwem cytokin, tj. TNF-alfa, IL-12, IL-34 i IL-23 [Petagna 2020]. Limfocyty Th1 i Th17 są kluczowymi mediatorami w kaskadzie zapalnej choroby Leśniowskiego-Crohna. Wykazano, że zmiany w ChLC w jelicie grubym prowadzą do podwyższonego poziomu cytokin, tj. interferonu- γ i IL 2, 12 i 18 [Ranasinghe 2024].

Zwiększona migracja do miejsc zapalenia jest również determinowana przez przekształcenie macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez działanie metaloproteinaz (MMP-1 i MMP-3) oraz nadmierną ekspresję cząsteczek adhezyjnych, tj. MAdCAM-1³ i integryny $\alpha 4\beta 4$ [Petagna 2020].

³ W publikacji *Petagna 2020* podano MAdCAM-1, co jest najprawdopodobniej błędem autorów publikacji.

Rysunek 1. Patogeneza ChLC o podłożu immunologicznym



Źródło: Petagna 2020

Komórki odpornościowe, takie jak komórki T CD4, komórki T CD8, komórki B, monocyty CD14 oraz komórki NK biorą udział w odpowiedzi immunologicznej i infiltrują jelita chorych na ChLC. Częściowo podatność na chorobę Leśniowskiego-Crohna, zależna od układu odpornościowego, wynika z wrodzonych mechanizmów obrony przed zakażeniami, a wydzielanie śluzu jelitowego jest jednym z nich [Petagna 2020].

Ponadto, z chorobą skorelowano cząsteczki, które pośredniczą w adhezji bakterii. Tak jest w przypadku *FUT2*, który koduje enzym fukozylotransferazę, odpowiedzialną za wydzielanie rozpuszczalnych form antygenów ABO. Chorzy posiadający warianty *FUT2* zmniejszające wydzielanie antygenów mają zmienioną interakcję z bakteriami i są bardziej podatni na rozwój ChLC. W patogenezie ważna jest również interakcja tych komórek z integrzynami, cząsteczkami adhezyjnymi i wieloma chemokinami, odpowiedzialnymi za produkcję podwyższonych poziomów cytokin zapalnych, stanowiących cel dla komórek odpornościowych i nieodpornościowych oraz za promowanie zapalenia błony śluzowej. W związku z powyższym, spośród wielu cząsteczek adhezyjnych, wydaje się, że kluczową rolę odgrywa leukocytny MAdCAM-1, receptor dla integryny $\alpha 4 \beta 4$ [Petagna 2020].

Oprócz adhezji leukocytów zbadano rolę macierzy zewnątrzkomórkowej w ich aktywacji. Wykazano, że białka CD44 i CD26 odgrywają rolę, podobnie jak MMP, przy czym MMP-1 i MMP-3 są liczne w tkance ziarninowej w pobliżu miejsc zapalenia, a zatem są odpowiedzialne za aktywację leukocytów. W błonie śluzowej chorych na ChLC niezmiennie występuje deregulacja różnych elementów układu odpornościowego. Najbardziej wyraźną zmianą jest nadaktywność limfocytów T z nadmierną produkcją cytokin, spośród których IL-12 i interferon gamma promują fenotyp limfocytarny Th1 [Petagna 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Obecnie nie istnieją jednoznaczne kryteria rozpoznawania ChLC oraz nie zidentyfikowano objawu ani zespołu objawów patognomonicznych, charakterystycznych dla tej choroby. Rozpoznanie ChLC powinno opierać się na łącznej ocenie objawów klinicznych oraz wyników badań endoskopowych, radiologicznych i patomorfologicznych [PTG 2021].

U chorych na ChLC stwierdza się odcinkowe, pełnościenne, ziarniniakowe zapalenie jelita, jednak jedynie u 30% chorych możliwe jest potwierdzenie takich zmian histopatologicznie. Wyzwaniem w postawieniu rozpoznania są chorzy ze zmianami ograniczonymi tylko do jelita grubego. U 3% chorych z pierwotnym rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) konieczna jest zmiana rozpoznania na ChLC [PTG 2021].

U chorych na ChLC najczęściej występujące objawy to biegunka, bóle brzucha, redukcja masy ciała (mc.), a także objawy pozajelitowe: zmiany stawowe w postaci zapalenia stawów obwodowych i osiowych oraz skórne, tj. piodermia zgorzelinowa, rumień guzowaty. Niestety bardzo często dopiero pojawienie się powikłań ChLC pozwala na potwierdzenie rozpoznania [PTG 2021].

Badania endoskopowe

W celu rozpoznania ChLC wykonuje się m.in. badanie endoskopowe. Umożliwia ono ocenę aktywności choroby oraz pobranie wycinków do badania histopatologicznego. Co istotne, prawidłowy wynik badania endoskopowego nie wyklucza ChLC [PTG 2021].

Podstawowym badaniem endoskopowym jest kolonoskopia, w której oceniany jest końcowy odcinek jelita krętego oraz pobierane są wycinki. Stwierdzenie zmian w postaci brukowania błony śluzowej, zmian odcinkowych, zlokalizowanych w jelicie krętym oraz okołodbytniczych mają dużą wartość diagnostyczną. Głębokie owrzodzenia lub rozległe występowanie nadżerek

i płytkie owrzodzenia stanowią kryterium oceny nasilenia ChLC. W celu oceny aktywności choroby w obrazie endoskopowym stosuje się dwie skale: CDEIS (endoskopowa skala oceny zaawansowania ChLC) oraz SES-CD (prosta skala oceny endoskopowej w ChLC). Typowy obraz endoskopowy jest wystarczający w celu postawienia rozpoznania ChLC. Pełna kolonoskopia nie jest wykonywana w czasie fazy aktywnej choroby ze względu na duże ryzyko perforacji [PTG 2021].

Innym badaniem endoskopowym wykonywanym w celu rozpoznania ChLC jest gastroscopia. Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego występują stosunkowo rzadko, jednak obecność lub ich brak mają istotne znaczenie przy wyborze opcji terapeutycznej [PTG 2021].

U niektórych chorych, typowe badania endoskopowe nie są w stanie wykryć zmian chorobowych w jelicie cienkim, które występują u 20-30% chorych. W celu rozpoznania ChLC jelita cienkiego wykonuje się badania obrazowe, tj. tomografię komputerową (TK) lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Następnie u chorych, u których występują typowe objawy kliniczne oraz obraz radiologiczny charakterystyczny dla ChLC wykonuje się badanie kapsułką endoskopową lub enteroskopię. Wskazaniem do przeprowadzenia takiego badania jest również występowanie objawów klinicznych równocześnie z niejednoznacznymi objawami radiologicznymi. Enteroskopia jest mniej popularną metodą niż badanie kapsułką endoskopową, jednak to enteroskopia pozwala na pobranie wycinka do badania histopatologicznego, które może okazać się znaczące w postawieniu rozpoznania ChLC [PTG 2021].

Badania obrazowe

W celu zbadania odcinka jelita cienkiego niedostępnego dla typowego badania endoskopowego wykonuje się enterografię lub enterokлизę TK i MRI. Metody te umożliwiają uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych ścian jelita, jednakże nie są przydatne przy zapaleniu o niewielkim nasileniu [PTG 2021].

Badania obrazowe pozwalają również na ocenę powikłań ChLC, tj. ropni, przetok i zwężeń. Szczególnie polecane jest badanie obrazowe MRI, które nie opiera się o potencjalnie szkodliwe dla chorego działanie promieniowania rentgenowskiego oraz pozwala lepsze różnicowanie zmian zapalnych i włóknistych [PTG 2021].

Badaniem nieinwazyjnym wykorzystywanym do obrazowania zmian w organizmie chorego jest badanie ultrasonograficzne (USG). Badanie to pozwala zarówno na postawienie rozpoznania, jak i zlokalizowania powikłań choroby. Jednakże jakość wykonanego badania w dużej mierze

zależy od umiejętności i doświadczenia lekarza wykonującego badanie. W przypadku wątpliwości należy potwierdzić wynik badaniem TK lub MRI [PTG 2021].

W celu oceny zmian okołoodbytniczych stosowane jest badanie MRI, USG, badanie *per rectum* oraz fistulografia. Rezonans magnetyczny oraz USG są stosowane do oceny przetok i ropni. Fistulografia może być stosowana, jednak jest zapewnia mniej informacji względem MRI czy USG. Badanie *per rectum* jest wykonywane w znieczuleniu anestetycznym tylko przez doświadczonego lekarza i najczęściej przed zabiegiem chirurgicznym. Badanie to pozwala z dużą dokładnością na prześledzenie przebiegu przetoki oraz stwierdzenie ropni [PTG 2021].

Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonywane są w celu postawienia rozpoznania ChLC oraz monitorowania przebiegu choroby. Jednym z badań umożliwiających istotnych w rozpoznaniu ChLC jest oznaczenie przeciwciał przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) i przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ANCA). Markery te mają szczególne znaczenie w rozpoznaniu różnicowym poszczególnych postaci NChZJ, gdzie konfiguracja ASCA+ ANCA- wskazuje na występowanie ChLC [PTG 2021, Medycyna Praktyczna 2024].

W celu oceny aktywności choroby zapalnej najczęściej stosuje się badanie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, rzadziej badanie odczynu Bernackiego lub badanie kalprotektyny. Wskaźnik CRP jest wysoki w czasie aktywnej choroby, natomiast w czasie remisji jest w normie⁴. Należy jednak pamiętać, że prawidłowy wynik CRP nie wyklucza aktywnej postaci choroby, co sprawia, że wskaźnik ten nie jest wystarczającym markerem zapalnym w ChLC. Stężenie kalprotektyny wykazuje swoistość dla zmian zapalnych w jelicie, szczególnie, jeśli zmiany te występują w jelicie grubym [PTG 2021, Medycyna Praktyczna 2024].

Do podstawowych badań laboratoryjnych należą m.in. morfologia krwi obwodowej, badania w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C, ludzkim wirusem niedoboru odporności i gruźlicy. Typowym obrazem dla ChLC w morfologii krwi jest niedokrwistość, leukocytoza oraz nadpłytkowość. W związku z dużym ryzykiem występowania zakażeń oportunistycznych oraz dużym prawdopodobieństwem leczenia chorego lekami

⁴ Wartość CRP wynosząca <0,3 mg/dl jest uznawana za normę, obserwowaną u większości zdrowych dorosłych [Singh 2025]

immunosupresyjnymi powinno się wykonywać badania w kierunku zakażeń [PTG 2021, Medycyna Praktyczna 2024]. Dodatkowo w przebiegu ChLC występuje hipokaliemia oraz zmniejszone stężenie białek [Medycyna Praktyczna 2024].

Różnicowanie rozpoznania

Z powodu niespecyficznych objawów ChLC konieczne jest przeprowadzenia rozpoznania różnicowego. Należy wykluczyć występowanie choroby trzewnej, która ma podobny obraz kliniczny co ChLC. Warto również pamiętać, że choroba trzewna może współistnieć z ChLC, a ta nieleczona może prowadzić do cięższego przebiegu ChLC oraz braku odpowiedzi na zastosowane leczenie. Dodatkowo w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić zakażenia przewodu pokarmowego, w tym zakażenie *Yersinia enterocolitica*, zakażenie cytomegalowirusem (CMV), gruźlicę przewodu pokarmowego lub ostre zapalenie wyrostka robaczkowego [PTG 2021]. W poniższej tabeli przedstawiono badania przeprowadzane w celu postawienia rozpoznania różnicowego dla chorób o obrazie klinicznym zbliżonym do ChLC.

Tabela 2.
Choroby o podobnym obrazie klinicznym z ChLC konieczne do różnicowania w trakcie stawiania rozpoznania ChLC

Choroba różnicowana z ChLC	Wykonywane badania
Choroba trzewna	• Badania serologiczne (przeciwciała przeciwko <i>endomysium</i>, transglutaminazie tkankowej); • badanie histopatologiczne wycinków z części zaopuszkowej dwunastnicy (oceniana w skali Masha).
Zakażenie przewodu pokarmowego	• Posiew kału przeciwko tlenowcom, beztlenowcom, grzybom; • rozpoznanie w kierunku możliwości zakażenia toksynotwórczym szczepem <i>Clostridioides difficile</i> oraz <i>Campylobacter jejuni</i>.
Zakażenie <i>Yersinia enterocolitica</i>	Badania serologiczne (przeciwciała w klasie IgM i IgG).
Zakażenie CMV	• Badania serologiczne; • badania molekularne (badania metodą PCR) w kierunku materiału genetycznego wirusa; • ocena obecności antygenu CMV w tkankach jelita grubego metodami immunohistochemicznymi.
Gruźlica przewodu pokarmowego	Identyfikacja materiału genetycznego prątków w biopsji.
Ostre zapalenie wyrostka robaczkowego	Ze względu na bardzo zbliżony obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych różnicowanie bywa niemożliwe.

Skróty: Ig – immunoglobulina; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2021

Z powodu bardzo podobnego obrazu klinicznego dla ChLC oraz WZJG a także brak ścisłych kryteriów rozpoznawania ChLC u części chorych rozpoznaje się nieokreślone zapalenie jelita grubego [Medycyna Praktyczna 2024].

3.5. Skale oceny aktywności ChLC

Do najczęściej stosowanych skal pozwalających na ocenę aktywności klinicznej ChLC zaliczamy:

- skalę CDAI;
- wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB);
- skalę oceny klinicznej dokonywanej przez lekarza (PGA)
- skalę SES-CD.

Spośród powyższych często stosowana jest skala CDAI [Baumgart 2007, PTG 2021], jednak obecnie jest ona kwestionowana. Jest to związane z potencjalnym ograniczeniem powtarzalności pomiarów oraz zmiennością wyników między oceniającymi, nawet jeśli są ekspertami klinicznymi. Może jednak być stosowana jako drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2018] i jest uwzględniona w ocenie zaawansowania ChLC przy kwalifikacji do leczenia oraz przy monitorowaniu skuteczności leczenia w ramach programu lekowego B.32 [Obwieszczenie MZ].

Skala CDAI ocenia aktywność ChLC na podstawie wielu elementów. Mnogość zmiennych utrudnia stosowanie jej w codziennych warunkach klinicznych. W związku z tym w ocenie choroby wykorzystywana jest zwalidowana skala CDAI. Całkowita liczba obliczana na podstawie tygodniowej obserwacji objawów występujących u chorego w skali CDAI to 600 [PTG 2021].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo skalę CDAI.

Tabela 3.
Ocena aktywności ChLC w oparciu o skalę CDAI

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

Masa ciała (% poniżej masy należnej)	× 1
--------------------------------------	-----

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2021

Wskaźnik aktywności Harvey’a-Bradshawa służy do oceny nasilenia ChLC i opiera się na parametrach klinicznych. Obie skale, CDAI i HB, są do siebie podobne, jednakże HB jest łatwiejsza do obliczenia [Harvey 1980, PTG 2021, Rosenbach 2010]. W skali HB maksymalna liczba punktów, jaką chory może otrzymać to 16 [Harvey 1980, PTG 2021].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo skalę HB.

Tabela 4.
Ocena aktywności ChLC w oparciu o skalę HB

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Harvey 1980, PTG 2021

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację aktywności ChLC według skali CDAI oraz wskaźnika HB.

Tabela 5.
Klasyfikacja aktywności ChLC na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB

Skala	Remisja	Choroba aktywna		
		Postać łagodna	Postać umiarkowana	Postać ciężka
CDAI [punkty]	<150	150-219	220-450	>450
HB [punkty]	<5	5-7	8-16	>6

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTG 2021

Skala SES-CD służy do endoskopowej oceny ChLC. Opiera się na czterech zmiennych ocenianych dla 5 segmentów jelita krętego i okrężnicy (jelito kręte, okrężnica prawa, poprzeczna i lewa oraz odbytnica). Każda z tych domen jest oceniana w skali od 0 do 3 punktów [Ferrante 2024]. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis skali SES-CD.

Tabela 6.
Punktacja w ocenie zmian endoskopowych w skali SES-CD

Zmienna	Ocena
Obecność i wielkość owrzodzeń	0 punktów – nieobecne 1 punkt – 0,1 cm do 0,5 cm średnicy 2 punkty – 0,5 cm do 2 cm średnicy 3 punkty – powyżej 2 cm średnicy
Zakres powierzchni owrzodzonej	0 punktów – nieobecne 1 punkt – <10% powierzchni 2 punkty – 10% do 30% powierzchni 3 punkty – >30% powierzchni
Zakres powierzchni zmienionej chorobowo	0 punktów – nieobecne 1 punkt – <50% powierzchni 2 punkty – 50% do 75% powierzchni 3 punkty – >75% powierzchni
Obecność i typ zwężeń	0 punktów – nieobecne 1 punkt – możliwe do przejścia 2 punkty – wielokrotne, możliwe do przejścia 3 punkty – nie możliwe do przejścia

Źródło: opracowanie własne na podstawie VIVID-1 (Ferrante 2024)

W ocenie choroby Leśniowskiego-Crohna coraz większe znaczenie przypisuje się danym raportowanym przez chorych (PROs). PROs dostarczają cennych informacji na temat subiektywnych doświadczeń chorego, takich jak nasilenie objawów, wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie, zdrowie psychiczne i jakość życia. Uzupełniają one dane uzyskiwane z badań klinicznych i laboratoryjnych, oferując pełniejszy obraz stanu zdrowia chorego [Nag 2022].

