



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia kompleksowych zmian
dotychczasowej treści programu lekowego B.55
Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem
jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)**

Opracowanie nr: OT.422.0.2.2024

Data ukończenia: 15 lutego 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna (zgodnie z decyzją MZ).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Celltrion Healthcare Hungary Kft. Galapagos NV, Janssen-Cilag International NV, Pfizer Europe MA EEIG, Samsung Bioepis NL B.V., Sandoz GmbH, Takeda Pharma A/S)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Celltrion Healthcare Hungary Kft. Galapagos NV, Janssen-Cilag International NV, Pfizer Europe MA EEIG, Samsung Bioepis NL B.V., Sandoz GmbH, Takeda Pharma A/S

Wykaz wybranych skrótów

6-MP	6-merkaptopuryna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AZA	Azatiopryna
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FIL	filgotynib
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
INF	infliksymab
IPAA	zespolenie krętniczo-odbytowe z wytworzeniem zbiornika jelitowego
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat analysis)
i.v.	podanie dożylnie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OZA	ozanimod
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PO	poziom odpłatności
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOF	tofacytynib
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	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.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
UST	ustekinumab
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WED	wedolizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	7
2.3. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	10
3. Problem decyzyjny	19
3.1. Problem zdrowotny	19
4. Opinie ekspertów klinicznych	21
5. Rekomendacje kliniczne i zapisy ChPL	27
6. Wpływ na budżet płatnika	38
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
6.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	39
7. Podsumowanie	46
8. Źródła	49
9. Załączniki	50
9.1. Załącznik 1 – projekt programu lekowego	50
9.2. Załącznik 2 – technologie refundowane w ramach programu lekowego	55

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

29.01.2024 r.
PLR2.4500.2.2024.PT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.55

- Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniane technologie medyczne:

filgotynib, infliksymab, ozanimod, tofacytynib, ustekinumab, wedolizumab, upadacytynib

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

- Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak: PLR2.4500.2.2024.PT z 29.01.2024 r., Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia kompleksowych zmian dotychczasowej treści programu lekowego B.55:

- „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”,

oraz wydania opinii Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie.

Ponadto zwrócono się z prośbą o odniesienie się w materiałach analitycznych do aspektu oceny zmian populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego, w związku z potencjalnym wprowadzeniem przedmiotowych zmian treści programu B.55. Poproszono o uwzględnienie dodatkowego scenariusza, w którym wraz z jednoczesnym wprowadzeniem przedmiotowych zmian w programie lekowym B.55 (m.in. obejmujących liberalizację kryteriów włączenia) objęty refundacją zostanie upadacystynib w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab, ustekinumab, tofacystynib, filgotynib, ozanimod (ciężka lub umiarkowana postać WZJG jako ≥ 6 punktów w skali Mayo), wykorzystując przy tym analizy udostępnione w ramach zlecenia 25/2023¹, zwracając szczególną uwagę na oszacowanie łącznego wzrostu populacji kwalifikującej się do programu lekowego B.55 oraz całkowity wzrost wydatkowania płatnika publicznego, w momencie implementacji obu powyżej wspomnianych zmian jednocześnie.

Należy mieć na uwadze, iż proponowany program lekowy prowadzi do rozszerzenia populacji pediatrycznej stosującej infliksymab o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym WZJG, co jest wskazaniem pozarejestacyjnym infliksymabu w przypadku dzieci i młodzieży. Powyższa propozycja nie podlegała ocenie wynikającej z art. 24 ust.1 pkt 1 ustawy o refundacji.

Szczegółowy opis proponowanych zmian przedstawiono w rozdz. 2.3

2.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Dotychczas Agencja oceniała następujące leki aktualnie stosowane w ramach programu lekowego B.55:

- Zeposia – w 2022 r. pozytywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją ozanimodu we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” (zlecenie 84/2022 w BIP Agencji²);

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8029-25-2023-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7821-zlecenie-84-2022>

- Jyseleca - w 2022 r. pozytywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją filgotynibu w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” (zlecenie 85/2022 w BIP Agencji³).
- Entyvio - w 2021 r. pozytywna warunkowo Rekomendacja Prezesa dotycząca stosowania wedolizumabu w podaniu podskórnym w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (zlecenie 150/2021 w BIP Agencji⁴), w 2020 r. negatywna Rekomendacja Prezesa dotycząca wedolizumabu w podaniu dożylnym w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (zlecenie 139/2020 w BIP Agencji⁵) oraz w 2017 r. negatywna Rekomendacja Prezesa dotycząca wedolizumabu w ramach pełnego wnioskowanego wskazania, Prezes uznał natomiast za zasadne rozważenie objęcia refundacją tego leku w populacji chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF- α (zlecenie 43/2017 w BIP Agencji⁶).
- Stelara - w 2020 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją ustekinumabu, z uwagi na brak wskazania jednoznacznej przewagi ocenianej terapii względem innych dostępnych opcji terapeutycznych objętych refundacją (zlecenie 236/2020 w BIP Agencji⁷);
- Xeljanz - w 2019 r. pozytywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją tofacytynibu w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia tofacytynibem (zlecenie 93/2019 w BIP Agencji⁸);
- Remsima - w 2015 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) w populacji pediatrycznej w wieku 6-17 lat (zlecenie 140/2015 w BIP Agencji⁹);
- Inflectra - w 2015 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (zlecenie 143/2015 w BIP Agencji¹⁰);
- Remicade - w 2012 r. negatywna Rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca objęcia refundacją infliksymabu w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” (zlecenie 081/2012 w BIP Agencji¹¹);

Ponadto w 2023 r. Agencja oceniała produkt leczniczy Rinvoq (upadacytinib) we wskazaniu: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51) (zlecenie 25/2023 w BIP Agencji¹²) otrzymując pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji w zakresie refundacji upadacytinibu.

Szczegóły dotyczące oceny upadacytinibu przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Ocena Agencji dla upadacytinibu

Stanowisko/ Rekomendacja	Treść
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2023 z dnia 12 czerwca 2023 roku¹³	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083020334, • Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083022994,

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7823-zlecenie-85-2022>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/7553-zlecenie-150-2021>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6807-zlecenie-139-2020>;

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4914-043-2017-zlc>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/7014-zlecenie-236-2020>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6046-zlecenie-93-2019>

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4197-zlecenie-140-2015>

¹⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4203-zlecenie-143-2015>

¹¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/zlecenie-081-2012>

¹² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/025/AWA/25_AWA_OT.423.1.9.2023_Rinvoq_BIP_REOPTR.pdf

¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/025/SRP/U_23_172_s_63_Rinvoq_upadacytinib_w%20ref_prop_zacz.pdf

Stanowisko/ Rekomendacja	Treść
	<p>• Rinvoq (upadacitinibum), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083024189, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne poszerzenie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez ograniczenie maksymalnych wydatków płatnika publicznego (CAP).</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Lek wykazuje skuteczność kliniczną zbliżoną do komparatorów. Analiza ekonomiczna wskazuje, że wprowadzenie leku do refundacji nie będzie generować kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego przy zaproponowanym RSS. Jednocześnie, wobec ograniczeń analizy ekonomicznej Rada uważa za zasadne poszerzenie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez ograniczenie maksymalnych wydatków płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 64/2023 z dnia 13 czerwca 2023 r.¹⁴</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 15 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083020334; – Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083022994; – Rinvoq, upadacitinibum, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 45 mg, 28 tabl., kod GTIN: 08054083024189, <p>we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD 10: K51)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie,</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>W analizie klinicznej wykazano brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania upadacitinibu i komparatorów dostępnych w programie lekowym B.55, takich jak infliksymab (INF), wedolizumab (WED), tofacytynib (TOF), ustekinumab (UST), ozanimod (OZA) i filgotynib (FIL).</p> <p>Analizę kliniczną oparto na wynikach metaanalizy sieciowej (NMA 2022), w której pośrednio porównywano upadacytynib z INF, WED, TOF, UST, OZA oraz FIL.</p> <p>Odnaleziono najnowsze wytyczne kliniczne wskazujące na możliwość stosowania upadacytynibu w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG.</p> <p>Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Rinvoq we wnioskowanym wskazaniu. Rekomendacja SMC 2022 była pozytywna, rekomendacje NICE 2023 oraz PBAC 2022 uwarunkowano obniżeniem ceny, a w rekomendacji HAS 2023 zalecono stosowanie upadacytynibu jedynie w przypadku chorych leczonych wcześniej co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa i wedolizumabem. Natomiast G-BA oraz NCPE wydały oceny korzyści stosowania ww. leku.</p> <p>Z uwagi na brak różnic IS dla części punktów końcowych w porównaniu sieciowym oraz mając na względzie porównanie rocznych kosztów stosowania poszczególnych leków w terapii podtrzymującej WZJG ze stałą lub eskalującą dawką, zasadne jest pogłębienie RSS.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na</p> <p>Mając powyższe na uwadze, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości oraz możliwość rozszerzenia opcji terapeutycznych dla pacjentów z WZJG Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej</p>

Skróty: RP – Rada Przejrzystości

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/025/REK/BP%20RP%2064_2023%20Rinvoq%20BIP_REOPTR.pdf

Ponadto w 2021 r. w Agencji oceniano zmiany w programie lekowym: B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Wydano pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 136/2021 z dnia 27 września 2021 roku, protokół nr 44/2021 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 27 września 2021¹⁵) oraz pozytywną opinię Prezesa Agencji (pismo znak BP.4224.9.2021.MKP z dnia 27 października 2021 roku) w zakresie wprowadzenia zaproponowanych łącznie zmian, które dotyczyły m.in.: braku konieczności wykonywania ponownie badań kwalifikacyjnych przy zmianie leku w ramach programu lekowego, usunięciu zapisu o maksymalnym dopuszczalnym czasie leczenia daną substancją czynną w programie, wskazaniu dodatkowych badań koniecznych do wykonania w ramach monitorowania leczenia oraz usunięciu wybranych badań przy kwalifikacji do programu. Uznano wówczas, iż proponowane zmiany są zgodne z dowodami naukowymi i wytycznymi klinicznymi oraz zwiększają dostępność do leczenia w chorobie, która poważnie obniża jakość życia i może powodować wykluczenie osób w wieku produkcyjnym z aktywności społecznej i zawodowej.