3.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.6.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Choroba Leśniowskiego-Crohna nie charakteryzuje się specyficznymi dla tej choroby objawami ani zespołem objawów [PTG 2021]. Do najczęściej występujących objawów należą osłabienie, gorączka i redukcja masy ciała, jednak objawy te są charakterystyczne również dla wielu innych schorzeń. Dodatkowo w przebiegu ChLC mogą występować biegunka, bóle i skurcze brzucha, krew w stolcu, afty w jamie ustnej, ból i wydzielina w pobliżu odbytu lub wokół niego czy przetoki w skórze [Medycyna Praktyczna 2024, MayoClinic 2024, NHS 2021].

Objawy miejscowe zależą od lokalizacji, rozległości oraz stopnia zaawansowania choroby w przewodzie pokarmowym [Medycyna Praktyczna 2024]. W poniższej tabeli przedstawiono lokalizację zmian wraz z towarzyszącym jej obrazem klinicznym.

Tabela 7.
Obraz kliniczny u chorych na ChLC w zależności od lokalizacji zmian

Lokalizacja zmian	Obraz kliniczny
Końcowy odcinek jelita krętego (klasyczna postać)	Najczęściej na początku choroby brak wyraźnych objawów (ostry początek występuje bardzo rzadko). Pierwszym objawem jest niedokrwistość lub gorączka. U większości chorych dominują ból brzucha, który nasila się po posiłkach (zazwyczaj prawa dolna część brzucha) i biegunka. Do rzadkich objawów zaliczane są stolce z domieszką krwi lub smoliste stolce. Kiedy choroba zajmuje rozległą część jelita cienkiego może prowadzić do zespołu upośledzenia wchłaniania, objawiającego się przede wszystkim biegunką tłuszczową (o połyskliwej powierzchni, trudnej do spłukania w toalecie), niedokrwistością, hipoproteinemią, niedoborem witamin (przede wszystkim B ₁₂) i zaburzeniami elektrolitowymi. Z upływem czasu u chorych występuje niedożywienie oraz wyniszczenie a także obrzęki.
Jelito grube	Najczęściej pierwszym objawem choroby jest biegunka. Dodatkowo często występuje ból brzucha, zwłaszcza przy zajęciu kątnicy i jelita krętego. Do rzadkich objawów zalicza się krew w stolcu.
Jama ustna	Do objawów należą ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe.
Przełyk	Do objawów należą dysfagia, czyli problemy z przełykaniem oraz odynofagia, czyli ból podczas przełykania.
Żołądek i dwunastnica	Do objawów należą ból brzucha i wymioty.
Okolica odbytu	Do pierwszych objawów mogą zaliczać się wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytnicze.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Medycyna Praktyczna 2024*

Przebieg naturalny ChLC jest bardzo zróżnicowany wśród chorych. U ok. 40% chorych na ChLC po początkowym zaostrzeniu choroby dochodzi do redukcji stopnia nasilenia objawów, natomiast u ok. 20% chorych objawy występują naprzemiennie, z różnym nasileniem. Najrzadszą formą przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna jest początkowo niska aktywność choroby, po której następuje jej gwałtowne zaostrzenie. Z kolei u ok. 33% chorych obserwuje się naprzemiennie okresy zaostrzeń i remisji [Radwan 2018].

3.6.2. Rokowanie i powikłania

Obecnie nie wykazano różnicy w długości życia między chorymi na ChLC a osobami zdrowymi [Medycyna Praktyczna 2024]. Jednakże wystąpienie powikłań może nie tylko obniżyć jakość życia, ale także skrócić przeżycie. Rokowania poprawia m.in. prawidłowe odżywianie, jak najdłuższe utrzymywanie chorego w remisji choroby oraz zapobieganie powikłaniom [PTG 2021, Medycyna Praktyczna 2024].

Wczesne rozpoczęcie leczenia biologicznego i/lub leczenia immunosupresyjnego u chorych z ciężką postacią ChLC może zapobiec lub ograniczyć trwałe uszkodzenia przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do niepełnosprawności [Radwan 2018]. Do powikłań w obrębie przewodu pokarmowego należą m.in.: niedrożność jelit, owrzodzenia, przetoki, szczelina odbytu oraz niedożywienie [MayoClinic 2024]. Rzadkim, ale poważnym powikłaniem ChLC jest rak jelita grubego, który występuje u ok. 1,5% chorych. Ryzyko jego rozwoju zwiększa się wraz z długością trwania choroby oraz zajęciem rozległych obszarów jelita grubego. [Medycyna Praktyczna 2024].

Nieleczona ChLC może prowadzić do powikłań pozajelitowych, do których zalicza się m.in. zapalenie stawów, stłuszczenie wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, rak dróg żółciowych, rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry, zapalenie spojówek, zapalenie tęczówki lub żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. Dość częstym powikłaniem ChLC jest również osteoporoza ze względu na zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej [Medycyna Praktyczna 2024].

3.6.3. Monitorowanie postępów leczenia

Ze względu na wyniszczający charakter ChLC, chorzy wymagają ciągłej farmakoterapii, nawet w okresach remisji. W czasie leczenia ważne jest monitorowanie stanu zdrowia chorego w celu szybkiego wychwycenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem i powikłań związanych z chorobą [Medycyna Praktyczna 2024].

Jako badania kontrolne wymienia się m.in. badania krwi (morfologię, próby wątrobowe, oznaczenie aktywności kreatyniny) i badania endoskopowe (kolonoskopia) [Medycyna Praktyczna 2024].

W monitorowaniu leczenia ChLC kluczowe jest śledzenie trendów wyników, a nie pojedynczych wartości bezwzględnych. Przykładowo:

- w czasie remisji: wzrost stężenia kalprotektyny może być zapowiedzią nasilenia objawów klinicznych choroby;
- w czasie występowania objawów: oznaczenie stężenia kalprotektyny jest pomocne w różnicowaniu zaostrzenia choroby od innych niż zaostrzenie przyczyn objawów;
- w długookresowej obserwacji: oznaczenie stężenia kalprotektyny jest pomocne w różnicowaniu zaostrzenia choroby od innych niż zaostrzenie przyczyn objawów [PTG 2021].

W celu utrzymania skuteczności leczenia biologicznego u niektórych chorych należy oznaczać stężenie leku oraz przeciwciał we krwi. Niskie stężenie leku oraz brak przeciwciał są wskazaniem do rozpoczęcia lub intensyfikacji leczenia, natomiast niskie stężenie leku oraz obecność przeciwciał jest wskazaniem do rozpoczęcia lub optymalizacji leczenia immunosupresyjnego i/lub intensyfikacji dawkowania leczenia biologicznego. Prawidłowe stężenie leku może natomiast wskazywać na potrzebę zmiany na lek biologiczny o innym mechanizmie działania [PTG 2021].

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania skuteczności leczenia stosuje się skalę CDAI, która ocenia objawy kliniczne, tj. liczba płynnych stolców, hematokryt czy niedobór masy ciała oraz objawy subiektywne, tj. ból brzucha czy ogólne samopoczucie [Hebzda 2011]. Szczegółowo skalę CDAI opisano w rozdziale 3.5.

W ramach *Programu Lekowego B.32: Leczenie pacjentów z Chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)* chorzy są monitorowani w następujący sposób:

1. po zakończeniu leczenia indukcyjnego u chorych wykonuje się badania, m.in. morfologię krwi obwodowej, CRP, aminotransferazy alaninowej (AIAT) oraz aminotransferazy asparaginowej (AspAT). Należy także przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI;
2. w trakcie leczenia podtrzymującego chorzy mają wykonywane badania, m.in. morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz poddawani są ocenie w skali

CDAI co najmniej o 16 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym (s.c.) i podawania preparatu w domu, odstępy między powyższymi badaniami można wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.

W celu optymalizacji leczenia biologicznego oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia, można wykonać oznaczenie poziomu leku biologicznego przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku. Dodatkowo można wykonać również oznaczenie kalprotektyny w kale, ileokolonoskopię i/lub badanie MRI.

3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroba Leśniowskiego-Crohna najczęściej występuje w Ameryce Północnej, Europie Północnej i Nowej Zelandii. Choroba ma charakter rozkładu bimodalnego, z najczęstszym początkiem pomiędzy 15. a 30. oraz 40. a 60. rokiem życia [Ranasinghe 2024]. Częstość występowania ChLC u kobiet i mężczyzn jest porównywalna [PTG 2021, Zagórowicz 2023]. Częściej chorują mieszkańcy obszarów miejskich niż wiejskich. Zapadalność na ChLC jest bardzo wysoka wśród mieszkańców Europy Północnej i osób pochodzenia żydowskiego i wynosi 3,2 na 1 000 osób [Ranasinghe 2024].

W opinii eksperta klinicznego roczna zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce wynosi 5/100 000 osób. W latach 2014-2022 obserwowano stopniowy wzrost liczby osób chorych na ChLC, z niewielkim obniżeniem w latach 2020-2021, co najprawdopodobniej było wynikiem pandemii COVID-19 i ograniczonego dostępu do opieki medycznej. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2022 roku całkowita liczba chorych z rozpoznaną ChLC wyniosła 24 083 [AWA Rinvoq]. W Polsce najwięcej zachorowań na ChLC odnotowuje się u osób w wieku 20-29 lat, a trochę mniej w wieku 10-19 lat. Drugi szczyt zachorowań na ChLC w Polsce wypada wśród osób w wieku 60-69 lat [Zagórowicz 2023]. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2023 r. w ramach *Programu Lekowego B.32 Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)* zakwalifikowano łącznie 3 361 chorych, w tym 271 dzieci [Statystyki NFZ].

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

3.8. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie do zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ChLC przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.8.1, 3.8.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie *Programu Lekowego: B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)*.

3.8.1. Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale przedstawiono polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z ChLC.

Pierwotnie wyszukiwanie przeprowadzono 20 lutego 2025 r., natomiast 7 kwietnia 2026 r. wykonano aktualizację przeszukania. W wyniku przeszukiwań baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne⁵ organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację. Odnalezione dokumenty opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu ChLC.

Zidentyfikowano również 2 dokumenty wydane w czasie ostatnich 5 lat [Nakase 2021, Yamamoto-Furusho 2021], jednakże odstąpiono od ich opisu ze względu na znaczące różnice pomiędzy populacją docelową a populacją zamieszkującą region, w którym opracowano wytyczne (tj. Japonia oraz Meksyk).

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁶ i rok wydania	Cel
ACG 2025	Postępowanie w ChLC u dorosłych chorych
AGA/BSG/ECCO/ACG 2025	Postępowanie w ChLC kobiet w ciąży, karmiących piersią oraz planujących ciążę
AGA 2025	Postępowanie w ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
BSG 2025	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit

⁵ W ramach niniejszego rozdziału opisano jedynie wytyczne kliniczne wydane przez organizacje europejskie oraz pochodzące z Ameryki Północnej

⁶ACG – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii; AGA – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne; BSG – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii; ECCO – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna; FNC – Francuski Konsensus Narodowy; NHS – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii

Organizacja ⁶ i rok wydania	Cel
ECCO 2024	Postępowanie w ChLC
NHS 2022	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit
FNC 2021	Postępowanie w nieswoistych stanach zapalnych jelit

Wytyczne polskie

Organizacja ⁷ i rok wydania	Cel
PTG 2021	Leczenie ChLC

Leczenie standardowe

Lekami pierwszego wyboru w osiągnięciu remisji, szczególnie w przypadku postaci umiarkowanej do ciężkiej, niezależnie od lokalizacji zmian zapalnych, są doustne leki steroidowe o działaniu ogólnoustrojowym [PTG 2021, ACG 2025]. Glikokortykosteroidy nie są zalecane w leczeniu podtrzymującym ze względu na możliwość wystąpienia powikłań tj. steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji leków steroidowych [PTG 2021].

Niepowodzenie leczenia standardowego

W przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować **leki immunosupresyjne** z grupy tiopuryn, takie jak azatiopryna (AZA) i 6-merkaptopuryna (6-MP) [PTG 2021] lub **leki biologiczne: inhibitory TNF-alfa, tj. certolizumab (CER), adalimumab (ADA), infliksymab (INF)⁸, a także wedolizumab (WED), ustekinumab (UST)** w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym [ACG 2025, AGA 2025, NHS 2022, PTG 2021, FNC 2021, ECCO 2024]. Najnowsze wytyczne zalecają także stosowanie **upadacytynibu (UPA), ryzankizumabu (RYZ)** [AGA 2025, ECCO 2024, ACG 2025], **guselkumabu (GUS)** i **mirikizumabu** w celu wywołania indukcji i utrzymania remisji u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, w tym także u chorych, którzy byli uprzednio leczeni inhibitorami TNF-alfa [ACG 2025, AGA 2025].

⁷PTG – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

⁸ Najnowsze dostępne wytyczne kliniczne wskazują, że podskórne podawanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym jest traktowane jako opcja terapeutyczna równoważna klasycznemu schematowi podtrzymującemu z zastosowaniem dożylniej drogi podania [ACG 2025, BSG 2025].

Warto podkreślić, iż zidentyfikowane polskie oraz część europejskich wytycznych wydano przed poszerzeniem wskazania rejestracyjnego dla mirikizumabu, które miało miejsce w lutym 2025 r. [EMA 2025]. Dlatego nie uwzględniają one zaleceń dotyczących stosowania tej terapii.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *ACG 2025* oraz *AGA 2025* sugeruje się również leczenie AZA i 6-MP w celu utrzymania remisji u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których remisję wywołano GKS. Nie zaleca się natomiast ich stosowania w ramach leczenia w celu wywołania remisji u chorych na aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Azatiopryna, 6-merkaptopuryna czy metotreksat mogą być stosowane w leczeniu aktywnej ChLC oraz jako terapia wspomagająca w celu zmniejszenia immunogenności związanej inhibitorami TNF-alfa [ACG 2025].

W przypadku nieskuteczności, oporności lub nietolerancji leczenia lekiem biologicznym zalecana jest zmiana tego leku na lek biologiczny z tej samej grupy [AGA 2025, PTG 2021, FNC 2021] lub na lek biologiczny o innym mechanizmie działania, tj. WED, UST [AGA 2025, PTG 2021, NHS 2022].

W najnowszych wytycznych widoczna jest wyraźna zmiana praktyki klinicznej, zgodnie z którą nie należy opóźniać włączenia skutecznych terapii biologicznych. Leczenie to powinno zostać wdrożone na jak najwcześniejszym etapie leczenia, aby uniknąć powikłań związanych z ChLC.

W ramach niniejszego rozdziału odstępiono od opisu wytycznych dotyczących leczenia chirurgicznego, ponieważ nie stanowi ono komparatora dla MIRI. Dodatkowo leczenie chirurgiczne stanowi opcję terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego, czyli również po stosowaniu MIRI [ECCO 2024].

Kobiety ciężarne

Wśród kobiet ciężarnych, planujących ciążę oraz karmiących piersią zaleca się kontynuowanie terapii z grupy inhibitorów TNF-alfa, tiopuryn⁹ MIRI, UPA, WED, UST, RYZ oraz GUS, a także terapii lekami z grupy tiopuryn w skojarzeniu z inhibitorem TNF-alfa [AGA_BSG_ECCO_ACG 2025].

⁹ Przy stosowaniu terapii z tej grupy należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych, poziom metabolitów i rozważyć rozdzielenie dawek leków.

W czasie ciąży, przed poczęciem bądź w czasie karmienia piersią należy przerwać terapię UPA oraz metotreksatem [AGA_BSG_ECCO_ACG 2025].

Szczegółowy opis wytycznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Populacja chorych ogółem ¹⁰		
ACG 2025	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (INF, ADA, CER)	• U chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego zaleca się inhibitory TNF-alfa (INF i.v., ADA s.c., CER s.c.) w celu wywołania indukcji oraz utrzymania remisji [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. • Zaleca się terapię skojarzoną INF i.v. z lekami immunomodulującymi (tiopurynami) w porównaniu z leczeniem immunomodulującym lub INF i.v. w monoterapii u chorych na ChLC, którzy wcześniej nie byli leczeni tymi lekami [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. • Jako leczenie alternatywne w celu utrzymania remisji u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy reagują na leczenie INF i.v. zaleca się terapię INF s.c. [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. • Leki biopodobne (INF, ADA i UST) są skuteczne w leczeniu chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego i mogą być stosowane <i>de novo</i> w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym. • Istnieją dane potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność przejścia lub zmiany na biopodobny INF lub ADA u chorych ze stabilną ChLC w trakcie leczenia podtrzymującego. • Optymalizację dawki leków biologicznych (w tym terapii anty-IL-12/23, inhibitorów TNF-alfa i terapii anty-integrzynowej) można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na leczenie indukcyjne i podtrzymujące po ww. terapiach.
AGA 2025		• ADA i INF są rekomendowane zarówno w indukcji, jak i w podtrzymaniu remisji u chorych na ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w porównaniu z brakiem leczenia [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej do wysokiej jakości]. • CER jest sugerowaną opcją terapeutyczną zarówno w fazie indukcji, jak i w fazie podtrzymania remisji u chorych na ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w odniesieniu do braku leczenia [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. • Leki biopodobne INF i ADA mogą być traktowane jako równoważne względem leków referencyjnych.

¹⁰ W dokumentach ACG 2025 oraz ECCO 2024 nie przedstawiono opisu wytycznych w podziale na chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego i po niepowodzeniu leczenia biologicznego. W związku z tym zdecydowano o przedstawieniu tych zaleceń w populacji chorych ogółem, co jednocześnie odzwierciedla zmianę praktyki klinicznej. Zgodnie z aktualną wiedzą sugeruje się włączanie skutecznych terapii biologicznych na jak najwcześniejszym etapie leczenia.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		• INF podawany podskórnie charakteryzuje się skutecznością porównywalną do INF podawanego dożylnie zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym. • U chorych uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie stosowane w typowych dawkach, zwłaszcza przy cięższym nasileniu choroby, wydłużenie fazy indukcji albo intensyfikacja dawkowania może przynieść dodatkową korzyść. <u>Leczenie skojarzone:</u> • Stosowanie INF w skojarzeniu z lekami z grupy tiopuryn jest preferowane względem monoterapii INF u chorych nieleczonych wcześniej tiopurynami [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości]. • Nie przedstawiono rekomendacji wskazującej na preferencję stosowania INF w skojarzeniu z metotreksatem względem monoterapii INF [brak rekomendacji, brak dowodów]. • Nie sformułowano rekomendacji przemawiającej za preferencją stosowania ADA w skojarzeniu z tiopurynami lub metotreksatem względem monoterapii ADA [brak rekomendacji, brak dowodów]. <u>Zakończenie terapii:</u> • Sugeruje się zakończenie stosowania leków immunomodulujących u chorych otrzymujących inhibitory TNF-alfa w terapii skojarzonej z lekami immunomodulującymi, u których remisja wolna od kortykosteroidów utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości]. • Sugeruje się kontynuację terapii inhibitorami TNF-alfa u chorych leczonych inhibitorami TNF-alfa w skojarzeniu z lekami immunomodulującymi, u których remisja wolna od kortykosteroidów trwa co najmniej 6 miesięcy [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości]. <u>Wczesna terapia lekami zaawansowanymi</u> • Wczesne wdrożenie terapii zaawansowanej jest sugerowaną opcją leczenia w porównaniu z terapią eskalacyjną, rozpoczynaną od kortykosteroidów i/lub leków immunomodulujących w monoterapii [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]. Badania wskazują na skuteczność leczenia skojarzonego obejmującego inhibitory TNF-alfa oraz leki immunomodulujące.
BSG 2025		• Zastosowanie nowoczesnych metod terapeutycznych zarówno w fazie uzyskiwania remisji, jak i jej długotrwałego utrzymania, jest zalecane u chorych z umiarkowanym lub ciężkim ChLC [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, umiarkowana wielkość efektu]. <u>Adalimumab:</u> • Rekomendowane jest wykorzystanie ADA, w tym jego odpowiedników biopodobnych, w celu indukcji remisji oraz w terapii podtrzymującej u chorych na ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, umiarkowana wielkość efektu].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		- Zaleca się kojarzenie ADA z lekami z grupy analogów purynowych zarówno w fazie indukcji, jak i utrzymywania remisji u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, umiarkowana wielkość efektu]. <u>Infliksymab:</u> - Stosowanie INF, w tym jego odpowiedników biopodobnych, sugerowane jest w terapii prowadzącej do uzyskania oraz podtrzymania remisji u chorych z umiarkowanym bądź ciężkim ChLC [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, umiarkowana wielkość efektu]. <u>Chorzy po resekcji chirurgicznej:</u> - U chorych obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu choroby, u chorych preferujących wczesne wdrożenie leczenia, w przypadku obecności zmian nawrotowych w badaniu endoskopowym lub stwierdzenia nawrotu klinicznego w czasie 6 miesięcy od zabiegu, zastosowanie INF lub ADA stanowi sugerowaną opcję terapeutyczną po resekcji krętniczo-okrężniczej w przebiegu ChLC [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, wysoka wielkość efektu].
ECCO 2024		<u>Infliksymab:</u> - W celu uzyskania remisji zaleca się terapię indukcyjną za pomocą INF u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą INF u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości, konsensus: 100%]. - W celu uzyskania remisji zaleca się terapię skojarzoną tiopuryną z INF jako terapię indukcyjną u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się terapię skojarzoną tiopuryną z INF przez co najmniej 6-12 miesięcy w przypadku stosowania INF jako terapii podtrzymującej [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - U chorych z ChLC, którzy osiągnęli długotrwałą remisję za pomocą skojarzenia inhibitorów TNF-alfa i tiopuryn, sugeruje się deeskalację do monoterapii inhibitorem TNF-alfa i zaprzestanie przyjmowania tiopuryn [słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów, konsensus: 100%]. <u>Adalimumab:</u> - W celu uzyskania remisji zaleca się terapię indukcyjną za pomocą ADA u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą ADA u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		- W celu uzyskania remisji u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie, zaleca się terapię indukcyjną ADA w monoterapii zamiast terapii skojarzonej ADA z tiopurynami [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się, aby leczenie podtrzymujące u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie, za pomocą monoterapii ADA było stosowane w skojarzeniu z immunomodulatorem [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, konsensus: 98%]. - W celu uzyskania remisji terapia indukcyjna zarówno za pomocą ADA, jak i UST jest tak samo skuteczna u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji terapia podtrzymująca zarówno za pomocą ADA, jak i UST jest tak samo skuteczna u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. <u>Certolizumab:</u> - W celu uzyskania remisji zaleca się terapię indukcyjną za pomocą CER u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 97%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą CER u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%].
ACG 2025		MIRI zaleca się w celu wywołania indukcji i utrzymania remisji u chorych na aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].
AGA 2025	MIRI	MIRI jest uznawany za skuteczną i rekomendowaną strategię leczenia zarówno na etapie dążenia do uzyskania remisji, jak i w terapii mającej na celu jej długotrwałe utrzymanie u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC, w porównaniu z brakiem terapii [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej wysokiej jakości]. U chorych, u których leczenie prowadzone według standardowych schematów dawkowania skutkuje jedynie częściową poprawą (szczególnie w przypadkach bardziej zaawansowanej aktywności choroby) możliwe jest zwiększenie korzyści terapeutycznych poprzez wydłużenie fazy indukcyjnej lub zastosowanie wyższych dawek preparatu. <u>Terapia skojarzona:</u> Nie istnieją obecnie wystarczające podstawy naukowe pozwalające na określenie przewagi stosowania leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii [brak rekomendacji, brak dowodów].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Wczesne wdrażanie terapii zaawansowanej: Rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem terapii zaawansowanych na wczesnym etapie choroby jest sugerowane jako alternatywa wobec klasycznego podejścia krokowego, opartego na eskalacji leczenia rozpoczynającej się od monoterapii kortykosteroidami i/lub lekami immunomodulującymi [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].
ACG 2025	WED	- WED i.v. zalecany jest w celu indukcji i utrzymania remisji objawowej u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. - WED s.c. zalecany jest jako alternatywne leczenie w celu utrzymania remisji u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy reagują na 2 dawki WED i.v. podane w ramach indukcji [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. - Optymalizację dawki terapii biologicznej (w tym terapii anty-IL-12/23, inhibitorów TNF-alfa i terapii anty-integrynowej) można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na leczenie indukcyjne i podtrzymujące po ww. terapiach.
AGA 2025		- WED stanowi sugerowaną metodę leczenia zarówno w początkowym etapie terapii ukierunkowanej na uzyskanie remisji, jak i w dalszym leczeniu podtrzymującym u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC, w porównaniu z niestosowaniem interwencji terapeutycznej [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. - WED stosowany drogą podskórną cechuje się skutecznością zbliżoną do podania dożylnego zarówno w fazie indukcji remisji, jak i podczas leczenia podtrzymującego. - U chorych, u których uzyskano jedynie częściową odpowiedź na leczenie prowadzone zgodnie ze standardowymi schematami dawkowania – zwłaszcza w przypadku cięższego nasilenia choroby – możliwe jest wydłużenie okresu indukcji lub zastosowanie wyższych dawek preparatu. <u>Terapia skojarzona:</u> - Nie określono jednoznacznych rekomendacji przemawiających za większą korzyścią ze stosowania leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa, w tym WED, w ramach terapii skojarzonej z tiopurynami lub metotreksatem w porównaniu z leczeniem tymi preparatami w monoterapii [brak rekomendacji, brak dowodów]. <u>Wczesne wdrażanie terapii zaawansowanej:</u> - Rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem terapii zaawansowanych na wczesnym etapie choroby jest sugerowane jako alternatywa wobec klasycznego postępowania krokowego, polegającego na stopniowej eskalacji leczenia, początkowo opartej na kortykosteroidach i/lub lekach immunomodulujących stosowanych w monoterapii [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
BSG 2025		- W leczeniu ukierunkowanym na uzyskanie oraz utrzymanie remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, WED nie jest sugerowany jako preferowana strategia terapeutyczna [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, znikoma wielkość efektu]. <u>Chorzy po interwencji chirurgicznej:</u> - U chorych poddanych resekcji krętniczo-okrężniczej w przebiegu ChLC, zastosowanie INF lub ADA jest sugerowaną opcją terapeutyczną w sytuacjach wysokiego ryzyka nawrotu choroby. Dotyczy to również chorych preferujących wczesne wdrożenie leczenia, przesłanek w postaci dowodów endoskopowych, a także przypadków wystąpienia nawrotu choroby w czasie sześciu miesięcy po zabiegu operacyjnym [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, duża wielkość efektu].
ECCO 2024		- W celu uzyskania remisji zaleca się terapię indukcyjną za pomocą WED u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą WED u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%].
ACG 2025	UST	- UST zaleca się u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego w celu wywołania indukcji i utrzymania remisji [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. - Lek biopodobny UST jest skuteczny w leczeniu chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego i może być stosowany <i>de novo</i> w indukcji oraz w ramach leczenia podtrzymującego. - Optymalizację dawki terapii biologicznej (w tym terapii anty-IL-12/23, inhibitorów TNF-alfa i terapii anty-integrynowej) można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub utratą odpowiedzi na leczenie indukcyjne i podtrzymujące po ww. terapiach.
AGA 2025		- UST jest uznawany za skuteczną i rekomendowaną metodę leczenia zarówno w początkowej fazie terapii prowadzącej do uzyskania remisji, jak i w leczeniu mającym na celu jej utrzymanie u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC, w porównaniu z brakiem interwencji terapeutycznej [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej do wysokiej jakości]. - Preparaty biopodobne UST mogą być traktowane jako równoważna alternatywa dla leku referencyjnego. - U chorych, u których standardowe schematy dawkowania umożliwiają uzyskanie częściowej odpowiedzi terapeutycznej – szczególnie w przypadkach bardziej nasilonej postaci choroby – istnieje możliwość poprawy efektu leczenia poprzez modyfikację schematu, polegającą na wydłużeniu etapu indukcji lub zwiększeniu dawki leku.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Chorzy wcześniej nieleczeni terapią zaawansowaną <u>Terapia skojarzona:</u> - Nie ustalono jednoznacznych rekomendacji wskazujących na przewagę stosowania leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa w terapii skojarzonej z tiopurynami lub metotreksatem w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii [brak rekomendacji, brak dowodów]. <u>Wczesne wdrażanie terapii zaawansowanej:</u> - Rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem terapii zaawansowanych na wczesnym etapie choroby jest sugerowane jako alternatywa wobec tradycyjnego podejścia krokowego, polegającego na eskalacji leczenia rozpoczynającej się od monoterapii kortykosteroidami i/lub lekami immunomodulującymi [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].
BSG 2025		UST oraz jego odpowiedniki biopodobne to sugerowana strategia terapeutyczna zarówno na etapie osiągania remisji, jak i w leczeniu podtrzymującym u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, umiarkowana wielkość efektu].
ECCO 2024		- W celu uzyskania remisji zaleca się terapię indukcyjną za pomocą UST u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą UST u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu uzyskania remisji terapia indukcyjna zarówno za pomocą ADA, jak i UST jest tak samo skuteczna u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji terapia podtrzymująca zarówno za pomocą ADA, jak i UST jest tak samo skuteczna u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni biologicznie [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%].
ACG 2025	GUS	- GUS i.v. zaleca się w celu wywołania indukcji, a następnie GUS s.c. w celu utrzymania remisji u chorych na aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. - GUS s.c. zaleca się w celu wywołania i utrzymania remisji u chorych na aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].
AGA 2025		GUS jest rekomendowaną strategią terapeutyczną zarówno w fazie indukcji remisji, jak i jej długoterminowym utrzymaniu u chorych z umiarkowanym lub ciężkim ChLC, w porównaniu z brakiem terapii [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej do wysokiej jakości].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		- U chorych, u których standardowe schematy leczenia umożliwiają jedynie osiągnięcie częściowej odpowiedzi (zwłaszcza w przypadkach bardziej zaawansowanej aktywności choroby) zaleca się zwiększenie skuteczności terapii poprzez wydłużenie fazy indukcji lub zastosowanie wyższych dawek preparatu. - Zastosowanie większej dawki w fazie podtrzymania może być preferowane u chorych z dużym nasileniem procesu zapalnego, choroby o większym nasileniu lub u chorych, u których wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa zakończyło się niepowodzeniem. <u>Terapia skojarzona:</u> - Aktualnie brak jest podstaw do sformułowania rekomendacji preferujących stosowanie biologicznych leków innych niż inhibitory TNF-alfa w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii [brak rekomendacji, brak dowodów]. <u>Wczesne wdrażanie terapii zaawansowanej:</u> - Rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem terapii zaawansowanych na wczesnym etapie przebiegu choroby jest sugerowane jako alternatywa wobec klasycznego podejścia krokowego, zakładającego eskalację leczenia rozpoczynającą się od monoterapii kortykosteroidami i/lub lekami immunomodulującymi [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].
ACG 2025	RYZ	- RYZ zaleca się w celu wywołania indukcji i utrzymania remisji u chorych na aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. - RYZ zalecany jest w porównaniu z UST u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. - Zastosowanie intensywniejszego schematu dawkowania w leczeniu podtrzymującym, obejmującego wyższe dawki RYZ, może być szczególnie korzystne u chorych z dużym nasileniem procesu zapalnego, cięższą postacią choroby lub u chorych, u których wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa zakończyło się niepowodzeniem.
AGA 2025		- RYZ jest rekomendowaną strategią terapeutyczną w leczeniu zarówno ukierunkowanym na indukcję remisji, jak i jej długoterminowe podtrzymanie u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC, w porównaniu z brakiem terapii [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej do wysokiej jakości]. - U chorych, u których standardowe schematy leczenia przynoszą jedynie osiągnięcie częściowej odpowiedzi (zwłaszcza w przypadkach bardziej zaawansowanej aktywności choroby) możliwe jest zwiększenie skuteczności terapii poprzez wydłużenie etapu indukcji lub zastosowanie wyższych dawek preparatu. <u>Terapia skojarzona:</u> - Aktualnie brak jest podstaw do sformułowania rekomendacji preferujących stosowanie biologicznych leków innych niż inhibitory TNF-alfa w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii [brak rekomendacji, brak dowodów].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<u>Wczesne wdrażanie terapii zaawansowanej:</u> Rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem terapii zaawansowanych na wczesnym etapie przebiegu choroby jest sugerowane jako alternatywa wobec klasycznego podejścia krokowego, zakładającego eskalację leczenia rozpoczynającą się od monoterapii kortykosteroidami i/lub lekami immunomodulującymi [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].
BSG 2025		U chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zastosowanie RYZ jest sugerowane jako jedna z opcji terapeutycznych zarówno w indukcji remisji, jak i w jej podtrzymaniu [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, niewielka wielkość efektu].
ECCO 2024		- W celu uzyskania remisji zaleca się terapię indukcyjną RYZ u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie podtrzymujące RYZ u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, konsensus: 100%].
ACG 2025		UPA zaleca się w celu wywołania indukcji i utrzymania remisji u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].
AGA 2025	UPA	- UPA jest uznawany za skuteczną i rekomendowaną strategię terapeutyczną zarówno w indukcji remisji, jak i w jej podtrzymaniu u chorych z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, w porównaniu z brakiem interwencji [silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej do wysokiej jakości]. - W przypadkach, w których standardowe schematy dawkowania prowadzą jedynie do niepełnej odpowiedzi klinicznej – szczególnie u chorych z bardziej aktywną postacią choroby – możliwe jest zwiększenie skuteczności terapii poprzez wydłużenie fazy indukcyjnego lub zastosowanie wyższych dawek leku. - Zastosowanie UPA w zwiększonej dawce w ramach leczenia podtrzymującego może przynieść szczególne korzyści chorym z dużym nasileniem stanu zapalnego, cięższym przebiegiem choroby, a także osobom, u których wcześniejsza terapia inhibitorami TNF-alfa nie przyniosła oczekiwanych rezultatów. <u>Terapia skojarzona:</u> - Aktualnie nie istnieją wystarczające podstawy naukowe do sformułowania rekomendacji preferujących stosowanie leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-alfa w połączeniu z tiopurynami lub metotreksatem w porównaniu z ich wykorzystaniem w monoterapii [brak rekomendacji, brak dowodów]. <u>Wczesne wdrażanie terapii zaawansowanej:</u> - Rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem terapii zaawansowanych na wczesnym etapie przebiegu choroby jest sugerowane jako alternatywa wobec klasycznego podejścia krokowego, zakładającego eskalację leczenia