2.3. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Zaproponowano następujące merytoryczne zmiany w zapisach programu lekowego B.55:

1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) oraz złagodzenie wymaganej punktacji Mayo dla pacjentów dorosłych (włączenie pacjentów z Mayo równe 6).
2. Uogólnienie zapisu dotyczącego braku istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii.
3. Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia.
4. Dodanie do kryteriów kwalifikacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na kortykosteroidy / przeciwwskazania.
5. Objęcie refundacją upadacyny w ramach programu lekowego B.55.
6. Brak możliwości ponownej kwalifikacji do terapii daną substancją czynną w przypadku nieskutecznego leczenia.
7. Dodanie do kryteriów kwalifikacji wymogu określenia adekwatnej wydolności narządowej na podstawie badań laboratoryjnych i opinii lekarza.
8. Możliwość wydłużenia terapii indukcyjnej tofacytynibem w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.
9. Uogólnienie zapisu dotyczącego braku chorób lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do terapii – do decyzji lekarza
10. Zmiana zapisów dotyczących zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych – do decyzji lekarza zgodnie z ChPL.
11. Dodanie do powodów zakończenia leczenia pogorszenia jakości życia pacjenta.
12. Dodanie do powodów zakończenia leczenia braku współpracy lub nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta lub jego opiekuna.
13. Zmiana dotycząca badań przy kwalifikacji ograniczająca wymóg wykonania EKG tylko do pacjentów dorosłych.
14. Dodanie wymogu wykonania lipidogramu i badania poziomu trójglicerydów przy kwalifikacji do leczenia filgotynibem.
15. Dodanie do badań przy kwalifikacji wymogu określenia początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży.
16. Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego wedolizumabem.
17. Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego ustekinumabem.

Zestawienie proponowanych zmian merytorycznych przedstawia Tabela 2. Zestawienie głównych zmian edytorskich przedstawia Tabela 3. Treść nowego programu lekowego przedstawiono w rozdz. 9.1. Zmienione zapisy oznaczono pogrubioną czcionką i podkreśleniem.

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2021_RP/210927_protokol_RP_44_do_publicacji_REOPTR.pdf

Tabela 2. Zestawienie proponowanych zmian w zapisach programu lekowego B.55 – zmiany merytoryczne

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
Liberalizacja kryteriów włączenia do programu lekowego B.55				
ŚWIADCZENIOBIORCY				
1.	Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) oraz złagodzenie wymaganej punktacji Mayo dla pacjentów dorosłych (włączenie pacjentów z Mayo równe 6)	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie (...) 2) pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.):	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie (...) 2) pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 lat albo ocena ≥ 35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 lat):	W przypadku pacjentów pediatrycznych, którzy w ramach programu B.55 mogą być leczeni jedynie infliksymabem (pozostałe leki nie są zarejestrowane u dzieci), zmiana w zakresie wartości PUCAI oznacza rozszerzenie populacji o pacjentów z umiarkowanym WZJG, co jest wskazaniem pozarejestracyjnym infliksymabu w przypadku dzieci i młodzieży.
2.	Uogólnienie zapisu dotyczącego braku istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii	2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie (...) 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; (...) 4) niestabilna choroba wieńcowa; (...) 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią- możliwość leczenia w przypadkach uzasadnionych aktualną wiedzą medyczną, zgodnie z rekomendacjami ECCO/PTG-e; 11) rozpoznanie nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu (poza rakiem in situ szyjki macicy, nieczerniakowymi nowotworami skóry); 12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego). 13) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl – dotyczy stosowania tofacytynibu.	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;	W ramach zmienionego programu lekowego do kryteriów kwalifikacji dodano ogólny warunek o nieobecności istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, zastępując dotychczasowy zapis obejmujący przeciwwskazania wyszczególnione w aktualnej treści programu.

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
3.	Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia	<p>3) do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub filgotynibem lub ozanimodem, a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub filgotynibem lub ozanimodem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:</p> <p>a) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</p> <p>b) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie.</p>	<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo wedolizumabem albo tofacytynibem albo ustekinumabem albo filgotynibem albo ozanimodem, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia na bardziej ogólne, wcześniej ograniczono je do finansowania w ramach JGP.
4.	Dodanie do kryteriów kwalifikacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na kortykosteroidy / przeciwwskazania.	[brak odpowiednich zapisów w aktualnym programie]	<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</p> <p>2) pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (...)</p> <p>a) hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia</p>	-
Objęcie refundacją upadacytynibu w ramach programu lekowego B.55				
5.	Dołączenie do programu lekowego upadacytynibu	[brak zapisów dotyczących upadacytynibu]	<p>Zlecenie MZ (pismo znak PLR2.4500.2.2024.PT z 29.01.2024 r):</p> <p>(...) objęty refundacją zostanie upadacytynib w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, filgotynib, ozanimod (ciężka lub umiarkowana postać WZJG jako ≥ 6 punktów w skali Mayo)</p>	-

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
Pozostałe proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.55				
ŚWIADCZENIOBIORCY				
6.	Brak możliwości ponownej kwalifikacji do terapii daną substancją czynną w przypadku nieskutecznego leczenia	[brak odpowiednich zapisów w aktualnym programie]	<i>W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</i>	
7.	Dodanie do kryteriów kwalifikacji wymogu określenia adekwatnej wydolności narządowej na podstawie badań laboratoryjnych i opinii lekarza	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie – brak odpowiednich zapisów w tej części aktualnego programu] 2. <i>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie (...)</i> 3) <i>umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; (...)</i> 5) <i>przewlekła niewydolność oddechowa;</i> 6) <i>ciężka, przewlekła niewydolność nerek;</i> 7) <i>ciężka, przewlekła niewydolność wątroby; (...)</i>	1. <i>Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</i> 3) <i>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</i>	W ramach zmienionego programu lekowego do kryteriów kwalifikacji dodano ogólny warunek o wydolności narządowej oraz doprecyzowano sposób jej określania, zastępując dotychczasowy zapis obejmujący przeciwwskazania wyszczególnione w aktualnej treści programu.
8.	Możliwość wydłużenia terapii indukcyjnej tofacytynibem w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie	3. Określenie czasu leczenia w programie 3) tofacytynib a) terapia indukcyjna: 8 tygodni,	2. <i>Określenie czasu leczenia w programie</i> 3) <i>tofacytynib</i> a) <i>terapia indukcyjna: 8 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 8 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 8 tygodni leczenia,</i>	Zmieniony program lekowy rozszerza możliwy czas leczenia w programie tofacytynibem o dodatkowe 8 tygodni w sytuacji niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 8 tygodni.
9.	Uogólnienie zapisu dotyczącego braku chorób lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do terapii – do decyzji lekarza	2. <i>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie (...)</i> 2) <i>ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;</i> 3) <i>umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</i> 4) <i>niestabilna choroba wieńcowa;</i> 5) <i>przewlekła niewydolność oddechowa;</i> 6) <i>ciężka, przewlekła niewydolność nerek;</i> 7) <i>ciężka, przewlekła niewydolność wątroby;</i> 8) <i>zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</i>	3. <i>Zakończenie leczenia w programie</i> 2) <i>wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</i>	W ramach zmienionego programu lekowego jako przesłankę do zakończenia leczenia dodano ogólny zapis o wystąpieniu chorób lub stanów uniemożliwiających dalsze leczenie bez ich wyszczególnienia.

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
		9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią- możliwość leczenia w przypadkach uzasadnionych aktualną wiedzą medyczną, zgodnie z rekomendacjami ECCO/PTG-e; 11) rozpoznanie nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu (poza rakiem in situ szyjki macicy, nieczerniakowymi nowotworami skóry); 12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego). 13) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl – dotyczy stosowania tofacytynibu.		
10.	Zmiana zapisów dotyczących zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych – do decyzji lekarza zgodnie z ChPL	4. <i>Zakończenie leczenia w programie</i> 1) <i>wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia.;</i>	3. <i>Zakończenie leczenia w programie</i> 4) <i>wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</i>	
11.	Dodanie do powodów zakończenia leczenia pogorszenia jakości życia pacjenta	[brak odpowiednich zapisów w aktualnym programie]	3. <i>Zakończenie leczenia w programie</i> 5) <i>pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;</i>	-
12.	Dodanie do powodów zakończenia leczenia braku współpracy lub nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta lub jego opiekuna	[brak odpowiednich zapisów w aktualnym programie]	3. <i>Zakończenie leczenia w programie</i> 6) <i>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.</i>	-

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU				
13.	Zmiana dotycząca badań przy kwalifikacji ograniczająca wymóg wykonania EKG tylko do pacjentów dorosłych	1. <i>Badania przy kwalifikacji</i> 13) <i>EKG z opisem;</i>	1. <i>Badania przy kwalifikacji</i> 13) <i>EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);</i>	Zawężenie wymogu wykonania EKG przy kwalifikacji do badania jedynie do pacjentów dorosłych.
14.	Dodanie wymogu wykonania lipidogramu i badania poziomu trójglicerydów przy kwalifikacji do leczenia filgotynibem	1. <i>Badania przy kwalifikacji</i> 17) <i>lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem;</i>	1. <i>Badania przy kwalifikacji</i> 17) <i>lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem oraz filgotynibem;</i>	Dodanie wymogu wykonania lipidogramu i badania poziomu trójglicerydów również przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem (dotychczas wymóg ten dotyczył jedynie tofacytynibu).
15.	Dodanie do badań przy kwalifikacji wymogu określenia początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży	[1. <i>Badania przy kwalifikacji - brak odpowiednich zapisów w aktualnym programie]</i> 1. <i>Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie (...)</i> 2) <i>pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.):</i>	1. <i>Badania przy kwalifikacji</i> 19) określenie początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży	W aktualnych zapisach programu lekowego dodano początkową wartość wskaźnika Mayo/PUCAI.
16.	Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego wedolizumabem	2.2. <i>Monitorowanie leczenia wedolizumabem (...)</i> <i>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 16 tygodni.</i>	2.2. <i>Monitorowanie leczenia wedolizumabem (...)</i> <i>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 16 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.</i>	-
17.	Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego ustekinumabem	2.4. <i>Monitorowanie leczenia ustekinumabem (...)</i> <i>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni.</i>	2.4. <i>Monitorowanie leczenia ustekinumabem (...)</i> <i>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.</i>	-

Tabela 3. Zestawienie proponowanych zmian w zapisach programu lekowego B.55 – główne zmiany edytorskie.

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
ŚWIADCZENIOBIORCY				
1.	Informacje dotyczące uwzględnionych w ramach programu substancji	<i>Do leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub filgotynibem lub ozanimodem mogą zostać włączeni pacjenci spełniający łącznie kryteria wskazane w punktach 1 i 2.</i>	<i>W ramach programu lekowego finansowane są następujące terapie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG):</i> 1) infliksymab; 2) wedolizumab; 3) tofacytynib; 4) ustekinumab; 5) filgotynib; 6) ozanimod.	Zmiana dotyczy jedynie sposobu zapisu.
2.	Zmiana dotycząca kryterium kwalifikacji do leczenia w programie	2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie <i>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</i>	2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie 4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);	Treści występują w obu programach, ale zmianie uległa jego lokalizacja.
3.	Zmiana dotycząca kryterium kwalifikacji do leczenia w programie	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie (...) <i>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz w okresie:</i> • <i>do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu lub</i> • <i>co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu,</i> <i>lub</i> • <i>co najmniej 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki tofacytynibu,</i> <i>lub</i> • <i>co najmniej 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu,</i> <i>lub</i> • <i>co najmniej 1 tygodnia po zastosowaniu ostatniej dawki filgotynibu,</i> <i>lub</i> • <i>co najmniej 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki ozanimodu.</i>	2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie 6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).	Treści występują w obu programach, ale zmianie uległa ich lokalizacja.

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
4.	Zmiana dotycząca określenia czasu leczenia w programie	3. Określenie czasu leczenia w programie Podczas oceny skuteczności terapii indukcyjnej należy zdecydować, czy jest wskazane leczenie podtrzymujące i ewentualnie je rozpocząć, względem dotychczasowego programu lekowego.	2. Określenie czasu leczenia w programie Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.	
5.	Zmiana dotycząca określenia czasu leczenia w programie	3. Określenie czasu leczenia w programie Podczas oceny skuteczności terapii indukcyjnej należy zdecydować, czy jest wskazane leczenie podtrzymujące i ewentualnie je rozpocząć. (...) 2) wedolizumab a) terapia indukcyjna: 6 tygodni, (...)	2. Określenie czasu leczenia w programie Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego. (...) 2) wedolizumab a) terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej), (...)	Brak zapisu o formie terapii indukcyjnej w dotychczasowym programie lekowym.
6.	Zmiana dotycząca zakończenia leczenia w programie	4. Zakończenie leczenia w programie Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-2. 1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI; 2) wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia.	3. Zakończenie leczenia w programie 1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI; 2) wystąpienie chorób lub stanów , które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	Rozszerzono przyczyny zakończenia leczenia w programie.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE				

Lp.	Zmiana w programie	Brzmienie aktualnych zapisów PL B.55	Brzmienie zapisów zmienionych	Uwagi
7.	Schemat i dawkowanie leku w programie informacje dotyczące dawkowania	<p>1. <i>Dawkowanie infliksymabu</i> Dawkowanie infliksymabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>2. <i>Dawkowanie wedolizumabu</i> Dawkowanie wedolizumabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>3. <i>Dawkowanie tofacytynibu</i> Dawkowanie tofacytynibu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>4. <i>Dawkowanie ustekinumabu</i> Dawkowanie ustekinumabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>5. <i>Dawkowanie filgotynibu</i> Dawkowanie filgotynibu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p>6. <i>Dawkowanie ozanimodu</i> Dawkowanie ozanimodu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p>	<p><i>Dawkowanie infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu, filgotynibu, ozanimodu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).</i></p>	<p>Aktualna zmiana stanowi jedynie skrócenie zapisu, bez zmian merytorycznych.</p>
8.	Schemat i dawkowanie leku w programie informacje dotyczące modyfikacji dawkowania	[brak odpowiednich zapisów w aktualnym programie]	<p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną CHPL.</p>	<p>Brak punktu „Modyfikacje dawkowania” w dotychczasowym zapisie programu lekowego. W punktach dotyczących dawkowania dla każdej substancji z osobna istniało wskazanie, że dawkowanie prowadzone jest zgodnie z określonym w ChPL, aktualną na dzień wydania decyzji.</p>
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU				
9.	Zmiany edytorskie dotyczące badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu	<p>1. <i>Badania przy kwalifikacji</i> 8) <i>antygen HBS oraz przeciwciała anty-HBcAg; (...)</i> 18) <i>anty HBc total;</i></p>	<p>1. <i>Badania przy kwalifikacji</i> 8) <i>antygen HBs oraz przeciwciała anty-HBcAg total;</i></p>	<p>Zmiana polegająca na scaleniu punktów 8 i 18 z aktualnego programu lekowego w jeden zapis.</p>

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Kod ICD-10: K51 – Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:

- Genetyczne: rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genomie.
- Środowiskowe: flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*; osoby, u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20. rokiem życia rzadziej chorują na WZJG.
- Immunologiczne: występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+ co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej; u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał; dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony; główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13); ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17; TNF- α ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej.

Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami, niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne oraz zakażenia wirusowe.

Jedną z najczęściej wykorzystywanych skal do oceny aktywności choroby jest skala Mayo, wg której remisję wykazuje się przy 0–2 pkt (pod warunkiem, że żadna ze składowych nie została oceniona na 2 pkt), aktywność łagodną przy 3–5 pkt; aktywność umiarkowaną przy 6–10 pkt, a aktywność ciężką >10 pkt.

Tabela 4. Całkowita skala Mayo (Total Mayo Score – TMS), oceniająca aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita

Objawy	Punktacja			
	0	1	2	3
częstość wypróżnień	Prawidłowa	1–2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	3-4 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	5 i więcej wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta
krwawienie z jelita grubego	Brak	śląd krwi w mniej niż połowie wypróżnień	krwawienie w większości wypróżnień	wypróżnienia głównie z krwią
endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowy	niewielkie zatarcie siatki naczyń i kruchość śluzówki	brak siatki naczyń, nadżerki, znaczna kruchość śluzówki	samoistne krwawienie, owrzodzenia
ogólna ocena lekarska (ocena subiektywna – uwzględnia głównie obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie chorego, wynik badania przedmiotowego)	stan prawidłowy	łagodne nasilenie objawów	choroba o średniej aktywności	ciężka postać choroby

W przypadku pacjentów pediatrycznych wykorzystuje się pediatryczny współczynnik aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (PUCAI, ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) czyli nieinwazyjną skalę oceny aktywności choroby opierającą się na objawach: ból brzucha, krwawienie z odbytnicy, liczba i konsystencja stolców, stolce oddawane w nocy oraz poziom aktywności pacjenta,

ocenianych zgodnie z zasadami przedstawionymi w poniższej tabeli. O ciężkim rzucie choroby mówimy, gdy uzyskana przez pacjenta liczba punktów wynosi powyżej 65. Rzut umiarkowany stwierdzamy, gdy aktywność choroby mieści się w zakresie punktowym 35-64, a łagodny w zakresie 10-34 punktów. Gdy pacjent uzyska mniej niż 10 punktów rozpoznajemy nieaktywną postać choroby.