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		rozpoczynającą się od monoterapii kortykosteroidami i/lub lekami immunomodulującymi [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].
ECCO 2024		- W celu uzyskania remisji zaleca się terapię indukcyjną za pomocą UPA u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości, konsensus: 100%]. - W celu utrzymania remisji zaleca się leczenie podtrzymujące za pomocą UPA u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 100%].
ACG 2025	Terapia immunosupresyjna – tiopuryny (AZA, 6-MP)	- Nie zaleca się AZA (1,5-2,5 mg/kg/dobę) i 6-MP (0,75-1,5 mg/kg/dobę) w celu wywołania remisji u chorych na aktywną ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]. - Sugeruje się stosowanie AZA (1,5-2,5 mg/kg/dobę) i 6-MP (0,75-1,5 mg/kg/dobę) w celu utrzymania remisji u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których remisję wywołano GKS [rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]. - AZA lub 6-MP można stosować w leczeniu aktywnej ChLC oraz jako terapię wspomagającą zmniejszenie immunogenności związanej z inhibitorami TNF-alfa.
AGA 2025		- Nie zaleca się stosowania monoterapii z zastosowaniem leków z grupy tiopuryn, w porównaniu z brakiem leczenia, w celu indukcji remisji u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]. - Zaleca się wykorzystanie tiopuryn w monoterapii jako opcji terapeutycznej służącej podtrzymaniu uzyskanej remisji u chorych, w zestawieniu z brakiem dalszego leczenia [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości].
BSG 2025		<u>Analogi puryn (AZA, 6-MP):</u> - Leki należące do grupy analogów puryn (AZA oraz 6-MP) stosowane w monoterapii, nie są rekomendowaną opcją terapeutyczną w leczeniu mającym na celu indukcję oraz podtrzymanie remisji u chorych z ChLC o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, niewielka wielkość efektu]. - U chorych po leczeniu operacyjnym, analogi puryn nie są rekomendowane jako leczenie podtrzymujące po resekcji chirurgicznej [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, znikoma wielkość efektu]. <u>AZA:</u> - AZA nie jest zalecaną opcją terapeutyczną w fazie indukcji ani w leczeniu podtrzymującym remisję u chorych na ChLC [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej jakości, znikoma wielkość efektu].
ECCO 2024		W celu uzyskania remisji u chorych z ChLC, nie zaleca się terapii indukcyjnej za pomocą tiopuryn [silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, konsensus: 100%].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		W celu utrzymania remisji u chorych z ChLC jako leczenie podtrzymujące może być stosowana monoterapia tiopurynami [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, konsensus: 95%].
ACG 2025	Metotreksat	- Leczenie metotreksatem (do 25 mg raz w tygodniu domięśniowo lub podskórnie) sugeruje się w celu utrzymania remisji u chorych na ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których uzyskano remisję za pomocą leków kortykosteroidowych [rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów]. - Metotreksat można stosować w leczeniu aktywnej ChLC oraz jako terapia wspomagająca w zmniejszeniu immunogenności związanej z inhibitorami TNF-alfa.
AGA 2025		- U chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC, zastosowanie metotreksatu podawanego drogą podskórną lub domięśniową jest zalecane jako opcja terapeutyczna zarówno w fazie indukcji remisji, jak i w leczeniu mającym na celu jej podtrzymanie, w porównaniu z brakiem interwencji terapeutycznej [warunkowa rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. - Doustna postać metotreksatu nie jest zalecana jako strategia leczenia w indukcji i w podtrzymaniu remisji u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC, w porównaniu z brakiem interwencji terapeutycznej [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości].
BSG 2025		W leczeniu mającym na celu indukcji oraz podtrzymania remisji u chorych z umiarkowaną lub ciężką ChLC, monoterapia metotreksatem nie jest sugerowaną strategią terapeutyczną [warunkowa rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, niepewna wielkość efektu].
ECCO 2024		- Pozajelitowa monoterapia metotreksatem może być stosowana jako terapia indukcyjna u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości, konsensus: 94%]. - Pozajelitowa monoterapia metotreksatem może być stosowana jako terapia podtrzymująca u chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości, konsensus: 97%].
Chorzy po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego		
AGA 2025	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (INF, ADA, CER)	- Preferowany jest wybór strategii terapeutycznych cechujących się wyższą skutecznością kliniczną (w przypadku inhibitorów TNF-alfa dotyczy to przede wszystkim INF oraz ADA) zamiast metod o niższej efektywności, takich jak CER [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości]. - Proces podejmowania decyzji terapeutycznych powinien uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną chorego, a także jego potrzeby, oczekiwania i preferencje.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
NHS 2022		<u>Infliksymab lub adalimumab:</u> • Zaleca się u chorych z ciężką, aktywną postacią ChLC, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do leczenia standardowego, jak sterydoterapia i/lub leczenie immunosupresyjne. • Zaleca się jako 1. linia leczenia ciężkiej postaci ChLC. Brak bezpośrednich badań pomiędzy INF a ADA, jednakże wydaje się, że mają równoważną skuteczność. • Należy stosować do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub do czasu niepowodzenia leczenia lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Po tym czasie leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku aktywnej choroby. <u>Infliksymab:</u> Zaleca się INF u chorych z powikłaniami (przetoki), u których nie wystąpiła odpowiedź (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne) lub wystąpiła nietolerancja lub istnieją przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego.
PTG 2021		<u>Inhibitor TNF-alfa</u> • Zaleca się inhibitory TNF-alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi u dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją leków steroidowych [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. • Należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa jako 1. linii leczenia [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. • Zaleca się inhibitory TNF-alfa u chorych z ciężkim zaostrzeniem ChLC, w postaci przetokowej z występującymi objawami pozajelitowymi. • INF i ADA mają podobną skuteczność w leczeniu indukcyjnym oraz podtrzymującym. Ponadto inne inhibitory TNF-alfa biopodobne nie różnią się pod względem skuteczności i profilu bezpieczeństwa od ADA i INF [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. <u>Infliksymab:</u> • Stosuje się dożylnie w dawce 5-10 mg/kg mc. • W terapii indukcyjnej stosuje się 3 dawki leku w 0., 2. i 6. tyg., a następnie w terapii podtrzymującej podaje się lek co 8 tyg. • W celu zmniejszenia ryzyka wytworzenia przeciwciał przeciwko lekom biologicznym oraz w celu zwiększenia skuteczności leczenia zaleca się INF w skojarzeniu z tiopurynami podczas leczenia indukcyjnego. • Niezalecane jest stosowanie INF rutynowo w skojarzeniu z metotreksatem. • Niezalecane jest stosowanie GKS przed każdą infuzją INF.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
FNC 2021		<u>Inhibitory TNF-alfa:</u> - Zaleca się terapię inhibitorami TNF-alfa u chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością. U tych chorych nie jest rekomendowana terapia lekami immunosupresyjnymi. - Zaleca się leczenie skojarzone inhibitorami TNF-alfa u chorych z ChLC o umiarkowanym nasileniu bez niekorzystnych czynników prognostycznych ze steroidozależnością lub steroidoopornością. - Zaleca się leczenia skojarzone lub w monoterapii inhibitorami TNF-alfa u chorych z nietolerancją GKS. <u>Adalimumab:</u> - Zaleca się leczenie poza wskazaniami (ang. <i>off-label</i>) ADA w monoterapii u chorych z ChLC o łagodnym nasileniu, którzy nie tolerują doustnych GKS oraz u chorych ze steroidozależnością pomimo stosowania leków immunosupresyjnych.
AGA 2025	MIRI	Preferowany jest wybór terapii cechujących się wyższą skutecznością leczenia, w tym MIRI, zamiast stosowania leków o mniejszej efektywności, takich jak CER czy UPA [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości]. Podjęcie decyzji terapeutycznej, konieczne jest uwzględnienie indywidualnych uwarunkowań klinicznych chorego, a także jego potrzeb, oczekiwań i preferencji związanych z leczeniem.
AGA 2025	WED	- Preferowane jest zastosowanie strategii terapeutycznych charakteryzujących się większą skutecznością kliniczną, w tym WED, zamiast leczenia preparatami o niższej efektywności klinicznej, takimi jak CER czy UPA [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości]. - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii.
NHS 2022		U dorosłych chorych z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się WED w przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa.
PTG 2021		- Zaleca się WED w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi u dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. - Należy rozważyć WED jako 1. linię leczenia [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. - Stosowany dożylnie w dawce 300 mg w 0., 2. i 6. tyg. leczenia indukcyjnego. W przypadku braku remisji w 10. tyg. podaje się dodatkową dawkę indukcyjną. - W leczeniu podtrzymującym stosuje się wlewy dożylne w dawce 300 mg co 8 tygodni. Po podaniu dwóch pierwszych dawek możliwe jest przejście na formę podskórną WED w dawce 108 mg. - Zalecany u chorych ze zmianami zapalnymi w jelicie grubym.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
AGA 2025	Leki z grupy inhibitorów IL-12/IL-23 (UST, GUS, RYZ)	- Preferowane jest zastosowanie strategii terapeutycznych charakteryzujących się większą skutecznością kliniczną, w tym UST, GUS, RYZ, zamiast leczenia preparatami o niższej efektywności, takimi jak CER czy UPA [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do wysokiej jakości]. - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii.
NHS 2022		<u>Ustekinumab:</u> Zaleca się UST u chorych z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja terapii konwencjonalnej lub leczenia za pomocą inhibitora TNF-alfa lub w przypadku medycznych przeciwwskazań do stosowania tych terapii.
PTG 2021		<u>Ustekinumab:</u> - Zaleca się UST w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi u dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją leków steroidowych [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. - Należy rozważyć leczenie UST jako 1. linię leczenia [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. - Zaleca się w leczeniu indukcyjnym podawanie jednej dawki dożylnie, natomiast w leczeniu podtrzymującym podawanie podskórnie leku co 8 lub 12 tyg.
FNC 2021		<u>Ustekinumab:</u> Rekomenduje się leczenie UST w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii u chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa, jeśli występuje odpowiedni minimalny poziom przeciwciał anty-TNF.
AGA 2025	UPA	- Preferowane jest stosowanie preparatów charakteryzujących się wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z terapiami o ograniczonej efektywności, do których zalicza się m.in. UPA. - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii.
PTG 2021	Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA, 6-MP)	- Zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych u dorosłych chorych ze steroidoopornością, steroidozależnością lub nietolerancją steroidów [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]; - W przypadku steroidooporności u chorych z chorobą łagodną lub umiarkowaną wskazane jest dołączenie leków immunosupresyjnych. - W przypadku steroidozależności zaleca się rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego. - W przypadku uzyskania remisji klinicznej za pomocą kortykosteroidów zaleca się tiopuryny w leczeniu podtrzymującym [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		- Zalecana dawka tiopuryna w leczeniu podtrzymującym to AZA w dawce 2-2,5 mg/kg mc. lub 6-MP w dawce 1-1,5 mg/kg mc. - W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji wskazane jest zweryfikowanie dawkowania oraz innych przyczyn objawów.
PTG 2021	Metotreksat	- W przypadku uzyskania remisji klinicznej za pomocą kortykosteroidów zaleca się leki immunosupresyjne np. metotreksat w leczeniu podtrzymującym [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. - Metotreksat zaleca się przy braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn w leczeniu podtrzymującym [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. - Zalecana dawka metotreksatu to 25 mg podskórnie raz w tygodniu przez 12 tyg., a następnie 15 mg podskórnie lub doustnie. - Nie jest zalecane rutynowe stosowanie metotreksatu w skojarzeniu z leczeniem inhibitorami TNF-alfa.
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego		
AGA 2025	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (zmiana na inny lek z tej grupy)	- Preferowane jest zastosowanie terapii charakteryzujących się większą lub umiarkowaną skutecznością kliniczną (wśród inhibitorów TNF-alfa dotyczy to w szczególności ADA) zamiast stosowania leków o niższej efektywności, takich jak CER [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości]. - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii. - Zastosowanie inhibitora TNF-alfa (najczęściej INF lub ADA) w 2. linii terapii pozostaje skuteczne u chorych, którzy zaprzestali leczenia inhibitorem TNF-alfa w 1. linii z powodu wtórnej utraty odpowiedzi, rozwoju immunogenności lub nietolerancji. W takich sytuacjach zasadne jest rozważenie wdrożenia preparatu o odmiennym mechanizmie działania. - U części chorych, u których wcześniejsze leczenie kilkoma biologicznymi lekami nie przyniosło oczekiwanych rezultatów, osiągnięcie odpowiedzi terapeutycznej może wymagać zastosowania wydłużonego schematu indukcyjnego.
PTG 2021		- Należy rozważyć zmianę leku na inny lek biologiczny w przypadku pierwotnego braku skuteczności leczenia biologicznego [słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości]. - Należy rozważyć optymalizację dawki stosowanego leku lub włączenie/optymalizację leczenia skojarzonego w przypadku wtórnej utraconej skuteczności leczenia biologicznego [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości].
FNC 2021		W przypadku niskiego minimalnego poziomu TNF-alfa i niestosowania ADA, należy rozważyć optymalizację dawki dotychczasowego leczenia inhibitorem TNF-alfa u chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		W przypadku niskiego minimalnego poziomu TNF-alfa oraz stosowania ADA należy rozważyć terapię skojarzoną z drugim inhibitorem TNF-alfa (INF) u chorych z ChLC z niewystarczającą odpowiedzią na terapię inhibitorami TNF-alfa.
AGA 2025	MIRI	Preferowane jest zastosowanie strategii terapeutycznych charakteryzujących się umiarkowaną (w tym MIRI) skutecznością kliniczną, zamiast stosowania leków o niższej efektywności, tj. CER, WED [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości]. Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii. U części chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi terapeutycznej pomimo zastosowania kilku kolejnych leków biologicznych, osiągnięcie poprawy klinicznej może wymagać przedłużenia etapu indukcji terapii.
AGA 2025	WED	- Preferowane jest zastosowanie strategii terapeutycznych charakteryzujących się większą lub umiarkowaną skutecznością kliniczną, zamiast stosowania leków o niższej efektywności, do których zalicza się m.in. WED [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości]. - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii. - U części chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi terapeutycznej pomimo zastosowania kilku kolejnych leków biologicznych, osiągnięcie poprawy klinicznej może wymagać przedłużenia etapu indukcji terapii.
NHS 2022		Jako 2. linię leczenia w przypadku wtórnej utraty odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa należy rozważyć zastosowanie WED.
PTG 2021		Jako 2. linię w leczeniu zmian okołoodbytniczych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego można rozważyć WED.
AGA 2025	UST	- Preferowane jest zastosowanie strategii terapeutycznych charakteryzujących się większą lub umiarkowaną (UST) skutecznością kliniczną, zamiast stosowania leków o niższej efektywności CER, WED [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości]. - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii. - U części chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi terapeutycznej pomimo zastosowania kilku kolejnych leków biologicznych, osiągnięcie poprawy klinicznej może wymagać przedłużenia etapu indukcji terapii.
NHS 2022		Jako 2. linię leczenia przy wtórnej utracie odpowiedzi lub nietolerancji na inhibitory TNF-alfa należy rozważyć UST.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTG 2021		Jako 2. linię w leczeniu zmian okołoodbytniczych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, szczególnie u chorych z aktywnymi zmianami błony śluzowej przewodu pokarmowego można rozważyć UST.
AGA 2025	Leki z grupy inhibitorów IL-23 (RYZ, GUS)	- Preferowane jest zastosowanie strategii terapeutycznych charakteryzujących się większą (w tym GUS, RYZ) skutecznością kliniczną, zamiast stosowania leków o niższej efektywności (CER, WED [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości]). - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii. - U części chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi terapeutycznej pomimo zastosowania kilku kolejnych leków biologicznych, osiągnięcie poprawy klinicznej może wymagać przedłużenia etapu indukcji terapii.
AGA 2025	UPA	- Preferowane jest zastosowanie strategii terapeutycznych charakteryzujących się większą (w tym UPA) lub umiarkowaną skutecznością kliniczną, zamiast stosowania leków o niższej efektywności (CER, WED [warunkowa rekomendacja, dowody niskiej do umiarkowanej jakości]). - Dobór konkretnego leku powinien być dokonywany indywidualnie, z uwzględnieniem cech klinicznych chorego, współistniejących uwarunkowań oraz jego preferencji dotyczących terapii. - U części chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi terapeutycznej pomimo zastosowania kilku kolejnych leków biologicznych, osiągnięcie poprawy klinicznej może wymagać przedłużenia etapu indukcji terapii.
Chore w ciąży, karmiące piersią i planujące ciążę		
AGA/BSG/ ECCO/ACG 2025	Zalecenia ogólne	U kobiet ciężarnych z aktywną postacią choroby powinno się rozpoczynać bądź optymalizować te same terapie, które są stosowane u kobiet, które nie są ciężarne. Wyjątek stanowią tiopuryny, metotreksat i inhibitory JAK [konsensus].
	Terapie biopodobne	- Kobiety ciężarne lub planujące poczęcie powinny kontynuować terapię produktami biopodobnymi dla istniejących leków biologicznych [konsensus]. - Kobiety stosujące terapie biopodobne mogą karmić piersią [konsensus].
	Leki z grupy inhibitorów TNF-alfa	- Zaleca się kontynuację terapii u kobiet ciężarnych oraz planujących poczęcie [silna rekomendacja, niska jakość dowodów]. - Zaleca się kontynuację terapii skojarzonej z lekiem z grupy tiopuryn u kobiet ciężarnych oraz planujących poczęcie [warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów]. - Sugeruje się, że karmienie piersią przez kobiety leczone lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń u niemowląt do 12 miesiąca życia [warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów]. - Kobiety stosujące leki z grupy inhibitorów TNF-alfa mogą karmić piersią [konsensus].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
	MIRI	Kobiety ciężarne lub planujące poczęcie powinny kontynuować terapię MIRI w okresie ciąży [konsensus]. - Kobiety stosujące MIRI mogą karmić piersią [konsensus].
	UPA	- Kobiety planujące poczęcie powinny przerwać terapię UPA przynajmniej 4 tygodnie przed planowanym poczęciem, chyba że nie istnieje skuteczna terapia alternatywna [konsensus]. - Kobiety stosujące UPA nie powinny karmić piersią [konsensus].
	WED	- Sugeruje się kontynuację terapii podtrzymującej u kobiet ciężarnych oraz planujących poczęcie [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]. - Kobiety stosujące WED mogą karmić piersią [konsensus].
	UST	- Sugeruje się kontynuację terapii podtrzymującej u kobiet ciężarnych oraz planujących poczęcie [warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów]. - Kobiety stosujące UST mogą karmić piersią [konsensus].
	RYZ	Kobiety ciężarne lub planujące poczęcie powinny kontynuować terapię RYZ w okresie ciąży [konsensus]. - Kobiety stosujące RYZ mogą karmić piersią [konsensus].
	GUS	Kobiety ciężarne lub planujące poczęcie powinny kontynuować terapię GUS w okresie ciąży [konsensus]. - Kobiety stosujące GUS mogą karmić piersią [konsensus].
	Metotreksat	Zaleca się przerwanie terapii podtrzymującej przed poczęciem [silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów].
	Leki z grupy tiopuryn (AZA, 6-MP)	- Sugeruje się kontynuację terapii u kobiet ciężarnych oraz planujących poczęcie [warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów]. - Sugeruje się kontynuację terapii skojarzonej z lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa u kobiet ciężarnych oraz planujących poczęcie [warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów]. - Przy kontynuacji terapii w czasie ciąży należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych, poziom metabolitów i rozważyć rozdzielenie dawek leku [konsensus]. - Kobiety stosujące leki z grupy tiopuryn mogą karmić piersią [konsensus].
	NAT	Kobiety stosujące NAT mogą karmić piersią [konsensus].