Tabela 5. Skala PUCAI oceniająca aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita w populacji pediatrycznej

Objawy	Punktacja					
	0	5	10	15	20	30
Bóle brzucha	brak bólu	ból, który może być ignorowany	ból, który nie może być ignorowany		niewielka ilość, w więcej niż 50% stolców	
Krwawienie z odbytnicy	brak		niewielka ilość, mniej niż w 50% stolców			duża ilość krwi w ponad 50% stolców
Konsystencja stolców	uformowany	częściowo uformowany	całkowicie nieuformowany			
Liczba stolców na dobę	0-2	3-5	6-8	>8		
Oddawanie stolca w nocy	nie		tak			
Poziom aktywności	nieograniczona aktywność	sporadyczne ograniczenie aktywności	poważne ograniczenie aktywności			

Źródło: AWA Entyvio (wedolizumab) OT.4231.50.2021¹⁶, wytyczne PTG-E 2023, APD Xeljanz¹⁷

Rokowanie

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne. Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok. 13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Źródło: AWA Entyvio (wedolizumab) OT.4231.50.2021

¹⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/150/AWA/150_AWA_OT.4231.50.2021_Entyvio_BIP_REOPTR.pdf

¹⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/093/AW/93_AW_OT_4331_20_Xeljanz_APD_2019.07.18.pdf

4. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie czterech ekspertów klinicznych, oceniające zasadność wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.55. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według Prof. dr hab. n. med. Jarosława Reguły, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, wprowadzenie nowych terapii do programu jest uzasadnione klinicznie. Ekspert podkreślił, że *proponowane zmiany są pozytywne, bardzo ważne dla polskich pacjentów. Dadzą lekarzom możliwość personalizacji leczenia, poprawę jakości życia chorych, a także, co nie jest bez znaczenia – OBNIŻENIE KOSZTÓW ZUS związanych z rentami chorobowymi i zwolnieniami lekarskimi.* Według prof. J. Reguły, *„Zmiany porządkujące i ujednolicające zapisy w obu programach są bardzo potrzebne. Proponowane uproszczenie zapisów ułatwi pracę lekarzom, przy czym w mojej opinii nie powinno utrudnić interpretacji zapisów programu”.*

W opinii Prof. dr hab. n. med. Marii Kłopockiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii: *„wszystkie, zarówno merytoryczne, jak i edytorskie zmiany w zapisach programu lekowego B.55 są właściwe i uzasadnione klinicznie”, a „proponowana liberalizacja kryteriów włączenia do leczenia w programie nie wpłynie istotnie na wielkość leczonej populacji. Czynnikiem hamującym są niewątpliwie ograniczenia kadrowe i lokalowe ośrodków, które takie leczenie prowadzą oraz brak motywacji (zatrudnienie, wynagrodzenie, bilansowanie finansowe programu lekowego) dla innych ośrodków, które mogłyby się tego podjąć”.*

Również według Prof. dr hab. n. med. Elżbiety Poniewierki, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii, wszystkie proponowane zmiany są uzasadnione klinicznie, a za szczególnie ważny ekspertka uważa punkt mówiący o niemożliwości ponownego włączenia leku nieskutecznego w przeszłości.

Zgodnie z opinią Prof. dr hab. n. med. Mieczysławy Czerwionki-Szaflarskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej: *„proponowane zmiany są uzasadnione klinicznie i zgodne z wytycznymi leczenia WZJG u dzieci opracowanymi w oparciu o wiarygodne dowody medyczne przez ESPGHAN/ECCO”* (ekspert odniosła się tylko do zmian dotyczących populacji pediatrycznej).

Szczegóły opinii ekspertów w zakresie zasadności klinicznej proponowanych zmian przedstawia Tabela 6, w zakresie wpływu na populację - Tabela 7, w zakresie wpływu na koszty ponoszone przez NFZ - Tabela 8.

Tabela 6. Stanowiska ekspertów klinicznych – zasadność kliniczna proponowanych zmian w programie lekowym B.55

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Liberalizacja kryteriów włączenia do programu lekowego B.55			
<p><i>Liberalizacja kryteriów włączenia chorego do programu lekowego była przez specjalistów postulowana od dłuższego czasu i jest to zmiana bardzo pożądana przez lekarzy i pacjentów. Nowe zasady obejmą nieco większą liczbę pacjentów z tzw. umiarkowanie ciężką postacią choroby, która jest jednak na tyle ciężka, że znacznie pogarsza jakość życia, zmusza do wielu ograniczeń i uniemożliwia normalne funkcjonowanie w pracy czy na uczelni. Nowy program pozwoli skutecznie leczyć i niejako przywrócić społeczeństwu większą liczbę młodych ludzi i chorych w wieku produkcyjnym.</i></p> <p><i>Dowody naukowe zalecają stosowanie infliksymabu u dzieci i młodzieży także z umiarkowanym WZJG.</i></p>	<p><i>W mojej opinii projekt programu lekowego B.55 jest bardzo dobry, zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim. Liberalizacja kryteriów włączenia jest zasadna, gdyż pozwala uniknąć długotrwałego leczenia standardowego w sytuacji braku jego efektywności, co w wielu przypadkach przełoży się na uzyskanie remisji choroby oraz szybszy powrót pacjentów do aktywności zawodowej i społecznej. Do leczenia w programie kwalifikowani są pacjenci, u których leczenie standardowe nie jest skuteczne, wymagają częstych konsultacji oraz są narażeni na niekorzystne następstwa długotrwałej steroidoterapii, tak więc możliwość bardziej liberalnego zastosowania innych, skutecznych terapii może przełożyć się na zmniejszenie absencji w pracy, możliwość kontynuacji nauki oraz znaczną poprawę jakości życia przewlekle chorych pacjentów.</i></p>	<p><i>Liberalizacja jest jak najbardziej zasadna. Uzasadniona – większa decyzyjność lekarza.</i></p>	<p><i>Proponowane zmiany są uzasadnione klinicznie i zgodne z wytycznymi leczenia WZJG u dzieci opracowanymi w oparciu o wiarygodne dowody medyczne przez ESPGHAN/ECCO. Infliximab (IFX) powinna być rozpatrywana opcją terapeutyczną w celu uzyskania i podtrzymania remisji u dzieci z utrzymującym się przewlekłym aktywnym procesem zapalnym lub sterydozależnym, który nie daje się kontrolować stosowaniem 5-ASA i tiopuryn</i></p>
Objęcie refundacją upadacytynibu w ramach programu lekowego B.55			
<p><i>Upadacytynib jest nowym lekiem doustnym z grupy inhibitorów kinaz janusowych o szybkim czasie działania, wygodnym dawkowaniu (raz dziennie) i wysokiej skuteczności wykazanej w badaniach klinicznych, jak i w RWE, również w polskiej populacji (materiały i dane konferencyjne). Będzie dobrą opcją leczenia m.in. dla aktywnych pacjentów, zamieszkałych z dala od ośrodków prowadzących leczenie, którzy nie odpowiedzieli na tiopuryny lub mieli powikłania po tym leczeniu. Nie wymaga hospitalizacji ani wlewu dożylnego, co</i></p>	<p><i>Włączenie do puli leków dostępnych w programie B.55 upadacytynibu jest bardzo zasadne. Wskazują na to wyniki badań klinicznych fazy indukcyjnej i podtrzymania remisji (U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH, U-ACHIEVE maintenance; 1. Loftus EV, Colombel JF, Takeuchi K et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022; S1542-3565(22)01109-0.doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.029; 2. Danese S and Vermeire S et al. Lancet. 2022; 399: 2113–28). Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej, w której uwzględniono wszystkie leki dostępne w</i></p>	<p style="text-align: center;">Tak</p>	<p><i>Nie dotyczy pacjentów < 18 r.ż.</i></p>

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
<i>zmniejszy koszty leczenia generowane przez alternatywne substancje podawane dożylnie.</i>	<i>programie B.55 (Lasa JS et al. Lancet 2021;7:161–170) upadacynyb był najskuteczniejszym i najwyżej ocenianym lekiem w zakresie uzyskiwania remisji klinicznej oraz poprawy endoskopowej u pacjentów z WZJG.</i>		
Pozostałe proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.55			
<i>Zmiany porządkujące i ujednolicające zapisy w obu programach są bardzo potrzebne. Proponowane uproszczenie zapisów ułatwi pracę lekarzom, przy czym w mojej opinii nie powinno utrudnić interpretacji zapisów programu.</i>	<i>Jak wspomniałam powyżej, wszystkie, zarówno merytoryczne, jak i edytorskie zmiany w zapisach programu lekowego B.55 są właściwe i uzasadnione klinicznie.</i>	<i>Są uzasadnione. Kryteria kwalifikacji punkt 2a – bardzo korzystny¹⁸ Uważam, że ważny jest punkt mówiący o niemożliwości ponownego włączenia leku nieskutecznego w przeszłości.</i>	<i>punkt 19) propozycja jest zgodna z wytycznymi ESPGHAN/ECCO¹⁹</i>

¹⁸ Proponowana zmiana brzmi: 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie: 2) pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 lat albo ocena ≥ 35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 lat): **a) hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia**

¹⁹ Dodanie do badań przy kwalifikacji punktu: Określenie początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży

Tabela 7. Stanowiska ekspertów klinicznych – wpływ na wielkość populacji proponowanych zmian w programie lekowym B.55

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej,
Liberalizacja kryteriów włączenia do programu lekowego B.55			
5% (na pewno nie więcej niż 10%) w stosunku do liczby aktualnie leczonych. Według analiz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (w druku) - liczba nowych chorych to jedynie 52 rocznie.	Zdecydowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym mają dwa czynniki: 1- wzrost populacji pacjentów, to znaczy wzrost zachorowań oraz pacjenci z już wcześniej rozpoznaną chorobą oraz przede wszystkim 2.- zniesienie limitu czasowego leczenia w programie; jest to czynnik bardzo ważny z punktu widzenia efektywności leczenia i dobra pacjentów, natomiast znacznie nadwyrężający możliwości obsługi pacjentów w ośrodkach prowadzących leczenie w programie. Uważam, że proponowana liberalizacja kryteriów włączenia do leczenia w programie nie wpłynie istotnie na wielkość leczonej populacji. Czynnikiem hamującym są niewątpliwie ograniczenia kadrowe i lokalowe ośrodków, które takie leczenie prowadzą oraz brak motywacji (zatrudnienie, wynagrodzenie, bilansowanie finansowe programu lekowego) dla innych ośrodków, które mogłyby się tego podjąć).	Obniżenie kryterium aktywności na pewno zwiększy dostępność do programu.	Szacunkowy procentowy wzrost populacji kwalifikującej się do programu B.55 względem populacji aktualnie leczonej w programie: pacjenci pediatryczni: 30%
Objęcie refundacją upadacytynibu w ramach programu lekowego B.55			
3-5% - włączenie tego leczenia będzie dotyczyć głównie najcięższej chorych nie odpowiadających na dotychczasowe leczenie.	Objęcie refundacją upadacytynibu nie wpłynie na wielkość populacji leczonej w programie, stwarza jedynie możliwość wyboru optymalnej terapii dla indywidualnego pacjenta, biorąc pod uwagę leczenie doustne; dużą efektywność leczenia (opisaną powyżej), szybkość odpowiedzi klinicznej oraz mniej działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w formie doustnej.	Tak	Nie dotyczy dzieci – brak rejestracji EMA

Pozostałe proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.55			
<p><i>Pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo wedolizumabem albo tofacytynibem albo ustekinumabem albo filgotynibem albo ozanimodem, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego: Okolo 3-5%</i></p>	<p><i>Wszelkie pozostałe zmiany proponowane w programie lekowym nie wpłyną na wielkość leczonej populacji, gdyż program nakazuje wybór jednej metody leczenia (z możliwością zamiany na kolejny lek).</i></p>	[brak odpowiedzi]	[brak odpowiedzi]
Łączny wpływ na populację wprowadzenia wszystkich powyższych zmian			
<p>wzrost o około 10 - 15%</p>	<p>Punkt omówiony przez ekspertkę w ramach odpowiedzi na pytanie dotyczące wpływu na wielkość populacji w świetle liberalizacji kryteriów włączenia do programu lekowego B.55.</p>	<p><i>Niewielki korzystny wpływ na populację. Moim zdaniem populacja ta nie zwiększy się bardzo istotnie. Opieram tę opinię o własne doświadczenie czyli o następujące fakty: dobra reakcja na wcześniejsze leczenie, indywidualizacja wskazań, duża możliwość wyboru leków.</i></p>	[brak odpowiedzi]

Tabela 8. Stanowiska ekspertów klinicznych – wpływ na koszty ponoszone przez NFZ proponowanych zmian w programie lekowym B.55

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej,
Liberalizacja kryteriów włączenia do programu lekowego B.55			
<i>Uważam, że to nie spowoduje zwiększenia kosztów; powody zwiększenia kosztów są w mojej opinii takie, jak przedstawiłam w punkcie 2 a) [tabela 5: Liberalizacja kryteriów włączenia do programu lekowego B.55].</i>	Tak	<i>według analiz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (w druku) koszty mogą ulec zwiększeniu o 3% po roku, 6% po dwóch latach i 7% po trzech latach.</i>	[brak odpowiedzi]
Objęcie refundacją upadacytynibu w ramach programu lekowego B.55			
<i>Absolutnie nie; można jedynie porównywać koszty do leczenia infliksymabem, w postaciach biopodobnych, zdecydowanie tańszych. Leczenie pacjentów najczęściej jest rozpoczynane tym lekiem, natomiast w przypadku nieskuteczności upadacytynib jest jedną z najlepszych form alternatywnych, co wynika zarówno z badań klinicznych, jak i obserwacji real-word.</i>	Tak	<i>Niewielkie zwiększenie liczby chorych leczonych w ramach programu. Z uwagi na wygodę stosowania lek może częściowo „wyrzeć/zastąpić” leki dożylnie (infliksymab, wedolizumab, ustekinumab). Czyli w rzeczywistości istotne zwiększenie całkowitej puli chorych nie powinno mieć miejsca. Ponieważ leczenie dożylnie generuje wyższe ogólne koszty to roczny koszt leczenia upadacytynibem być może będzie niższy niż leczenie dożylnie (nie znam danych finansowych); całkowity wzrost kosztów programu nie powinien ulec znacznemu zwiększeniu.</i>	Nie dotyczy dzieci – brak rejestracji EMA
Pozostałe proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.55			
<i>Wszystkie pozostałe zmiany są właściwe.</i>	W mniejszym stopniu	Raczej bez istotnego wpływu na koszty	[brak odpowiedzi]
Łączny wpływ na populację wprowadzenia wszystkich powyższych zmian			
<i>Nie mam wiedzy, przekazałem sugestie, wyliczenia w tym zakresie są po stronie NFZ.</i>	Nie jestem w stanie odpowiedzieć.	<i>Liczba leczonych, jak i koszty leczenia w ramach programu nieco wzrosną, jednak trzeba też wziąć pod uwagę koniec ochrony patentowej najdroższych obecnie substancji (ustekinumab – 2024, wedolizumab - w badaniach m.in. Polpharmy). Dlatego w nieodległej przyszłości ten fakt powinien wpłynąć na zmniejszenie, stabilizację całkowitych kosztów leczenia.</i>	[brak odpowiedzi]

5. Rekomendacje kliniczne i zapisy ChPL

Tabela 9. Zestawienie zmian w programie lekowym B.55 z zapisami ChPL i wybranymi wytycznymi klinicznymi *

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
Liberalizacja kryteriów włączenia do programu lekowego B.55			
ŚWIADCZENIOBIORCY			
1.	Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) oraz złagodzenie wymaganej punktacji Mayo dla pacjentów dorosłych (włączenie pacjentów z Mayo równe 6)	<p>W ChPL produktów leczniczych Zessly, Zeposia, Xeljanz, Stelara, Rinvoq, Remsima, Jyseleca, Flixabi oraz Entyvio brak informacji na temat wymaganych zakresów skali PUCAI i Mayo. Produkty te są wskazane w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe ponadto produkt leczniczy Zessly wskazany jest w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.</p> <p>Infliximab jako jedyny lek z programu lekowego może być stosowany w populacji pediatrycznej: Zmiana punktacji rozszerza zakres kwalifikacji w populacji pediatrycznej z ≥ 65 pkt. (zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym) na ≥ 35 pkt. we wskazaniu objętym refundacją. Poprzedni program lekowy przewidywał stosowanie infliksymabu u dzieci tylko przy ciężkim WZJG. Obecnie wnioskowane rozszerzenie obejmuje także umiarkowane nasilenie choroby. Wskazanie zarejestrowane w populacji dziecięcej obejmuje leczenie ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe .</p>	<p>PTG-E 2023: Każdy pacjent z rozpoznaniem WZJG wymaga nadzoru lekarskiego. W ocenie aktywności choroby mogą być pomocne skale, które uwzględniają najważniejsze wykładniki nasilenia zmian chorobowych – kliniczne i endoskopowe. Jedną z najczęściej używanych jest tzw. całkowita skala Mayo. W ostatnich latach szczególną wagę przywiązuje się do oceny objawów zgłaszanych przez chorego – PRO (Patient Reported Outcomes), spośród których kluczowe znaczenie mają następujące składowe całkowitej skali Mayo: liczba luźnych stolców powyżej normy na dobę oraz obecność świeżej krwi w stolcu.</p> <p>Wytyczne w aktywności choroby od umiarkowanej do ciężkiej zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie lekiem anti-TNF, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub z nietolerancją steroidów. <p><i>Rejestracja nowych leków w terapii colitis ulcerosa może znacznie poprawić możliwości leczenia tej grupy chorych. Ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. Miejsce nowych, selektywnych inhibitorów kinaz janusowych, takich jak upadacytynib i filgotynib, w algorytmie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wydaje się zbliżone do dotychczas stosowanego tofacytynibu (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne).</i></p> <p>W wytycznych brak informacji na temat zastosowania skali PUCAI.</p> <p>ECCO 2022: W wytycznych brak informacji na temat skali Mayo i skali PUCAI. Wytyczne nie omawiają odrębnych rekomendacji dla populacji pediatrycznej.</p> <p>Wytyczne w leczeniu choroby w postaci od umiarkowanej do ciężkiej zalecają stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - infliksymabu, adalimumabu i golimumabu w celu wywołania remisji u pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej WZJG, które mają niewystarczającą reakcję lub nietolerancję na leczenie konwencjonalne terapia [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowód],

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
			<p>- wedolizumabu w celu wywołania remisji u pacjentów z aktywnym, umiarkowanym lub ciężkim WZJG, u których odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja terapii konwencjonalnej [silne zalecenie, niska jakość dowodów],</p> <p>- tofacytynibu w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy mają niewystarczającą reakcję lub nietolerancję na konwencjonalną terapię [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów],</p> <p>- ustekinumabu w celu indukcji remisji u pacjentów z aktywnym, umiarkowanym lub ciężkim WZJG z niewystarczającą reakcją lub nietolerancją na leczenie konwencjonalne. [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów],</p> <p>- infliksymabu, adalimumabu lub golimumabu w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy zareagowali na terapię indukcyjną tym samym lekiem [silne zalecenie, wysoka jakość dowodów],</p> <p>- wedolizumabu u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną wedolizumabem [silne zalecenie, dowody średniej jakości],</p> <p>- wedolizumabu, adalimumabu w indukcji i utrzymaniu remisji u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynnym WZJG [słabe zalecenie, niski poziom dowodów],</p> <p>- tofacytynibu w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną z tofacytynibem [zalecenie mocne, umiarkowane jakości dowodów],</p> <p>- ustekinumabu w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na indukcję ustekinumabem [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018: Wytyczne rekomendują monitorowanie aktywności choroby i wdrożenie ponownego leczenia przy PUCAI ≥ 10 pkt. Remisję kliniczną definiuje się jako PUCAI < 10 punktów, łagodne nasilenie choroby to od 10 do 34 punktów, choroba umiarkowana 35 do 64 punktów i ciężkie nasilenie choroby 65 punktów. Klinicznie znaczącą odpowiedzią jest zmiana PUCAI o co najmniej 20 punktów lub wejście w remisję.</p> <p>Rekomendacje zarówno w przypadku umiarkowanego (PUCAI 50-60), jak i ciężkiego (PUCAI 65-85) nasilenia choroby zalecają u pacjentów pediatrycznych rozważenie infliksymabu. jeżeli pomimo odpowiedniego leczenia tiopuryną choroba nadal ma charakter przewlekłe aktywny lub zaostrza się.</p> <p>Poprzedni program lekowy przewidywał stosowanie infliksymabu u dzieci tylko przy ciężkim WZJG. Obecnie wnioskowane rozszerzenie refundacji do umiarkowanego nasilenia choroby jest zgodne z wytycznymi.</p>
2.	Uogólnienie zapisu dotyczącego istotnych współistniejących braków schorzeń lub	ChPL Entyvio (wedolizumab) pkt 4.3 Przeciwwskazania: Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica (ang. TB) posocznica, cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak	PTG-E 2023: Ozanimod jest przeciwwskazany m.in. u pacjentów z istotnie obciążonym wywiadem kardiologicznym (w tym u chorych z zaburzeniami rytmu serca, ciężką niewydolnością serca, niedawno przeżytym ostrym zespołem