Skróty: i.v. – dożylnie

Wytyczne ACG 2025/ AGA 2025/ ECCO 2024 / PTG 2021 / AGA/BSG/ECCO/ACG 2025:

Poziom rekomendacji:

silna rekomendacja – korzyści z pewnością przeważają nad ryzykiem

rekommendacja warunkowa/słaba – brak pewności co do przewagi korzyści lub ryzyka

Wytyczne AGA 2025/ PTG 2021 / AGA/BSG/ECCO/ACG 2025:

Siła dowodów:

dowody o wysokiej jakości – przyszłe badania najprawdopodobniej nie zmienią pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego/szacowany efekt jest pewny

dowody o umiarkowanej jakości – przyszłe badania mogą wpłynąć na zmianę pewności autorów w stosunku do oszacowanego efektu zdrowotnego/szacowany efekt jest umiarkowanie pewny

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

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

Wytyczne BSG 2025:

Poziom rekomendacji:

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

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

Poziom dowodów:

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

dowody umiarkowanej jakości – dostępne dowody są wystarczające, aby poprzeć wniosek, ale dalsze badania mogą nadal mieć wpływ na pewność wyniku lub wynik

dowody niskiej jakości – istnieją ograniczenia dostępnych dowodów, a prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowania, więc może ulec zmianie w przyszłości

dowody bardzo niskiej jakości – dostępne dowody są niewystarczające, aby poprzeć jakiegokolwiek zdecydowane wnioski, prawdziwy efekt należy traktować jako niejasny.

3.8.2. Finansowanie terapii w Polsce

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

Wśród terapii zalecanych przez polskie oraz zagraniczne organizacje w leczeniu ChLC w Polsce finansowane są m.in.:

- 5-aminosalicylany (m.in. mesalazyna);
- leki steroidowe (m.in. budezonid);
- infliksymab;
- adalimumab;
- wedolizumab;
- ustekinumab;
- upadacytynib;
- leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn (AZA, 6-MP);
- metotreksat.

W ramach *Programu Lekowego B.32 Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)* finansowane są: infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab oraz upadacytynib. Pozostałe terapie finansowane są we wskazaniu ChLC w ramach katalogu A.

Zalecane przez polskie i zagraniczne organizacje terapie w leczeniu ChLC, które są niefinansowane w Polsce dla wnioskowanej populacji to mirikizumab¹¹, certolizumab pegol, ryzankizumab, guselkumab oraz natalizumab. Certolizumab oraz natalizumab nie są obecnie zarejestrowane w leczeniu ChLC.

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

¹¹ Zidentyfikowane polskie oraz większość europejskich wytycznych wydano przed poszerzeniem wskazania rejestracyjnego dla mirikizumabu, które miało miejsce w lutym 2025 r. [EMA 2025], dlatego nie uwzględniają one zaleceń dotyczących stosowania terapii mirikizumabem.

Tabela 9.

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

Terapia ¹²	Substancja czynna	ZOMZ	ODP	ICD-10 ¹³	Zarejestrowane wskazanie wg ChPL
5-aminosalicylany	Mesalazyna	A: Choroba Leśniowskiego-Crohna	Ryczałt*	K50	m.in. w ChLC
Leki steroidowe	Budezonid	A: Choroba Leśniowskiego-Crohna	Ryczałt*	K50	m.in. w ChLC w okresach zaostrzenia
Inhibitory TNF-alfa	Infliksymab	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych
	Adalimumab	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych
	Certolizumab pegol	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu			Niezarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu
Inhibitor integryny α4β7	Wedolizumab	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych
Inhibitor IL-12/IL-23	Ustekinumab	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych
Inhibitory IL-23	Ryzankizumab	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu			m.in. ChLC u dorosłych
	Guselkumab				
Inhibitory JAK	Upadacytynib	B.32	Bezpłatny	K50	m.in. ChLC u dorosłych
Leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn	Azatiopryna	A: Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	Ryczałt*	K50	m.in. ChLC u dorosłych
	Merkaptopuryna	A: Choroba Leśniowskiego-Crohna	Ryczałt*	K50	m.in. ChLC
Inne leki immunosupresyjne	Metotreksat	A: Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji	Ryczałt*	K50	m.in. w ChLC o nasileniu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych chorych opornych na leczenie tiopurynami lub nietolerujących tiopuryny
	Natalizumab	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu			Niezarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu

*bezpłatne dla dzieci <18 r.ż. oraz dorosłych >65 r.ż.

Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia MZ z 17.03.2026 r. obowiązującego od 1 kwietnia 2026 r.; ODP – odpłatność; JAK – inhibitory kinaz janusowych
 Źródło: opracowanie własne na podstawie: Obwieszczenie MZ oraz ChPL Amgevita®, ChPL Cimzia®, ChPL Entocort®, ChPL Entyvio®, ChPL Imuran®, ChPL Mercaptopurinum VIS®, ChPL Methofil®, ChPL Remsima®, ChPL Rinvoq®, ChPL Salofalk®, ChPL Skyriz®, ChPL Stelara®, ChPL Tremfya®, ChPL Tysabri®

¹² wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu

¹³ wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

3.8.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

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

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

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis głównych kryteriów kwalifikacji do Programu Lekowego B.32:

- 1) wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem i.v. lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii infliksymabem s.c. lub ustekinumabem lub wedolizumabem lub upadacytynibem;
- 2) ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChLC (wynik w skali PCDAI¹⁴ ≥ 30 punktów w przypadku chorych od 6 lat do momentu ukończenia 18 lat albo wynik w skali CDAI > 220 punktów u chorych dorosłych) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi inhibitorami TNF-alfa lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia

LUB

chorzy z ChLC cechującą się wytworzeniem przetok okołododbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne – niezależnie od nasilenia choroby (leczenie wedolizumabem lub ustekinumabem lub upadacytynibem wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF w tej grupie chorych)

¹⁴ wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci

LUB

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

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

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

Określenie czasu leczenia w programie lekowym:

1) Leczenie indukcyjne:

- INF: 6 tyg. (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej);
- ADA: 12 tyg.;
- UST: 16-24 tyg. (dawka inicjująca w formie infuzji dożylniej, kolejne dawki w formie iniekcji podskórnej),
- WED: 6 tyg., z możliwością dodatkowego podania leku w 10 tyg. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej);
- UPA: 12-24 tyg.;

- 2) Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Chorzy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego;
- 3) Leczenie podtrzymujące dla INF, ADA, UST, WED oraz UPA powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI (UST, WED, UPA) i CDAI lub PCDAI (INF, ADA).

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

Kryteria zakończenia leczenia w programie:

- 1) stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI < 30 punktów;
- 2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;
- 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;
- 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

W ramach programu lekowego dopuszcza się zamianę INF, ADA, WED, UST albo UPA w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych, nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie. W momencie zmiany leczenia w ramach programu lekowego nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.

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

3.8.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna zmieniało się na przestrzeni XX wieku. Na początku zmiany terapeutyczne dotyczyły w szczególności diety. Następnie w latach 40. wprowadzono GKS, a w latach 70. i 80. leczenie terapiami immunomodulującymi. Pod koniec lat 90. nastąpił przełom w leczeniu ChLC – wprowadzono terapie biologiczne [Bertin 2024]. Celem leczenia ChLC jest indukcja remisji choroby oraz utrzymanie jej w dłuższej perspektywie [Scheurlen 2023].

Obecnie dostępne metody leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmują m.in. inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab), inhibitory IL-12/IL-23 p40 (ustekinumab), integryny $\alpha 4\beta 7$ (wedolizumab) oraz inhibitor JAK (upadacytynib). Stosunkowo niedawno w leczeniu ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanego do ciężkiego zarejestrowane zostały również ryzankizumab i guselkumab (inhibitory IL-23) [Bertin 2024], które aktualnie nie są finansowane w Polsce w leczeniu ChLC [Obwieszczenie MZ].

Pomimo licznych terapii zalecanych w leczeniu ChLC, remisja choroby nie zawsze jest osiągnięta lub utrzymywana przy ich stosowaniu, co kształtuje koncepcję „sufitu terapeutycznego”, rozumianą jako maksymalną skuteczność leczenia dostępnymi opcjami terapeutycznymi [Bertin 2024]. Wskazuje się także konieczność personalizacji leczenia, która polega na dostosowaniu terapii do nasilenia i progresji choroby oraz odpowiedzi na zastosowane dotychczas terapie [Colombel 2017].

W chorobie Leśniowskiego-Crohna szczególnie istotne jest szybkie rozpoczęcie terapii biologicznej. Dostępne dowody wskazują, iż wczesne zastosowanie terapii biologicznej wiąże się z większą korzyścią w zakresie gojenia wewnątrzłonowego (ang. *transmural healing*) oraz częstości uzyskiwania remisji klinicznej i endoskopowej, co przekłada się na mniejszą częstość hospitalizacji oraz wykonywanych zabiegów chirurgicznych [Reves 2025, Noor 2024].

W leczeniu chorób zapalnych jelit możliwe jest zastosowanie dwóch strategii leczenia:

- „*step-up*”, tj. stosowanie w pierwszej kolejności terapii konwencjonalnej, a następnie leków biologicznych;
- „*top-down*”, tj. stosowanie leków biologicznych w 1. linii leczenia [Kucha 2022].

Optymalną strategią w leczeniu ChLC jest podejście „*top-down*”, ponieważ wczesne zastosowanie zaawansowanej terapii umożliwia maksymalizację korzyści z leczenia. Wykazano, że wczesne zastosowanie zaawansowanej terapii skutkuje uzyskaniem większych korzyści klinicznych względem podejścia „*step-up*”, szczególnie w zakresie:

- opóźnienia zaostrzeń choroby;
- zwiększenia częstości uzyskiwania remisji endoskopowej;
- zwiększenia częstości uzyskania trwałej remisji bez konieczności stosowania steroidów oraz bez konieczności wykonywania zabiegów chirurgicznych;
- szybszej redukcji stężenia CRP i kalprotektyny w kale [Noor 2024].

Co więcej, zastosowanie strategii „*step-up*” w przypadku większego nasilenia choroby może skutkować wprowadzeniem terapii biologicznych zbyt późno, a tym samym prowadzić do komplikacji [Colombel 2017].

Dostęp do nowych terapii ChLC w Polsce jest wciąż gorszy w porównaniu z krajami Europy Zachodniej. Problemem jest także zbyt długi czas pomiędzy rejestracją leku w danym wskazaniu, a możliwością jego zastosowania w praktyce klinicznej [Termedia 2025]. Dzięki nowym terapiom lekarze mają możliwość stosowania różnych wariantów leczenia. Większy wybór dostępnych opcji leczenia pozwala na znacznie lepsze dopasowanie leczenia do potrzeb chorego [Rynek Zdrowia 2024]. Ponadto, dostęp do nowych opcji terapeutycznych jest niezwykle ważny w leczeniu ChLC, ponieważ chorzy z czasem mogą tracić odpowiedź na zastosowane leczenie [Rynek Zdrowia 2024]. Około 50% chorych doświadcza wtórnej utraty odpowiedzi na terapię biologiczną (co oznacza, że początkowo skuteczna terapia z czasem przestaje działać), a 30% chorych doświadcza pierwotnego braku odpowiedzi na leczenie biologiczne [Bertin 2024]. Utrata odpowiedzi może prowadzić do eskalowania dawkowania, tj. zwiększenia podawanej dawki leku. Modyfikacja dawkowania jest skuteczna, jednak wiąże się także z dodatkowym obciążeniem ekonomicznym systemu opieki zdrowotnej [Panaccione 2023]. Przy utracie odpowiedzi na leczenie często skuteczną okazuje się zmiana na lek biologiczny o innym mechanizmie działania [Bertin 2024]. Konieczne jest zatem badanie dalszych opcji leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego, w tym nowych opcji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania [Scheurlen 2023].

Również Europejska Agencja Leków (EMA) podkreśla niezaspokojoną potrzebę leczniczą dotyczącą opracowania nowych produktów leczniczych. Pomimo dostępności cząsteczek o różnych mechanizmach działania, tj. anty-integriny, anty-IL-12/23 oraz inhibitory JAK,

dodatkowa opcja leczenia dla chorych, u których terapia biologiczna nie przyniosła rezultatu jest bardzo potrzebna [EMA EPAR 2025].

Kolejnym kluczowym aspektem niezaspokojonej potrzeby w populacji chorych na ChLC jest ograniczona liczba terapii bezpiecznych do stosowania u chorych planujących ciążę, będących w trakcie ciąży oraz karmiących piersią. Spośród opcji terapeutycznych dostępnych w ramach Programu lekowego B.32, UPA jest wskazywany jako terapia, którą należy przerwać przed poczęciem, i której nie powinno się stosować w czasie karmienia piersią. Podkreśla to niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz wskazuje na konieczność zwiększania liczby terapii bezpiecznych do stosowania w tej grupie chorych. Co istotne, MIRI to opcja terapeutyczna, którą bezpiecznie można stosować w czasie ciąży oraz karmienia piersią [AGA_BSG_ECCO_ACG 2025]. W obliczu ograniczonej liczby terapii dostępnych do stosowania w tej grupie chorych, stanowi cenne uzupełnienie praktyki klinicznej.

Choroba Leśniowskiego-Crohna znacząco obniża jakość życia. Chorzy zgłaszają gorszą kondycję fizyczną, emocjonalną oraz społeczną w porównaniu z populacją ogólną [Bertin 2024]. Przewlekły charakter choroby często prowadzi do zmniejszenia motywacji niezbędnej do utrzymania sprawności fizycznej oraz dostosowania się do choroby. Negatywne procesy poznawcze zwiększają ryzyko depresji wśród chorych, a gorsze samopoczucie, wynika nie tylko z podstawowych objawów klinicznych, ale także z towarzyszącego stresu emocjonalnego oraz psychicznego [Chrobak-Bień 2017a]. Przyczyną stresu może być również lęk przed działaniami niepożądanymi stosowanego leczenia czy obawa przed koniecznością interwencji chirurgicznej [PTG 2021]. Warto zaznaczyć, że chorzy zmagają się na co dzień z licznymi objawami żołądkowo-jelitowymi, tj. częstymi wypróżnieniami związanymi z koniecznością natychmiastowego dostępu do toalety. Dodatkowo częste wypróżnienia, które pojawiają się również w nocy, niekorzystnie wpływają na sen, co skutkuje obniżeniem poziomu energii oraz prowadzi do przewlekłego zmęczenia. Postępujące uszkodzenie jelit i ich dysfunkcja na skutek postępującego stanu zapalnego, a następnie pojawienie się powikłań ChLC zmuszają chorych do ograniczenia aktywności społecznej, zawodowej oraz rodzinnej [Reves 2021, Schoefs 2023]. Choroba Leśniowskiego-Crohna wiąże się także z obciążeniami w sferze emocjonalnej oraz negatywnie wpływa na satysfakcję z życia [Chrobak-Bień 2017].

Obniżenie jakości życia mierzonej w skali oceniającej jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) jest bardziej widoczne w aktywnych fazach choroby i poprawia się w czasie remisji. Jednakże jakość życia porównywalna z populacją ogólną jest praktycznie nieosiągalna dla chorych z ChLC, nawet w czasie remisji choroby [Bertin 2024].

Chorzy z ChLC muszą zmagać się z bardzo dużym obciążeniem zdrowotnym i finansowym. W okresie zaostrzeń chorzy często nie są w stanie wykonywać swoich obowiązków zawodowych [Medycyna Praktyczna 2018]. Jest to spowodowane częstszymi wizytami lekarskimi czy hospitalizacjami, które prowadzą do licznych nieobecności w pracy. Nieobecność w pracy może zmuszać chorych do zmiany wykonywanej pracy lub też prowadzić do jej całkowitej utraty. W związku z tym chorzy z ChLC w porównaniu z ogółem populacji wykazują niższą aktywność zawodową, co ma znaczny negatywny wpływ na jakość ich życia [Chrobak-Bień 2017].