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
	stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii	<p><i>postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML).</i></p> <p>ChPL Rinvoq (upadacytynib) pkt 4.3 Przeciwwskazania <i>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</i> <i>Czynna gruźlica lub czynne ciężkie zakażenia.</i> <i>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.</i> <i>Ciąża</i></p> <p>ChPL Flixabi (infliksymab) pkt. 4.3 Przeciwwskazania: <i>Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</i> <i>Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.</i> <i>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</i></p> <p>ChPL Jyseleca (filgotynib) pkt. 4.3 Przeciwwskazania: <i>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</i> <i>Aktywna gruźlica (ang. Tuberculosis, TB) lub aktywne ciężkie zakażenie.</i> <i>Ciąża.</i></p> <p>ChPL Remsima (infliksymab) pkt. 4.3 Przeciwwskazania: <i>Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</i> <i>Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.</i> <i>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</i></p> <p>ChPL Stelara pkt. 4.3 Przeciwwskazania: <i>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</i> <i>Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica)</i></p> <p>ChPL Xeljanz 4.3 Przeciwwskazania: <i>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</i> <i>Czynna gruźlica, ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne.</i></p>	<p><i>wieńcowym), niewydolnością wątroby oraz chorobami nowotworowymi, a także w ciąży. (...)</i></p> <p><i>Upadacytynib jest przeciwwskazany m.in. u pacjentów z czynnymi infekcjami, zaburzeniami czynności wątroby oraz w ciąży. Do obserwowanych działań niepożądanych należą infekcje, w tym oportunistyczne (zwłaszcza półpasiec), limfopenia, neutropenia i zwiększona aktywność transaminaz wątrobowych.</i></p> <p><i>(...)</i></p> <p>ECCO 2022: brak informacji</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji</p>

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
		<p>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Ciąża i laktacja.</p> <p>ChPL Zeposia 4.3 Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan obniżonej odporności. • Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający atak niedokrwienny, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA). • Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu II, blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego obecnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca. • Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, takie jak zapalenie wątroby i gruźlica. • Aktywne nowotwory złośliwe. • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). • W okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. <p>ChPL Zessly 4.3 Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</p> <p>Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.</p> <p>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</p>	
3.	Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia	nd	nd
4.	Dodanie do kryteriów kwalifikacji pacjentów hospitalizowanych z	W ChPL produktów leczniczych Zessly, Zeposia, Xeljanz, Stelara, Rinvoq, Remsima, Jyseleca, Flixabi oraz Entyvio brak informacji na	PTG-E 2023: Według wytycznych terapia ASUC (ciężkiego ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) powinna odbywać się w warunkach szpitalnych: <i>Sugerujemy leczenie steroidami dożylnymi w warunkach szpitalnych</i>

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
	powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na kortykosteroidy / przeciwwskazania.	temat stosowania leku od razu po kortykosteroidach (lub bez w przypadku przeciwwskazań) u pacjentów z ciężkim rzutem choroby.	<p>pacjentów spełniających kryteria ostrego, ciężkiego zaostrzenia według Truelove'a-Wittsa (jakość dowodów: bardzo niska; siła zalecenia: słabe)</p> <p>W wybranych przypadkach (zwłaszcza przy szczególnym ryzyku wystąpienia powikłań wielolekowej terapii immunosupresyjnej) można rozważyć całkowite zaprzestanie nieskutecznej terapii steroidami dożylnymi bez zamiany na formę doustną, ale pod warunkiem ewidentnej poprawy po zastosowaniu infliksymabu.</p> <p>W wybranych przypadkach (zwłaszcza przy szczególnym ryzyku wystąpienia powikłań wielolekowej terapii immunosupresyjnej) można rozważyć całkowite zaprzestanie nieskutecznej terapii steroidami dożylnymi bez zamiany na formę doustną, ale pod warunkiem ewidentnej poprawy po zastosowaniu cyklosporyny.</p> <p>Spośród leków ukierunkowanych molekularnie przeciwciała anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab lub tofacytynib mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru (po nieskuteczności bądź w przypadku nietolerancji leków konwencjonalnych), a także w przypadku pierwotnej nieskuteczności lub utraty skuteczności innego preparatu. Wybór preparatu zależy od profilu pacjenta. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe).</p> <p>Ozanimod (modulator receptorów sfingozyno-1-fosforanowych) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego. Miejsce nowych, selektywnych inhibitorów kinaz janusowych, takich jak upadacytynib i filgotynib, w algorytmie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wydaje się zbliżone do dotychczas stosowanego tofacytynibu. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne).</p> <p>ECCO 2022: Wytyczne rekomendują stosowanie infliksymabu, adalidumabu, wedolizumabu, upadacytynibu oraz tofacytynibu u pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wykazano skuteczności leczenia lub są przeciwwskazane kortykosteroidy i.v. [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018:</p> <p>Infliksymab jest zalecany jako leczenie drugiego rzutu u dzieci nieleczonych wcześniej anty-TNF po nieskutecznym leczeniu dożylnymi kortykosteroidami (100% zgodności).</p>
Objęcie refundacją upadacytynibu w ramach programu lekowego B.55			
5.	Dołączenie do programu lekowego upadacytynibu	<p>Wskazanie zarejestrowane obejmuje wskazanie upadacytynibu uwzględnione w projekcie programu lekowego.</p> <p>ChPL Rinvoq: Produkt leczniczy RINVOQ jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest</p>	<p>PTG-E 2023: Rejestracja nowych leków w terapii colitis ulcerosa może znacznie poprawić możliwości leczenia tej grupy chorych. (...) Miejsce nowych, selektywnych inhibitorów kinaz janusowych, takich jak upadacytynib i filgotynib, w algorytmie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wydaje się zbliżone do dotychczas stosowanego tofacytynibu. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne). (...)</p>

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
		niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego, lub biologicznego.	<p><i>Upadacytynib jest selektywnym inhibitorem jednej z kinaz janusowych – JAK1. Skuteczność upadacytynibu w leczeniu WZJG udowodniono m.in. w badaniach U-ACHIEVE oraz U-ACCOMPLISH. Lek był skuteczny zarówno w indukcji remisji, jak i leczeniu podtrzymującym. Upadacytynib charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa (prawdopodobnie zbliżonym do tofacytynibu).</i></p> <p><i>Spośród leków ukierunkowanych molekularnie przeciwciała anty-TNF, wedolizumab, ustekinumab lub tofacytynib mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru (po nieskuteczności bądź w przypadku nietolerancji leków konwencjonalnych), a także w przypadku pierwotnej nieskuteczności lub utraty skuteczności innego preparatu . Wybór preparatu zależy od profilu pacjenta. (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słabe).</i></p> <p>ECCO 2022: brak informacji na temat stosowania upadacytynibu (wytyczne powstały przed zarejestrowaniem upadacytynibu w WZJG przez EMA)</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018: nie dotyczy (wytyczne nie obejmują populacji dorosłych)</p>
Pozostałe proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.55			
ŚWIADCZENIOBIORCY			
6.	Brak możliwości ponownej kwalifikacji do terapii daną substancją czynną w przypadku nieskutecznego leczenia	<p>Brak informacji w ChPL dla produktów leczniczych Entyvio, Jyseleca, Rinvoq, Stelara, Xeljanz, Zeposia.</p> <p>ChPL Flixabi, ChPL Remsima, ChPL Zessly (infliksymb):</p> <p><i>Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego:</i></p> <p><i>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni.</i></p>	<p>PTG-E 2023: <i>Aby uniknąć przedłużonego leczenia nieskutecznym lekiem, w chwili rozpoczęcia lub modyfikacji terapii należy wyznaczyć czas oceny efektów jego działania, który jest zależny od zastosowanego leku.</i></p> <p><i>(...) W przypadku pierwotnego braku skuteczności któregośkolwiek preparatu należy rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmie działania. Utrata skuteczności jest w pierwszej kolejności wskazaniem do intensyfikacji stosowanego leczenia, a w przypadku braku poprawy – do zmiany leku.</i></p> <p><i>W wybranych przypadkach (zwłaszcza przy szczególnym ryzyku wystąpienia powikłań wielolekowej terapii immunosupresyjnej) można rozważyć całkowite zaprzestanie nieskutecznej terapii steroidami doustnymi bez zamiany na formę doustną, ale pod warunkiem ewidentnej poprawy po zastosowaniu infliksymbu.</i></p> <p>ECCO 2022: brak informacji</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji</p>
7.	Dodanie do kryteriów kwalifikacji wymogu określenia adekwatnej wydolności narządowej na podstawie badań laboratoryjnych i opinii lekarza.	<p>ChPL Entyvio, Flixabi, Jyseleca, Remsima, Rinvoq, Stelara, Zeposia, Zessly</p> <p>Szczególne populacje: pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Brak zaleceń dotyczących dostosowywania dawkowania.</p> <p>ChPL Xeljanz</p> <p>Szczególne populacje: pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu w stopniu umiarkowanym konieczne jest zmniejszenie dawki.</p>	<p>PTG-E 2023: brak informacji</p> <p>ECCO 2022: brak informacji</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji</p>

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
		Tofacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowywania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki.	
8.	Możliwość wydłużenia terapii indukcyjnej tofacytynibem w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie	ChPL Xeljanz 4.2 Dawkowanie i sposób podawania <i>U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych.</i>	PTG-E 2023: Tofacytynib jest lekiem małocząsteczkowym, który nieselektywnie hamuje kinazy janusowe. Podawany jest doustnie w dawce początkowej 2 × 10 mg/dobę przez 8 tygodni, a następnie w dawce podtrzymującej 2 × 5 mg. W wybranych przypadkach leczenie indukcyjne w dawce 2 × 10 mg można przedłużyć do 16 tygodni. ECCO 2022: brak informacji ECCO ESPGHAN 2018: nie dotyczy (wytyczne obejmują zalecenia pediatryczne, w ramach programu u dzieci stosowany jest jedynie infliksymab)
9.	Uogólnienie zapisu dotyczącego braku chorób lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do terapii – do decyzji lekarza	W ChPL poszczególnych produktów leczniczych w pkt. 4.3. wyszczególniono przeciwwskazania dla każdego z produktów.	PTG-E 2023: Każdy pacjent z rozpoznanym WZJG wymaga nadzoru lekarskiego. ECCO 2022: brak informacji ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji
10.	Zmiana zapisów dotyczących zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych – do decyzji lekarza zgodnie z ChPL	ChPL Entyvio (wedolizumab) <i>Wśród zdarzeń nieporządkanych wymieniane są m.in. zakażenia. W razie podejrzenia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (ang. PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzestać leczenia.</i> ChPL Flixabi (infliksymabu) <i>Wśród zdarzeń wymieniane są m.in. zdarzenia neurologiczne: Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymabem.</i> ChPL Jyseleca (filgotynib) Nie wskazano na konieczność zaprzestania leczenia w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. ChPL Remsima (infliksymabu) <i>Wśród zdarzeń wymieniane są m.in. zdarzenia neurologiczne. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymabem.</i>	PTG-E 2023: brak informacji ECCO 2022: brak informacji ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
		<p>ChPL Rinvoq (upadacytynib) Nie wskazano na konieczność zaprzestania leczenia w przypadku zdarzeń niepożądanych.</p> <p>ChPL Stelara (ustekinumab) Wśród przeciwwskazań wymieniano istotną klinicznie, aktywną postać zakażenia (np. czynna gruźlica). <i>W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego STELARA nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.</i> <i>Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.</i></p> <p>ChPL Xeljanz <i>Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie tofacytynibem należy przerwać i wznowić dopiero po ustąpieniu zakażenia.</i> <i>W przypadku stwierdzenia w wynikach badań laboratoryjnych krwi nieprawidłowości zależnych od dawki, w tym limfopenii, neutropenii i niedokrwistości, konieczne może być przerwanie dawkowania. Jak zostało opisane w tabelach 3, 4 i 5 poniżej, zalecenia dotyczące przerwania dawkowania lub trwałego zaprzestania leczenia wydawane są w zależności od stopnia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych.</i></p> <p>ChPL Zeposia (ozanimod) <i>W przypadku podejrzenia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) należy wstrzymać leczenie ozanimodem do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ozanimodem.</i></p> <p>ChPL Zessly (infliksymabu) <i>Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anti-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym</i></p>	

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
		<i>Zessly. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Zessly.</i>	
11.	Dodanie do powodów zakończenia leczenia pogorszenia jakości życia pacjenta	Brak informacji w ChPL	PTG-E 2023: brak informacji ECCO 2022: Ostatecznym celem leczenia WZJG jest utrzymanie jakości życia związanej ze stanem zdrowia [QoL] i uniknięcie niepełnosprawności. ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji
12.	Dodanie do powodów zakończenia leczenia braku współpracy lub nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta lub jego opiekuna	Brak informacji w ChPL	PTG-E 2023: <i>Każdy pacjent z rozpoznaniem WZJG wymaga nadzoru lekarskiego.</i> ECCO 2022: brak informacji ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU			
13.	Zmiana dotycząca badań przy kwalifikacji ograniczająca wymóg wykonania EKG tylko do pacjentów dorosłych	<p>W ChPL produktów leczniczych Zessly, Xeljanz, Stelara, Rinvoq, Remsima, Jyseleca, Flixabi oraz Entyvio brak informacji na temat konieczności wykonania badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>ChPL Zeposia (ozanimod): <u>Rozpoczęcie leczenia ozanimodem</u> <i>Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać badanie EKG w celu rozpoznania ewentualnych istniejących już nieprawidłowości dotyczących serca. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki.</i></p> <p>ChPL Entyvio (wedolizumab) Bardzo rzadkie działania niepożądane związane z przyspieszonym biciem serca.</p> <p>ChPL Flixabi (infiksymab), ChPL Remsima (infiksymab) Wśród przeciwwskazań do leczenia wskazana została umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (NYHA klasa III/IV).</p> <p>ChPL Jyseleca (filgotynib), ChPL Rinvoq (upadacytynib) Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie.</p> <p>ChPL Xeljanz (tofacytamid) <i>Nie zaleca się stosowania tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG, u których</i></p>	<p>PTG-E 2023: <i>Ozanimod jest przeciwwskazany m.in. u pacjentów z istotnie obciążonym wywiadem kardiologicznym (w tym u chorych z zaburzeniami rytmu serca, ciężką niewydolnością serca, niedawno przeżytym ostrym zespołem wieńcowym), niewydolnością wątroby oraz chorobami nowotworowymi, a także w ciąży.</i></p> <p>W przypadku uapdacytynibu, wedolizumabu, infliksymabu, filgotynibu oraz tofacytamidu w wytycznych brak informacji na temat przeciwwskazań do stosowania tych leków wynikających z obciążenia kardiologicznego.</p> <p>ECCO 2022: brak informacji ECCO ESPGHAN 2018: brak informacji</p>

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
		<p>występują czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ), ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. Major adverse cardiovascular events)</p> <p>ChPL Zessly (infliksymb)</p> <p>Produkt leczniczy Zessly należy ostrożnie podawać pacjentom z umiarkowaną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących (patrz punkty 4.3 i 4.8) nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Zessly.</p> <p>Wśród zdarzeń niepożądanych wymieniane jest niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.</p>	
14.	Dodanie wymogu wykonania lipidogramu i badania poziomu trójglicerydów przy kwalifikacji do leczenia filgotynibem	<p>ChPL Jyseleca pkt. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:</p> <p><u>Lipidy</u></p> <p><i>Leczenie filgotynibem było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL) uległo nieznacznemu zwiększeniu.</i></p> <p><i>Stężenie cholesterolu LDL powróciło do wartości sprzed leczenia u większości pacjentów, którzy rozpoczęli terapię statynami podczas stosowania filgotynibu. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego.</i></p>	<p>PTG-E 2023: brak informacji na temat konieczności wykonania lipogramu i badania poziomu trójglicerydów u pacjentów leczonych filgotynibem. Wytyczne wskazują, że profil bezpieczeństwa i działania niepożądane są podobne jak w przypadku upadacytynibu.</p> <p>ECCO 2022: brak informacji na temat stosowania filgotynibu</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018: nie dotyczy (wytyczne dla populacji pediatrycznej)</p>
15.	Dodanie do badań przy kwalifikacji wymogu określenia początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży.	<p>W ChPL produktów leczniczych Zessly, Zeposia, Xeljanz, Stelara, Rinvoq, Remsima, Jyseleca, Flixabi oraz Entyvio brak informacji na temat przeprowadzenia u pacjentów badań i ocen w skali PUCAI i Mayo</p>	<p>PTG-E 2023: Każdy pacjent z rozpoznaniem WZJG wymaga nadzoru lekarskiego. W ocenie aktywności choroby mogą być pomocne skale, które uwzględniają najważniejsze wykładniki nasilenia zmian chorobowych – kliniczne i endoskopowe. Jedną z najczęściej używanych jest tzw. całkowita skala Mayo. W ostatnich latach szczególną wagę przywiązuje się do oceny objawów zgłaszanych przez chorego – PRO (Patient Reported Outcomes), spośród których kluczowe znaczenie mają następujące składowe całkowitej skali Mayo: liczba luźnych stolców powyżej normy na dobę oraz obecność świeżej krwi w stolcu.</p> <p>W wytycznych brak informacji na temat zastosowania skali PUCAI.</p> <p>ECCO 2022: Nie odniesiono się do oceny stanu zdrowia pacjentów w skali Mayo i skali PUCAI.</p> <p>ECCO ESPGHAN 2018: Rekomendacje zalecają rozważenie infliksimumu u pacjentów pediatrycznych w przypadku ostrego nasilenia choroby (PUCAI 65-85).</p>

Lp.	Zmiana w programie	Zapisy odpowiedniego ChPL	Wytyczne PTG-E 2023 / ECCO 2022 / ECCO ESPGHAN 2018**
16.	Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego wedolizumabem	W ChPL Entyvio (wedolizumab) brak informacji na temat monitorowania leczenia	PTG-E 2023: W wytycznych brak informacji na temat monitorowania leczenia podczas terapii wedolizumabem. ECCO 2022: brak informacji na temat stosowania wedolizumabu ECCO ESPGHAN 2018: nie dotyczy (wytyczne dla populacji pediatrycznej)
17.	Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego ustekinumabem	ChPL Stelara (ustekinumab) 5.1 Właściwości farmakodynamiczne <i>Spośród 131 pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukację leczenia ustekinumabem i zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku fazy leczenia podtrzymującego, 51 następnie utraciło odpowiedź i otrzymywało podskórną 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni. U większości pacjentów, którzy utracili odpowiedź i wznowiono u nich leczenie ustekinumabem, wznowiono to leczenie w ciągu 24 tygodni od infuzji indukującej leczenie. Spośród tych 51 pacjentów, 70,6% osiągnęło odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.</i>	PTG-E 2023: brak informacji ECCO 2022: brak informacji ECCO ESPGHAN 2018: nie dotyczy (wytyczne dla populacji pediatrycznej)

* Ze względu na fakt, że jedną z ocenianych zmian jest objęcie refundacją upadacytynibu (u pacjentów dorosłych – zgodnie z ChPL), dla którego wskazanie WZJG zostało zarejestrowane przez EMA w maju 2022 r. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/smpo/chmp-post-authorisation-summary-opinion-rinvoq-x-12-g_en.pdf), a przez FDA w marcu 2022 r. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2022/211675Orig1s007ltr.pdf), w przypadku wytycznych dotyczących pacjentów dorosłych w raporcie uwzględniono wytyczne kliniczne opublikowane w latach 2022-2024. W związku z powyższym w raporcie nie uwzględniono brytyjskich wytycznych klinicznych NICE z 2019 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130>.