W 2013 r. całkowity roczny koszt obciążenia ekonomicznego ChLC w Europie i USA wynosił ok. 30 miliardów euro, przy czym koszty pośrednie, tj. utrata produktywności i absenteizm, stanowią ponad połowę tych kosztów [Bertin 2024]. W okresie zaostrzenia choroby chorzy z ChLC nie są zdolni do pracy, a ich produktywność drastycznie maleje. Eksperci szacują, że wysokość utraconej produktywności przez chorego w okresie zaostrzenia choroby w Polsce wynosi 3,5 tys. zł, co daje całkowitą stratę dla gospodarki ok. 130 do 140 mln zł w skali roku [Medycyna Praktyczna 2018]. Do głównych czynników wpływających na koszty związane z ChLC należą m.in. stopień nasilenia choroby, hospitalizacje, operacje oraz stosowanie terapii biologicznych [Bertin 2024]. Eksperci zwracają uwagę, że za zwiększenie wydatków publicznych w opiece nad chorymi na NChZJ, w tym ChLC, odpowiedzialny jest proces diagnostyczno-terapeutyczny. Środki publiczne przeznaczone na rozpoznawanie i leczenie są niewystarczające. W konsekwencji chorzy rozpoznawani są zbyt późno, a stosowana terapia jest nie dość skuteczna [Zagórowicz 2023]. U ok. 20% chorych na ChLC rozwija się choroba okołoodbytnicza w czasie 10 lat od rozpoznania, przy czym u 11,5% występuje ona w momencie rozpoznania. Zwężenia, przetoki i ropnie, będące powikłaniami ChLC, występują u ok. 50% chorych [Bertin 2024]. Powoduje to konieczność przeznaczenia dodatkowych środków publicznych na leczenie ciężkich powikłań choroby oraz wypłacania świadczeń wynikających z niezdolności do pracy [Zagórowicz 2023].

Badania przeprowadzone na terenie Polski wskazują, że im większy jest dostęp chorych do innowacyjnego leczenia ChLC, tym mniejsze są wydatki Zakładu Ubezpieczeń Społecznych i Kasy Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego. Podkreśla to na realne korzyści zarówno dla samych chorych, którzy mają szansę na otrzymanie skutecznej terapii, jak i dla budżetu państwa [Zagórowicz 2023].

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie (IL) 23 [ChPL Omvo[®]]. Jego innowacyjny mechanizm działania polega na

selektywnej inhibicji IL-23, przez co wpływa na komórki Th17, które pełnią kluczową funkcję w procesie przewlekłego stanu zapalnego [Rynek Zdrowia 2024, ChPL Omvo[®]]. Eksperci kliniczni zaznaczają, że jest to ważna opcja terapeutyczna dla chorych z ChLC, w szczególności dla tych, dla których wcześniejsze leczenie biologiczne zakończyło się niepowodzeniem [Termedia 2024]. W porównaniu z UST, MIRI blokuje bardziej specyficznie ścieżkę prozapalną, nie blokując jednocześnie elementów odpowiedzi przeciwzapalnej.

Mirikizumab wykazuje bardzo dobre wyniki w badaniach klinicznych. Jest to terapia charakteryzująca się bardzo korzystnym ogólnym profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania¹⁵, co pozwala na jego stosowanie w szerszej grupie chorych, m.in. u osób starszych i z chorobami współistniejącymi [Rynek Zdrowia 2024, Ferrante 2024, Barnes 2025].

Warto także zaznaczyć, że w badaniu klinicznym *VIVID-1*, przeprowadzonym z udziałem chorych z ChLC, MIRI wykazał skuteczność zarówno w zakresie ocenianych pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych. Chorzy stosujący MIRI osiągnęli odpowiedź na terapię ocenianą według PRO w 12. tygodniu, a także remisję kliniczną oraz odpowiedź endoskopową w 52. tygodniu, a wyniki wskazywały na istotną statystycznie korzyść względem placebo. Istotna statystyczna korzyść względem UST została osiągnięta w zakresie redukcji markerów stanu zapalnego, tj. stężenia CRP i kalprotektyny w kale oraz w ocenie złożonego punktu końcowego, obejmującego remisję kliniczną ocenianą według CDAI i odpowiedź endoskopową ocenianą według SES-CD [Ferrante 2024, D'Haens 2024].

Mirikizumab charakteryzuje się stabilnym efektem terapeutycznym i wysoką skutecznością terapii, zarówno u chorych nie stosujących uprzednio terapii biologicznych, jak i tych po wcześniejszym niepowodzeniu terapii biologicznej [Ferrante 2024, Barnes 2025, D'Haens 2025].

Poważny problem i wyzwanie w ChLC stanowią przetoki okołododbytnicze, występujące u około 10% do 15% chorych [MedExpress 2023].

¹⁵ Zdarzenia szczególnego zainteresowania obejmują m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, ciężkie zakażenia i zaburzenia wątroby. Szczegółowe informacje przedstawiono w analizie klinicznej dla produktu leczniczego Omvo[®].

Dodatkowo wykonana *post-hoc* analiza, w której porównano trajektorię odpowiedzi MIRI vs UST z badania *VIVID-1*, wskazuje na większy odsetek chorych określanych jako osiagających odpowiedź lub bardzo dobrą odpowiedź (ang. *super responder*) w grupie MIRI niż w grupie UST. Analiza odsetków chorych bez odpowiedzi lub z niepełną odpowiedzią (ang. *non/incomplete responder*) także wskazuje na większą korzyść w grupie MIRI względem UST [Schreiber 2025].

Skuteczność MIRI została potwierdzona również w badaniu *VIVID-2*. Chorzy stosujący UST, którzy pierwotnie nie osiągnęli odpowiedzi endoskopowej, po zmianie leczenia na MIRI osiągnęli remisję kliniczną [D'Haens 2025].

Dodatkowo, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, leczenie MIRI może umożliwić osiągnięcie kompleksowej kontroli nad chorobą i złagodzić uciążliwe objawy, m.in. parcie na stolec [Lilly 2024]. Leczenie MIRI może zatem znacznie polepszyć jakość życia chorych na ChLC. Warto również zaznaczyć, że leczenie to nie wymaga eskalacji dawek leku, co wpływa na przewidywalność kosztów terapii dla płatnika publicznego [Rynek Zdrowia 2024]. Jest to istotne, gdyż zalecenia w ChPL dla innych terapii UPA, WED i ADA umożliwiają eskalację dawkowania [ChPL Amgevita[®], ChPL Entyvio[®], ChPL Rinvoq[®]], co skutkuje ograniczoną przewidywalnością kosztów poniesionych przez płatnika publicznego.

Mirikizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych z ChLC, którą jest konieczność udostępniania chorym z ChLC nowych, alternatywnych opcji terapeutycznych. Dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych terapii lekarze uzyskują możliwość zastosowania u chorego terapii dopasowanej do jego charakterystyki klinicznej i lepiej odpowiadającej na jego potrzeby. Terapia mirikizumabem charakteryzuje się innowacyjnym mechanizmem działania, a eksperci kliniczni podkreślają, iż mirikizumab stanowi ważną opcję terapeutyczną dla chorych z ChLC. Wskutek udostępnienia terapii MIRI chorzy na ChLC, zyskają alternatywną, wysoce skuteczną opcję terapeutyczną, która charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania¹⁶. Dodatkową korzyścią z osiągnięcia kompleksowej kontroli nad chorobą będzie umożliwienie znaczącej poprawy jakości życia chorych.

¹⁶ Zdarzenia szczególnego zainteresowania obejmują m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, ciężkie zakażenia i zaburzenia wątroby. Szczegółowe informacje przedstawiono w analizie klinicznej dla produktu leczniczego Omvo[®].

4. Interwencja – mirikizumab

Produkt leczniczy Omvo[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej po raz pierwszy 26.05.2023 roku w leczeniu WZJG [ChPL Omvo[®]]. Natomiast rejestracja produktu leczniczego Omvo[®] we wskazaniu ChLC miała miejsce 12.02.2025 r. [EMA 2025]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V. [ChPL Omvo[®]].

Produkt leczniczy Omvo[®] dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 300 mg MIRI w 15 ml roztworu (20 mg/ml) oraz w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawkach:

- 100 mg MIRI w 1 ml roztworu w ampulko-strzykawce;
- 100 mg MIRI w 1 ml roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym;
- 200 mg MIRI w 2 ml roztworu w ampulko-strzykawce;
- 200 mg MIRI w 2 ml roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym [ChPL Omvo[®]].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Omvo[®]

Kod ATC¹⁷	L04AC24
Działanie leku	Mirikizumab (produkt leczniczy Omvo[®]) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23. IL-23, cytokina regulatorowa, wpływa na różnicowanie, ekspansję i przeżycie subpopulacji limfocytów T (np. limfocytów Th17 i Tc17) oraz subpopulacji komórek uczestniczących w mechanizmie odporności wrodzonej, stanowiących źródła cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, które przyczyniają się do rozwoju choroby zapalnej. U ludzi wykazano, że selektywne blokowanie IL-23 normalizuje wytwarzanie tych cytokin.
Zarejestrowane wskazanie	<u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt leczniczy Omvo[®] jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja. <u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Omvo[®] jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź

¹⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> <i>Dawka indukcyjna</i> Dawka indukcyjna wynosi 900 mg (3 fiołki po 300 mg każda) w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 90 minut, podawanej w tygodniach 0., 4. i 8. <i>Dawka podtrzymująca</i> Dawka podtrzymująca wynosi 300 mg (tj. jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z dawką 100 mg i jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z dawką 200 mg) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego. Wstrzyknięcia można podać w dowolnej kolejności. U chorych, u których w okresie do 24. tygodnia wykazano brak korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia. <u>Sposób podawania</u> Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Każda fiołka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia. <i>Podanie rozcieńczonego roztworu</i> • Zestaw do podania dożylnego (linia infuzyjna) powinien być podłączony do przygotowanego worka do podania dożylnego, a linia powinna być napełniona roztworem dożylnym. W chorobie Leśniowskiego-Crohna infuzję należy podawać przez co najmniej 90 minut. • Aby zagwarantować podanie pełnej dawki, na zakończenie infuzji należy przepłukać linię infuzyjną 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań. Płukanie powinno odbywać się z taką samą szybkością jak podawanie produktu leczniczego Omvo[®]. Czas potrzebny na wypłukanie roztworu produktu leczniczego Omvo[®] z linii infuzyjnej należy dodać do co najmniej 90-minutowego czasu infuzji w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub wstrzykiwaczu półautomatycznym są przeznaczone wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Miejsca wstrzyknięcia obejmują brzuch, udo i tylną część ramienia. Po przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych chory może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Omvo[®]. Chorego należy pouczyć, aby za każdym razem wykonywał wstrzyknięcie w inne miejsce. Przykładowo, jeśli pierwsze wstrzyknięcie wykonano w okolicy brzucha, drugie – konieczne do podania pełnej dawki – można wykonać w innym miejscu brzucha.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	<i>Program Lekowy B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)</i>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie produktem leczniczym Omvo [®] powinno być stosowane pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Omvo[®] i rozpocząć odpowiednie leczenie. Produkt leczniczy Omvo[®] może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Omvo[®] u chorych ze znaczącymi klinicznie aktywnymi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi lub nie będzie odpowiednio leczone. Choremu należy zalecić zasięgnięcie porady lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów znaczącego klinicznie ostrego lub przewlekłego zakażenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Omvo[®] do czasu ustąpienia zakażenia.

	Przed rozpoczęciem leczenia chorych należy zbadać pod kątem zakażenia gruźlicą. Chorych otrzymujących produkt leczniczy Omvo[®] należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. U chorych z gruźlicą utajoną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwegruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Omvo[®]. Należy oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc podczas indukcji (w tym wydłużony okres indukcji, jeśli dotyczy). Następnie należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny (co 1-4 mies.) zgodnie ze standardową praktyką postępowania z chorymi i stosownie do wskazań klinicznych. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Omvo[®] do czasu wykluczenia tego rozpoznania. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Omvo[®] należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich szczepień profilaktycznych zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. U chorych leczonych produktem leczniczym Omvo[®] należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 10 tygodni po jego zakończeniu. W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Omvo[®] w czasie ciąży. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Omvo[®], biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Produkt leczniczy Omvo[®] nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Omvo[®] jest oznaczony symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Omvo[®] jest obecnie finansowany w ramach <i>Programu Lekowego B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)</i> Poziom odpłatności: bezpłatny

Skróty: Tc – limfocyty T cytotoksyczne, Th – limfocyty T pomocnicze

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Omvo[®] oraz Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mirikizumabu

W ramach pierwotnej analizy wykonanej w lutym 2025 r. oraz jej aktualizacji 31.03.2026 r. poszukiwano rekomendacji dotyczące finansowania interwencji badanej¹⁸ we wnioskowanym wskazaniu, wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- NCPE (narodowe centrum farmakoekonomii w Irlandii) – <https://www.ncpe.ie/>;
- ZIN (holenderska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu.

W wyniku pierwotnego przeszukiwania oraz jego aktualizacji w bazach zagranicznych odnaleziono 6 opublikowanych rekomendacji finansowych, tj. rekomendacje wydane przez CDA-AMC, G-BA, NCPE, NICE, SMC i ZIN.

W 2025 r. agencje NCPE, SMC oraz ZIN wydały pozytywne rekomendacje dla mirikizumabu w populacji dorosłych chorych na ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie

¹⁸ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

odpowiedzieli wystarczająco lub przestali odpowiadać na leczenie konwencjonalne lub biologiczne bądź nie tolerowali tego leczenia.

W tym samym roku pozytywne warunkowe rekomendacje dla mirikizumabu wydały Agencje NICE oraz CDA-AMC. Jako warunek wskazano zastosowanie kryteriów leczenia analogicznych do pozostałych terapii zaawansowanych (CDA-AMC) oraz ograniczenie kosztów leczenia, przy czym NICE jako poziom odniesienia wskazał koszty leczenia RIS. Agencja NICE zaleca stosowanie mirikizumabu u dorosłych chorych na ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco, przestali odpowiadać na leczenie biologiczne lub nie tolerowali tego leczenia lub gdy zastosowanie inhibitorów TNF-alfa nie jest u tych chorych odpowiednią opcją leczenia.

Agencja G-BA zatwierdziła stosowanie mirikizumabu w populacji dorosłych chorych z ChLC, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. Wskazano, iż MIRI charakteryzuje się skutecznością i bezpieczeństwem porównywalnymi z UST oraz niższym kosztem terapii.

Na stronie AWMSG podano informację, że proces wydania rekomendacji nie został podjęty, ze względu na wydanie rekomendacji przez NICE.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę odnalezionych rekomendacji finansowych.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla mirikizumabu

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA 2025	Pozytywna	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancję na leczenia konwencjonalne lub biologiczne	Stosowanie MIRI zostało zatwierdzone przez G-BA w oparciu o dokumentację zapewnioną przez wnioskodawcę, dokumentację G-BA, ocenę kosztów terapii i szacunkową liczbę chorych, a także oświadczenia w formie pisemnej i ustnej. Nie wykazano dodatkowej korzyści względem UST na podstawie dostępnych dowodów – MIRI charakteryzuje się porównywalnym profilem skuteczności i bezpieczeństwa względem UST. Mirikizumab charakteryzuje się korzystnym koszt terapii w porównaniu z innymi zaawansowanymi lekami refundowanymi w tej populacji, co jest istotne przy wykazanej podobnej skuteczności i bezpieczeństwie.
NCPE 2025	Pozytywna	Dorośli chorzy z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancję na leczenia konwencjonalne lub biologiczne	Agencja NCPE oceniła produkt leczniczy OmvoH® na podstawie szybkiego przeglądu (ang. <i>rapid review</i>) i nie wymaga przeprowadzenia pełnego HTA. Zalecono refundację produktu leczniczego OmvoH® w zaproponowanej cenie.
ZIN 2025	Pozytywna	Dorośli chorzy z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancję na leczenia konwencjonalne lub biologiczne	Agencja ZIN zaleca refundację włącznie produktu leczniczego OmvoH® do podstawowego pakietu świadczeń w Holandii dla chorych z aktywną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne. W badaniu <i>VIVID-1</i> nie wykazano klinicznie istotnych różnic pomiędzy MIRI a UST pod względem odsetka chorych, u których uzyskano odpowiedź kliniczną oraz utrzymano remisję choroby. Obie terapie charakteryzowały się również porównywalną poprawą jakości życia chorych oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Ponadto ZIN uznał MIRI za terapeutycznie równoważną alternatywę dla WED, UPA i RYZ, opierając się na wynikach metaanalizy sieciowej potwierdzającej równoważność tych terapii względem UST.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
SMC 2025	Pozytywna	Dorośli z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco lub przestali odpowiadać na leczenie konwencjonalne lub biologiczne lub nie tolerowali tego leczenia	Mirikizumab stanowi kolejną opcję leczenia w klasie terapeutycznej inhibitorów interleukin. W badaniu <i>VIVID-1</i> osiągnięto pierwszorzędowe punkty końcowe, wykazując wyższość mirikizumabu nad placebo w zakresie wyników zgłaszanych przez chorych dotyczących objawów ChLC w zestawieniu z wynikami klinicznymi (na podstawie wskaźnika CDAI) oraz endoskopowymi. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy mirikizumabem a ustekinumabem w wynikach dla drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki były zasadniczo spójne we wszystkich podgrupach, niezależnie od wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego.
CDA-AMC 2025	Pozytywna warunkowo	Dorośli chorzy z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie, utratę odpowiedzi lub nietolerancję na leczenie konwencjonalne lub biologiczne	Komitet CDA-AMC rekomenduje stosowania MIRI w leczeniu dorosłych chorych z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: • zastosowania kryteriów leczenia obowiązujących w obecnie istniejących publicznych planach leczenia; • redukcji kosztu leczenia. Agencja CDA-AMC wydała decyzję w oparciu o wyniki z badania <i>VIVID-1</i> oraz wyniki metaanalizy sieciowej przedłożonej przez wnioskodawcę. W badaniu <i>VIVID-1</i> wykazano istotną statystycznie i klinicznie skuteczność MIRI w porównaniu z PLC oraz porównywalną skuteczność względem UST u dorosłych chorych z aktywną ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerowali wcześniejszych terapii. Lek poprawiał odpowiedź kliniczną, remisję oraz wyniki jakości życia, a jego profil bezpieczeństwa był zgodny z oczekiwaniami dla tej klasy leków, bez nowych sygnałów bezpieczeństwa. Wyniki metaanalizy sieciowej nie pozwoliły na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w związku z ograniczeniami metodyki, a zatem efekt kliniczny MIRI względem komparatorów pozostaje niejasny
NICE 2025	Pozytywna warunkowo	Dorośli z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco, przestali odpowiadać na leczenie biologiczne lub nie tolerowali tego leczenia lub gdy zastosowanie inhibitorów TNF-alfa nie jest u tych chorych odpowiednią opcją leczenia	Dowody z badań klinicznych pokazują, że mirikizumab jest równie skuteczny jak ustekinumab w łagodzeniu objawów i osiągnięciu remisji choroby. Porównania pośrednie mirikizumabu z innymi terapiami biologicznymi są niepewne. Jednak uwzględniając opinię ekspertów klinicznych, istnieją wystarczające dowody, że mirikizumab prawdopodobnie działa równie dobrze jak ryzankizumab. Eksperci kliniczni sugerują, żeby mirikizumab był stosowany na tym samym etapie ścieżki leczenia co ryzankizumab.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Aby mirikizumab został zarekomendowany jako opcja terapeutyczna, musi kosztować mniej lub mieć podobne koszty do RYZ, który jest komparatorem rekomendowanym przez NICE. Koszty mirikizumabu są podobne lub niższe niż koszty ryzankizumabu, który jest zalecany po niepowodzeniu leczenia biologicznego, jego przerwaniu lub nietolerancji albo gdy inhibitory TNF-alfa są nieodpowiednią opcją leczenia.

5. Komparatory

5.1. 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 Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)* [Ustawa 2011 z późn. zm.] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

U chorych z ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przypadku niepowodzenia leczenia standardowego, zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania klinicznego stosuje się inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) oraz upadacytynib, ustekinumab, ryzankizumab, guselkumab, wedolizumab i mirikizumab. Niepowodzenie leczenia standardowego zdefiniowane jest jako niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja stosowanego leczenia.

W Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji, określoną zapisami *Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)*, stanowią następujące leki: ustekinumab, upadacytynib, wedolizumab, infliksymab i adalimumab. Do leczenia w niniejszym Programie Lekowym kwalifikują się m.in. chorzy z czynną postacią ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy braku odpowiedzi na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia. Grupa ta jest tożsama z populacją docelową dla mirikizumabu, rozpatrywaną w niniejszej analizie, tj. dorośli z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.

W ramach Programu Lekowego B.32. w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych lub nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie dozwolona jest zmiana leku na inny spośród objętych zapisami Programu Lekowego. W ramach Programu Lekowego nie jest dozwolona ponowna kwalifikacja do terapii substancją czynną, która była wcześniej nieskuteczna w leczeniu ChLC u chorego.

Guselkumab, certolizumab pegol oraz ryzankizumab zalecane przez zagraniczne wytyczne, aktualnie nie stanowią komparatorów dla mirikizumabu, ponieważ w Polsce nie są objęte finansowaniem w analizowanej populacji. Zgodnie z informacją odnaniezoną na stronie AOTMiT obecnie toczą się procesy refundacyjne dla guselkumabu oraz ryzankizumabu [AOTMiT 10/2026 ZLC, AOTMiT 179/2025 ZLC] – leków z grupy przeciwciał skierowanych przeciw IL-23, do której należy także mirikizumab [ChPL Omvo[®], ChPL Skyrizi[®], ChPL Tremfya[®]].

Spośród terapii finansowanych ze środków publicznych w Polsce, inhibitory czynnika TNF-alfa mają ugruntowaną pozycję w praktyce klinicznej – są stosowane w leczeniu ChLC od 1998 r. Ustekinumab został zatwierdzony do leczenia ChLC w 2016 roku, dlatego w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa stanowi nowszą opcję terapeutyczną. Jednakże, należy zauważyć, że dostępne obecnie produkty lecznicze zawierające infliksymab oraz adalimumab są terapiami biopodobnymi (ang. *biosimilar*) [Cheifetz 2018], podobnie jak UST [Carmona-Rocha 2024].

Terapie biopodobne pod pewnymi względami różnią się od substancji referencyjnych – są to większe oraz bardziej skomplikowane związki biologiczne [Cheifetz 2018]. Z uwagi na różnice w metodach produkcji leków, można zaobserwować zmienność cząsteczek występującą wskutek glikozylacji, fosforylacji bądź innych modyfikacji potranslacyjnych aminokwasów. Ponadto w przypadku leków zarejestrowanych w wielu wskazaniach substancje biopodobne są stosowane w oparciu o ekstrapolację wyników, ich skuteczność i bezpieczeństwo mogą nie być potwierdzone w badaniach klinicznych [EMA 2019]. Co więcej, zmienność cząsteczek potencjalnie może wpłynąć na wyniki kliniczne i immunogenność terapii [Cheifetz 2018]. Podsumowując, leki biopodobne INF, ADA oraz UST, w związku z różnicami w budowie substancji, mogą nie mieć potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwa w ChLC, co może wpływać na ich wiarygodność jako komparatorów.

W przeciwieństwie do wspomnianych wyżej terapii, dostępne obecnie terapie UPA, WED i MIRI nie są lekami biopodobnymi. Są to leki nowoczesne, zarejestrowane w leczeniu ChLC relatywnie niedawno, po dokładniejszym poznaniu etiologii i patogenezы choroby. Wszystkie te terapie są dostępne w postaci pierwotnych produktów leczniczych, nie będących

substancjami biopodobnymi, a ich skuteczność i bezpieczeństwo są dokładnie zbadane w odpowiednio zaprojektowanych badaniach klinicznych [ChPL Rinvoq[®], ChPL Entyvio[®], ChPL Omvo[®]]. Może to wskazywać, iż relatywnie nowe terapie biologiczne, tj. UPA i WED, będą bardziej odpowiednimi komparatorami dla MIRI w ChLC.

Należy podkreślić, że stosowanie inhibitorów TNF-alfa jest wskazywane w literaturze jako związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i zaostrzenia chorób demielinizacyjnych względem stosowania WED czy terapii anty-IL. Zalecane jest unikanie terapii inhibitorami TNF-alfa w przypadku niewydolności serca, nowotworów (czerniak i chłoniak), łuszczycy czy nawracających infekcji. Jako odpowiednie alternatywy dla inhibitorów TNF-alfa w tych populacjach chorych są wskazywane terapie nakierowane na integriny, interleukiny oraz inhibitory JAK [Imbrizi 2025].

Analiza terapii preferowanych w poszczególnych podgrupach chorych w związku z odmiennym mechanizmem działania leków sugeruje, iż wnioskowanie o skuteczności terapii MIRI należałoby prowadzić w oparciu przede wszystkim o porównanie względem UPA, UST i WED.

Zasadnym wydaje się także porównywanie substancji, które charakteryzują się podobnym oddziaływaniem na układ odpornościowy. Warto zatem wskazać, iż obecność przeciwciał przeciwko MIRI w badaniu *VIVID-1* wykryto u 12,6% chorych. Nie odnotowano wpływu na skuteczność leku, co wskazuje na niską immunogenność [Jairath 2025]. Niewielką immunogenność terapii odnotowano także w badaniach przeprowadzonych dla WED i UST – wskaźniki obecności przeciwciał w odpowiedzi na podanie leku wyniosły odpowiednio do 4,1% i 0,7% [Velikowa 2024]. Z kolei w przypadku UPA, w związku z jego odmiennym mechanizmem działania, wytworzenie przeciwciał w odpowiedzi na lek nie jest możliwe [ChPL Rinvoq[®]]. Natomiast leki z grupy inhibitorów czynnika TNF-alfa charakteryzuje duże ryzyko wytworzenia przeciwciał. Odsetki chorych, u których odnotowano obecność przeciwciał przeciw lekowym w badaniach klinicznych dla INF czy ADA sięgały odpowiednio nawet 65,2% oraz 38% [Velikowa 2024]. Oddziaływanie inhibitorów TNF-alfa na układ odpornościowy większe niż w przypadku pozostałych komparatorów może uzasadnić wskazanie UPA, UST oraz WED jako głównych komparatorów.

Uwzględniając powyższe informacje stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla MIRI we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są wszystkie opcje terapeutyczne finansowane w ramach Programu Lekowego B.32, przy czym:

- **komparatory główne stanowią:**
 - upadacytinib;
 - ustekinumab;
 - wedolizumab;
- **komparatory dodatkowe obejmują:**
 - infliksymab¹⁹;
 - adalimumab.

5.2. Charakterystyka komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wybranych komparatorów dla mirikizumabu w leczeniu ChLC o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają biały lub białawy liofilizowany krążek lub proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiołka zawiera 300 mg WED. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg WED. Produkt leczniczy Entyvio® dostępny jest również w postaci 108 mg roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 108 mg WED w 0,68 ml.

Produkt leczniczy Remsima® dostępny jest w postaci fiolek, które zawierają biały proszek do sporządzania koncentratu do infuzji. Każda fiołka zawiera 100 mg INF. Po wykonaniu rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg INF. Dodatkowo dostępna jest postać podskórna produktu Remsima® (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) – każdy jednodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony o pojemności 1 ml zawiera 120 mg infliksymabu¹⁹.

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

¹⁹ Najnowsze dostępne wytyczne kliniczne wskazują, że podskórne podawanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym jest traktowane jako opcja terapeutyczna równoważna klasycznemu schematowi podtrzymującemu z zastosowaniem dożylniej drogi podania [ACG 2025, BSG 2025].

Stelara[®] dostępny jest również jako roztwór do wstrzykiwań o przezroczystej do nieznacznie opalizującej, bezbarwnej do jasnożółtej barwie, w postaci:

- 45 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg UST w 0,5 ml roztworu;
- 90 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg UST w 1 ml roztworu;
- 90 mg roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 90 mg UST w 1 ml roztworu.

Produkt leczniczy Amgevita[®] (przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór) dostępny jest w postaci 40 mg roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mg ADA w 0,8 ml roztworu. Stężenie roztworu wynosi 50 mg/ml.

Produkt leczniczy Rinvoq[®] dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w 3 dawkach:

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 11.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Infliksymab (Remsima®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika TNF-alfa Kod ATC: L04AB02	10.09.2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Celltrion Healthcare Hungary Kft.	Infliksymab to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne. Z dużym powinowactwem wiąże się on zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika TNF-alfa. Natomiast nie ma możliwości wiązania się z limfotoksyną α.	Produkt leczniczy Remsima® jest wskazany do stosowania m.in.: leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci ChLC u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia lub w leczeniu czynnej postaci ChLC z przetokami u dorosłych chorych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).	5 mg/kg mc. stosowane w infuzji dożylniej. Następnie po okresie 2 tyg. od pierwszego podania dodatkowo 5 mg/kg mc. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. U chorych odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia: • podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tyg. po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tyg. lub • ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc., jeśli objawy choroby wystąpią ponownie. Leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli chory nie odpowiada na leczenie po 2 dawkach infuzji dożylniej, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane	Infliksymab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach <i>Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)</i>. Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem chorych, którzy nie odpowiedzieli w czasie 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji. Sposób podania: infuzja dożylna trwa 2 godz. Należy obserwować wszystkich chorych, którym podano infliksymab przez co najmniej 1-2 godz. po infuzji. U niektórych dorosłych chorych, którzy tolerowali przynajmniej 3 początkowe 2-godz. wlewy infliksymabu (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, możliwe jest uwzględnienie podania kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godz. Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym podaje się wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia	
Wedolizumab (Entyvio®) Grupa farmakoterapeutyczna: środki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L04AG05	22.05.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharma A/S	Wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z integralną $\alpha_4\beta_7$, która ulega preferencyjnej ekspresji na wychwytywanych w jelitach pomocniczych limfocytach T. Wedolizumab, wiążąc się z $\alpha_4\beta_7$ na odpowiednich limfocytach, hamuje ich	Produkt leczniczy Entyvio® jest wskazany do stosowania m.in. w leczeniu dorosłych chorych z ChLC o stopniu nasilenia umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika TNF-alfa.	Wedolizumab podaje się w dawce 300 mg w infuzji dożylnej w tyg. 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. U chorych bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu w tyg. 10. U chorych reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tyg., od tyg. 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej w czasie 14 tyg., należy przerwać leczenie. U części chorych, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie,	Wedolizumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach <i>Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50).</i> Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		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 $\alpha_E\beta_7$.		korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tyg. U chorych, którzy zareagowali na leczenie można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. Sposób podania: produkt leczniczy Entyvio® 300 mg należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 30 minut. Roztwór do wstrzykiwań (wampułkostrzykawce i wstrzykiwaczu) służy wyłącznie do podawania podskórnego, w ramach leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, w dawce 108 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tyg. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej, a następnie podawać co 2 tyg.	
Ustekinumab (Stelara®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin Kod ATC: L04AC05	16.01.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną 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	Produkt leczniczy Stelara® jest wskazany m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF-alfa	Terapię ustekinumabem należy rozpoczynać od podania pojedynczej dożylnej dawki dostosowanej do masy ciała chorego. Roztwór do infuzji przygotowuje się, stosując odpowiednią liczbę fiolek (jedna fiołka Stelara® 130 mg) w zależności od masy ciała chorego: • ≤ 55 kg: zalecana dawka to 260 mg, czyli 2 fiołki; • > 55 kg do ≤ 85 kg: zalecana dawka to 390 mg, czyli 3 fiołki;	Ustekinumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach <i>Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)</i> . Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		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-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab 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 heterodimerycznymi 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. Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym.		>85 kg: zalecana dawka to 520 mg, czyli 4 fiołki. Pierwszą dawkę drogą podskórną 90 mg należy podać w 8 tyg. po zastosowaniu dawki dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tyg. Chorzy z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tyg. od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać drugą dawkę podskórną. Chorzy, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tyg., mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na co 8 tyg. Na podstawie oceny klinicznej choroby mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tyg. lub co 12 tyg. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tyg. od dożylniej dawki indukującej lub po 16 tyg. od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tyg. W czasie leczenia UST można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub odstawić je zgodnie ze standardami postępowania. W razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tyg. jest bezpieczne i skuteczne.	

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				Sposób podania: ustekinumab stosowany dożylnie należy podawać przez co najmniej 1h. Roztwór do wstrzykiwań (w ampułkostrzykawce i wstrzykiwaczu podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym	
Adalimumab (Amgevita®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika TNF-alfa. Kod ATC: L04AB04	22.03.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V.	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF, blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.	Produkt leczniczy Amgevita® jest wskazany m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.	Zalecany schemat dawkowania produktu Amgevita® w okresie indukcji u dorosłych chorych z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tyg. 0, a następnie 40 mg w 2. tyg. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tyg. 0., a następnie 80 mg w 2. tyg. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji. Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co 2. tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli chory przerwał stosowanie produktu Amgevita® a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Amgevita®. Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej. U chorych, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie	Adalimumab w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach <i>Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50).</i> Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				adalimumabem 40 mg co 2. tydzień może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co 2 tygodnie. U chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tyg. może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tyg. włącznie. U chorego nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia. Sposób podawania: Produkt Amgevita® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.	
Upadacytynib (Rinvoq®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kinazy janusowej. Kod ATC: L04AF03	16.12.2019 r. Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych, które są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału	Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany m.in.: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.	Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 12 tyg. U chorych, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej można rozważyć przedłużenie leczenia indukcyjnego o dodatkowe 12 tyg. z zastosowaniem dawki 30 mg raz na dobę. Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u chorego: 15 mg jest zalecana u chorych z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego; 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u chorych, u których występuje obciążenie chorobami, ale którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE	Upadacytynib w analizowanym wskazaniu jest finansowany w ramach <i>Programu Lekowego B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50).</i> Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji z kolei moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów. W testach na komórkach ludzkich upadacynyb preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2. Cytokiny prozapalne (głównie IL-6, IL-7, IL-15 oraz interferon gamma) przekazują sygnały poprzez szlak JAK1 i uczestniczą w patologii zapalnych chorób jelit. Hamowanie JAK1 przez upadacynyb moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK		i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę; Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź. U chorych w wieku ≥ 65 r.ż. zalecana dawka podtrzymująca wynosi 15 mg raz na dobę. Sposób podawania: Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.	

Komparator, grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalnych chorób jelit.			

Skróty: VCAM-1 – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń, NK – „naturalni zabójcy” (komórki), VTE – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, CD – antygen różnicowania komórkowego

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich Charakterystyk produktów leczniczych (*ChPL Remsima*®, *ChPL Entyvio*®, *ChPL Stelara*®, *ChPL Amgevita*®, *ChPL Rinvoq*®) i *Obwieszczenia MZ*

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Głównym celem leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna jest wywołanie remisji, a następnie utrzymanie jej w jak najdłuższym czasie [PTG 2021]. Indukcja i utrzymanie remisji polegają na kontroli stanu zapalnego oraz zmniejszeniu stopnia nasilenia objawów [EMA 2023]. Aktywność choroby oceniana jest m.in. za pomocą skali CDAI lub wskaźnika HB, natomiast wskaźnik CRP i kalprotektyna w kale są czynnikami prognostycznymi dla dobrej odpowiedzi klinicznej, a następnie utrzymania choroby w remisji. Innymi ważnymi punktami końcowymi w ChLC są odpowiedź endoskopowa mierzona w skali SES-CD oraz jakość życia [PTG 2021]. Remisja choroby wiąże się również z wygojeniem błony śluzowej jelita. Wyleczenie owrzodzeń jelitowych oraz remisja endoskopowa prowadzą do zmniejszenia liczby hospitalizacji, kolektomii, dysplazji czy raka jelita grubego. Jednakże całkowite wygojenie błony śluzowej może być znacznie trudniejsze do osiągnięcia niż samo zmniejszenie nasilenia objawów [EMA 2023, PTG 2021].

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

- odpowiedź na leczenie, w tym odpowiedź kliniczna i endoskopowa;
- remisja choroby, w tym remisja kliniczna, endoskopowa i kliniczna wolna od kortykosteroidów;
- zmiana w skali numerycznej skali oceny pilności wypróżnień (UNRS);
- stężenie CRP oraz kalprotektyny w kale;

- jakość życia;
- 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. 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.

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 12.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Produkt leczniczy Omvo[®] wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja. Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, chorzy na ChLC, którzy nie byli wcześniej leczeni, dzieci.
Interwencja	Mirikizumab stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym ChPL Omvo[®]. <u>Dawkowanie</u> <i>Dawka indukcyjna</i> Dawka indukcyjna wynosi 900 mg (3 fiołki po 300 mg każda) w infuzji dożyłnej trwającej co najmniej 90 minut w tygodniach 0., 4. i 8. <i>Dawka podtrzymująca</i> Dawka podtrzymująca wynosi 300 mg (tj. jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z dawką 100 mg i jedna ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z dawką 200 mg) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego. Wstrzyknięcia można podać w dowolnej kolejności. U chorych, u których w okresie do 24. tygodnia wykazano brak korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.	Inna niż wymieniona.
Komparatory ²⁰	Leki finansowane aktualnie w ramach Programu Lekowego B.32., przy czym: - komparatory główne stanowią: - upadacyty nib; - ustekinumab; - wedolizumab; - komparatory dodatkowe obejmują: - infliksymab; - adalimumab.	Nie zgodny z założeniami.

²⁰ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.	
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d
	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; • jakość życia; • biomarkery stany zapalne (CRP, kalprotektyna w kale); • profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy).	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 jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²¹).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. <u>Komentarz:</u> abstrakty konferencyjne włączane będą tylko w przypadku, gdy będą w nich uwzględnione dane dla dłuższego niż w publikacji pełnotekstowej okresu obserwacji.	Niezgodne z założonymi.
	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 kluczowe w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, dla których w publikacji pełnotekstowej nie przedstawiono wyników lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

²¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 13.

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 3.7
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 3.8.1, 3.8.2, 3.8.3, 5

8. Spis tabel

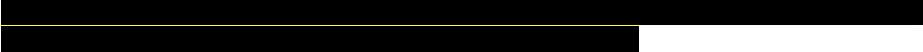
Tabela 1. Klasyfikacja wiedeńska oraz montrealaska w chorobie Leśniowskiego-Crohna	14
Tabela 2. Choroby o podobnym obrazie klinicznym z ChLC konieczne do różnicowania w trakcie stawiania rozpoznania ChLC	22
Tabela 3. Ocena aktywności ChLC w oparciu o skalę CDAI	23
Tabela 4. Ocena aktywności ChLC w oparciu o skalę HB	24
Tabela 5. Klasyfikacja aktywności ChLC na podstawie skali CDAI oraz wskaźnika HB	25
Tabela 6. Punktacja w ocenie zmian endoskopowych w skali SES-CD	25
Tabela 7. Obraz kliniczny u chorych na ChLC w zależności od lokalizacji zmian	26
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	34
Tabela 9. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach programów lekowych oraz wykazu A w Polsce	54
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Omvo [®]	64
Tabela 11. Charakterystyka komparatorów	77
Tabela 12. Schemat PICOS	88
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	91

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Patogeneza ChLC o podłożu immunologicznym	18
--	----

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 10/2026 ZLC	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenia MZ – 179/2025 ZLC Skyrizi, Risankizumabum https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9429-10-2026-zlc?highlight=WYJza3IyaXppliwiid3NreXJpemkiXQ== (data dostępu: 17.04.2026 r.)
AOTMiT 179/2025 ZLC	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenia MZ – 179/2025 ZLC Tremfya, Guselkumabum https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9280-179-2025-zlc?highlight=WYJ0cmVtZnlhll0= (data dostępu: 17.04.2026 r.)
AWA Rinvoq	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytinib) we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Analiza weryfikacyjna, Nr. OT.432.1.36.2023, 2023
Barnes 2025	Barnes E., Sands B.E., D'Haens G. i in. Long-term efficacy and safety of mirikizumab following 104 weeks of continuous treatment for Crohn's disease: results from the VIVID-2 open-label extension study, Inflammatory Bowel Diseases, Volume 31, Issue Supplement_1, February 2025, Page S10
Baumgart 2007	Baumgart D., Sandborn W., Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies, Lancet 2007, 369: 1641-1657
Bertin 2024	Bertin L., Crepaldi M., Zanconato M. i in., Refractory Crohn's Disease: Perspectives, Unmet Needs and Innovations, Clinical and Experimental Gastroenterology 2024, 17: 261-315
BIA Omvo [®]	Omvo [®] (mirikizumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2025
Carmona-Rocha 2024	Carmona-Rocha E. i Puig, L. Ustekinumab biosimilars. Biologics 2024, 4(4), 407–424.
Cheifetz 2018	Cheifetz A.S. i Feuerstein, J. D. (Red.). Treatment of inflammatory bowel disease with biologics. Springer International Publishing 2018
ChPL Amgevita [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita [®]
ChPL Cimzia [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia [®]
ChPL Entocort [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort [®]
ChPL Entyvio [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio [®]
ChPL Imuran [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran [®]
ChPL Mercaptopurinum VIS [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS [®]
ChPL Methofill [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill [®]
ChPL Omvo [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omvo [®]
ChPL Remsima [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima [®]
ChPL Rinvoq [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq [®]
ChPL Salofalk [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salofalk [®]
ChPL Skyrizi [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi [®]
ChPL Stelara [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara [®]
ChPL Tremfya [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya [®]

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Tysabri [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri [®]
Chrobak-Bień 2017	Chrobak-Bień J., Gawor A., Paplaczek M. i in., Wpływ akceptacji choroby na jakość życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Nowa Med. 2017; 24(1):5-17
Chrobak-Bień 2017a	Chrobak-Bień J., Gawor A., Palaczek M. i in., Analiza czynników wpływających na jakość życia osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Pol Przegl Chir 2017; 89(4): 16-22
Colombel 2017	Colombel J.F., Narula N. i Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017 Feb;152(2):351-361.e5
D'Haens 2024	D'Haens G., Danese S., Sands B.E., Peter i in. 985 Efficacy of mirikizumab in comparison to ustekinumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: results from the phase 3 VIVID 1 study. Digestive Disease Week 2024
D'Haens 2025	D'Haens G., Laharie D., Dulai P.S. i in. 4DOP046 Effectiveness and Safety of Mirikizumab after switching from Ustekinumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a long-term extension study. European Crohn's and Colitis Organisation 2025
	
EMA 2018	European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 28 June 2018
EMA 2019	European Medicines Agency and the European Commission. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals, 2019
EMA 2023	European Medicines Agency. Assessment report, Omvoh, EMA/197960/2023, 2023, 1-207
EMA 2025	Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Last updated: 12.02.2025 r.
Ferrante 2024 protocol	Ferrante M., Haens G., Jairath V. i in., Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study, Lancet 2024, 404:2423-2436 (protokół)
Gocel 2023	Gocel O., Pendrasik K., Frąk W., Małecka-Wojcieszko E., Genetic polymorphisms in the pathogenesis and course of Crohn's, Medical Studies 2023; 39(4):396-404
Harvey 1980	Harvey R. F., Bradshaw J. M., A simple index of Crohn's-disease activity, Lancet 1980, 1 (8167): 514
Hebзда 2011	Hebзда A., Szczepłowska D., Serwin D. i in., Choroba Leśniowskiego-Crohna – diagnostyka i leczenie, Pediatria i Medycyna Rodzinna 2011, 7 (2): 98-103
Imbrizi 2025	Imbrizi M., Azevedo M.F.C., Baima J.P. i in.. Positioning and sequencing of advanced therapies in inflammatory bowel disease: A guide for clinical practice. World J Gastroenterol. 2025 Aug 7;31(29):107745
Jairath 2025	Jairath V., Ananthakrishnan A., Ben-Horin S. i in. DOP059 Lack of significance of treatment-emergent anti-drug antibodies on efficacy of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's Disease: Results from the VIVID-1 study, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 19, Issue Supplement_1, January 2025, Pages i200–i201
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw (data dostępu: 08.04.2026 r.)
Kucha 2022	Kucha P., Zagórowicz E., Walkiewicz D., i in. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. Pol Arch Intern Med. 2022 Aug 22;132(7-8):16287

Referencja	Opis bibliograficzny
Lilly 2024	Lilly Investors, Lilly's Omvo [®] (mirikizumab) recommended by CHMP for approval in the European Union for adults with moderately to severely active Crohn's disease, December 13, 2024,
MayoClinic 2024	MayoClinic, Crohn's disease, 2024
MedExpress 2021	Podskórne formy leków powinny stać się standardem. https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/podskorne-formy-lekow-powinny-stac-sie-standardem-82576/ (data dostępu: 08.04.2026 r.)
MedExpress 2023	Prof. Jarosław Reguła: Leczenie przetok u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna wymaga indywidualizacji wyboru sposobu leczenia https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/prof-jaroslaw-regula-leczenie-przetok-u-osob-z-choroba-lezniowskiego-crohna-wymaga-indywidualizacji-wyboru-sposobu-leczenia/ (data dostępu: 08.04.2026 r.)
Medycyna Praktyczna 2018	Medycyna Praktyczna, Przewlekłe zapalenie jelit kosztuje chorego nawet 2,5 tys. zł miesięcznie, 2018
Medycyna Praktyczna 2024	Wiercińska M., Choroba Leśniowskiego i Crohna – objawy, leczenie i dieta, Medycyna Praktyczna 2024
Nag 2022	Nag A., Romero B., Development and content validation of patient-reported outcomes tools for ulcerative colitis and Crohn's disease in adults with moderate-to-severe disease, Health and Quality of Life Outcomes 2022; 20(75)
Nakase 2021	Nakase H., Uchino M., Shinzaki S. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. J Gastroenterol. 2021 Jun;56(6):489-526
Namysłowska 2023	Namysłowska K., Adler G., Epidemiology, pathogenesis and diagnostics of Crohn's Disease, Diagn Lab. 2023, 59(1):8-16
NHS 2021	NHS, Symptoms. Crohn's disease, 2024
NIDDK 2024	NIDDK, Symptoms & Causes of Crohn's Disease, 2024
Noor 2024	Noor NM, Lee JC, Bond S, i in. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 May;9(5):415-427. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025 Aug;10(8):e10
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2026 r.
Panaccione 2023	Panaccione R., Lee W.J., Clark R., i in. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 2023 May;40(5):2051-2081.
Petagna 2020	Petagna L., Antonelli A., Ganini C. i in., Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence, Biology Direct 2020,15(23):1-10
Radwan 2018	Radwan P., Czy można przewidzieć przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna? Jak reagować?, Gastroenterologia Kliniczna 2018, 10(1):32-38
Ranasinghe 2024	Ranasinghe I.R., Tian Ch., Hsu R., Crohn Disease, 2024
Reves 2025	Revés J., Fernandez-Clotet A., Ordás I., i in. P581 Early biological therapy within the first 12 months after diagnosis leads to higher clinical, endoscopic, and transmural remission in Crohn's disease: European multicentre study with a propensity-score matched analysis, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 17, Issue Supplement_1, February 2023, Page i709
Rosenbach 2010	Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R., i in., Adalimumab treatment in children with refractory Crohn's disease, Digestive Diseases and Sciences 2010, 55(3): 747-753
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny

Referencja	Opis bibliograficzny
	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
Rynek Zdrowia 2021	Nieswoiste zapalenia jelit: terapia przerywana polskim standardem leczenia? https://www.rynekdrowia.pl/Farmacja/Nieswoiste-zapalenia-jelit-terapia-przerywana-polskim-standardem-leczenia,225485,6.html (data dostępu: 08.04.2026 r.)
Rynek Zdrowia 2024	Rynek Zdrowia, Nieswoiste choroby zapalne jelit leczymy lepiej, ale jeszcze nieoptymalnie. Ekspertka o nowych terapiach, 2024
Satsangi 2006	Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J-F., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications, Gut 2006, 55:749-753
Scheurlen 2023	Scheurlen K., Parks M. Macleod A., Galandiuk S., Unmet Challenges in Patients with Crohn's Disease, J. Clin. Med. 2023, 12(5595): 1-21
Schoefs 2023	Schoefs E, Vermeire S, Ferrante M, i in. What are the Unmet Needs and Most Relevant Treatment Outcomes According to Patients with Inflammatory Bowel Disease? A Qualitative Patient Preference Study. J Crohns Colitis. 2023 Apr 3;17(3):379-388
Schreiber 2025	Schreiber, S., Clemow, D. B., Yu, G., i in. P0833: Trajectories of response in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease treated with mirikizumab or ustekinumab: post hoc results from the VIVID-1 study. Oxford University Press 2025, i1589-i1591
Singh 2025	Singh B., Goyal A., Patel B.C. C-Reactive Protein: Clinical Relevance and Interpretation https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/ (data dostępu: 08.04.2026 r.)
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 08.04.2026 r.)
Termedia 2024	Termedia, Mirikizumab obiecujący w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, 2024
Termedia 2024	Termedia, Niemal dwa lata od rejestracji leku do jego refundacji, 2025
Ustawa 2011 z późn. zm.	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Velikova 2024	Velikova T, Sekulovski M, Peshevska-Sekulovska M. Immunogenicity and Loss of Effectiveness of Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease Patients Due to Anti-Drug Antibody Development. Antibodies (Basel). 2024 Feb 26;13(1):16
Yamamoto-Furusho 2021	Yamamoto-Furusho J.K., Bosques-Padilla F.J., Martínez-Vázquez M.A. Second Mexican consensus on biologic therapy and small-molecule inhibitors in inflammatory bowel disease. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2021 Jan-Mar;86(1):70-85
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
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACG 2025	Lichtenstein G., Loftus E., Afzali A. i in., ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults, Am J Gastroenterol 2025;120:1225-1264
AGA 2025	Scott F.I., Ananthakrishnan A.N., Click B. i in., AGA Living Clinical Practice Guideline On The Pharmacologic Management Of Moderate-To-Severe Crohn's Disease, Gastroenterology 2025; 169(7):1397-1448
AGA_BSG_ECCO_ACG 2025	Mahadevan U, Seow CH, Barnes EL, i in. Global Consensus Statement on the Management of Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2025 Oct 1;31(10):2615-2664
BSG 2025	Moran G W., Gordon M., Sinopoulou V. I in., British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025, Gut 2025;74:s1–s101
CMA-AMC 2025	CMA-AMC, Reimbursement Recommendation Mirikizumab (Omvo [®]), Canadian Journal of Health Technologies 2025; 5(9): 1-35

Referencja	Opis bibliograficzny
ECCO 2024	ECCO, ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, 2024, 18:1531-1555
FNC 2021	Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. i in., French National Consensus Clinical guidelines for the management of IBD study group. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. Dig Liver Dis. 2021; 53(1):35-43
G-BA 2025	G-BA, 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 Mirikizumab (new therapeutic indication: Crohn's disease, pretreated) 4 September 2025
NCPE 2025	NCPE, Ireland, Mirikizumab (Omvo [®]). HTA ID:25068, https://www.ncpe.ie/mirikizumab-omvo-hta-id-25068/ (data dostępu: 15.04.2026 r.)
NHS 2022	Jafferbhoy H., Mathew A., Wilson D., NHS Clinical Guideline, Inflammatory Bowel Disease: Use of Biological Agents and Small Molecules in Adult Patients, NHS 2022
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence, Mirikizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease. Technology appraisal guidance, 2025, 1-9
PTG 2021	Łodyga M., Eder P., Gawron-Kiszka M. i in., Wytoczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Gastroenterology Rev 2021; 16 (4): 257-296
SMC 2025	The Scottish Medicines Consortium, Advice document SMC2822. Mirikizumab solution for injection in pre-filled pen and concentrate for solution for infusion (Omvo [®]), 2025, 1-3
ZIN 2025	Zorginstituut Nederland, Pakketadvies sluisgeneesmiddel mirikizumab (Omvo [®]) voor de ziekte van Crohn, 3 april 2025