** wytyczne ECCO ESPGHAN 2018 dotyczą populacji pediatrycznej, u której w ramach programu lekowego B.55 można stosować jedynie infliksymab. W związku z czym w tabeli uwzględniono zapisy odnoszące się do leczenia infliksymabem.

6. Wpływ na budżet płatnika

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych NFZ w 2022 roku liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie K51 (jako główne lub współwystępujące) wyniosła 81 070.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem K.51

Populacja		2020	2021	2022	2023*
Liczba pacjentów ze wskazaniem K.51 jako głównym lub współwystępującym	ogółem	75 856	78 529	81 070	64 240
	w wieku od 18 lat	73 888	76 403	78 696	62 187

* dane dotyczą tylko I połowy 2023 roku

Wg danych NFZ w 2022 roku roku w ramach programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51) leczonych było łącznie 1956 pacjentów (unikalne numery PESEL). Z danych za pierwszą połowę 2023 roku wynika, że nastąpił wzrost populacji leczonej w tym PL.

Tabela 11. Dane płatnika publicznego dot. świadczeń realizowanych w ramach PL B.55

Produkt kontraktowy	Program lekowy B.55	2022	I półrocze 2023
Leki w programie lekowym – B.55	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	1956	2286
	Wydatki NFZ – jednostki rozliczone [mln PLN]	39,51	27,38
Świadczenia w programie lekowym	Wydatki NFZ – jednostki rozliczone [mln PLN]	7,32	5,05
Razem	Wydatki NFZ – jednostki rozliczone [mln PLN]	46,83	32,43

Obecnie w ramach programu lekowego B.55 refundowane są następujące substancje czynne: filgotynib, infliksymab, ozanimod, tofacytynib, ustekinumab oraz wedolizumab. Wydatki płatnika publicznego na refundację leków finansowanych w ramach PL B.55 w 2022 roku wyniosły 39,5 mln zł oraz 27,4 mln zł w I połowie 2023 roku. Łączne wydatki poniesione na leki oraz świadczenia rozliczone w ramach PL B.55 wyniosły w 2022 roku 46,8 mln zł, a pierwszym półroczu 2023 roku 32,4 mln zł. Średni wydatek płatnika publicznego poniesiony na leczenie 1 pacjenta w ramach PL B.55 w 2022 roku wyniósł 23 943 zł.

Według danych NFZ w 2023 roku w ramach PL B.55 najwięcej pacjentów otrzymało wedolizumab podawany dożylnie (944 pacjentów) oraz infliksymab (833 pacjentów). Należy zwrócić uwagę, że ozanimod oraz filgotynib w ramach PL B.55 finansowane są dopiero od maja 2023 roku, a wedolizumab s.c. - od lipca 2022 roku.

Tabela 12. Liczba pacjentów leczonych w poszczególnych latach lekami refundowanymi w ramach PL B.55

Substancja	Od kiedy w PL B.55	2022	I półrocze 2023
filgotynib	maj 2023	-	3
infliksymab (dorośli i dzieci)	styczeń 2014	852	833
infliksymab <18 lat		117	92
ozanimod	maj 2023	-	1
tofacytynib	wrzesień 2020	180	157
ustekinumab	wrzesień 2019	306	410
wedolizumab i.v.	maj 2018	1002	944
wedolizumab s.c.	lipiec 2022	-	207

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

W obliczeniach przyjęto realne ceny leków refundowanych w ramach PL B.55, które otrzymano od NFZ pismem nr NFZ-DGL.6611.6.2024.40353.MB z dnia 02.02.2024 r. Ceny te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ceny efektywne wg danych NFZ

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	GTiN	CHB wg Obwieszczenia MZ z 11.12.2023 r. [PLN]	Cena efektywna obejmująca RSS [PLN]	Inne elementy RSS
Jyseleca, tabl. powl., 200 mg	30 szt.	05430002329178	3090,96	██████	██████
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	995,98	██████	██████
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	595,30	██████	██████
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	858,60	██████	██████
Zeposia, kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	7 szt. (4 x 0,23 mg + 3 x 0,46mg)	07640133688220	1481,07	██████	██████
Zeposia, kaps. twarde, 0,92 mg	28 szt.	07640133688237	5924,30	██████	██████
Xeljanz, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	05415062342800	6181,92	██████	██████
Xeljanz, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05907636977100	2907,79	██████	██████
Rinvoq, tabl. o przedl. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	3542,01	██████	██████
Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	05909991307066	19568,70	██████	██████
Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	13547,56	██████	██████
Stelara, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 90 mg	1 wstrz.	05413868122589	13547,56	██████	██████
Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	2955,87	██████	██████
Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	5911,75	██████	██████

Dane wejściowe, które uwzględniono w obliczeniach niniejszego raportu, przedstawiono w tabeli poniżej. Należy wziąć pod uwagę, że w obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków. Pominięto koszty pozostałych świadczeń ponoszonych w związku z leczeniem pacjenta (podań, hospitalizacji, itd.)

Tabela 14. Dane wejściowe przyjęte w obliczeniach

Substancja	Koszt za mg [PLN]	Dawkowanie	Średni 4-tyg. koszt terapii 1 pacjenta [PLN]	Źródło
filgotynib	■	Zalecana dawka w ramach leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego to 200 mg raz na dobę.	■	Obliczenia własne analityków na podstawie danych NFZ oraz dawkowania wg ChPL
infliksymab	■	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.	■	
ozanimod	■	Schemat leczenia: od 1 do 4 dnia 0,23 mg/dobę, od 5 do 7 dnia 0,46 mg/dobę, od 8 dnia 0,92 mg/dobę	■	
tofacytynib	■	Zalecana dawka w leczeniu indukującym to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni. Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg dwa razy na dobę.	■	
ustekinumab	■	Leczenie rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Pierwszą dawkę podskórną 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.	■	
wedolizumab i.v.	■	300 mg podawaną w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.	■	
wedolizumab s.c.	■	Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnym jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie.	■	
upadacytynib	■	Dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. dawka podtrzymująca wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę.	■	

* wg komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych za miesiąc listopad 2023 r.

** przy średniej wadze pacjenta 69,29 kg

Przy obliczeniach przyjęto następujące założenia:

- Decyzja obejmująca zmiany w PL B.55 wejdzie w życie od maja 2024 r. (analiza obejmuje lata 2024 – 2025 r.);
- Wpływ zaproponowanych zmian na liczebność populacji leczonej w ramach PL B.55 został określony w oparciu o odpowiedzi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję;
- Do obliczeń kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego wykorzystano model analizy wpływu na budżet dołączony do analiz dla leku Rinvoq ocenianego w AOTMiT w połowie 2023 roku (AWA OT.423.1.9.2023 Rinvoq), którego analiza obejmuje okres: wrzesień 2023 - wrzesień 2025;

- Model BIA Rinvoq zaktualizowano o nowe ceny leków refundowanych w ramach PL B.55 (zawierające RSS, wymienione w tabelach 13 oraz 14) udostępnione przez NFZ na prośbę Agencji;
- W modelu BIA Rinvoq, przy rozpatrywaniu poszczególnych proponowanych zmian w PL B.55, modyfikowano liczebność populacji leczonej w ramach tego programu lekowego zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz wg otrzymanych danych NFZ;
- Średnią masę ciała leczonego pacjenta przyjęto na poziomie 69,29 kg (wartość, którą przyjęto w AWA Rinvoq 2023 skorygowano o odsetek populacji dziecięcej, dla której średnią masę ciała (45,4 kg) przyjęto na podstawie badania Tajiri 2019);
- W obliczeniach uwzględniono jedynie różniące koszty inkrementalne, które poniesie płatnik publiczny w związku z proponowanymi zmianami w PL B.55;

W tabeli poniżej zebrano założenia populacyjne ekspertów klinicznych wykorzystane w oszacowaniach.

Tabela 15. Wpływ proponowanych zmian na populację w PL B.55 wg ekspertów klinicznych – zmiana względem populacji aktualnie leczonej w programie

Proponowana zmiana	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii		Prof. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
	opinia dołączona do zlecenia MZ	opinia dla AOTMiT			
Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów dorosłych z Mayo równe 6	5% (na pewno nie więcej niż 10%) w stosunku do liczby aktualnie leczonych	Wzrost populacji zarówno u dzieci, jak i u dorosłych o 5-10% w stosunku do liczby aktualnie leczonych. Według analiz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (w druku) - liczba nowych chorych to jedynie 52 rocznie	Planowane zmiany mogą wpłynąć na zwiększenie populacji pacjentów pediatrycznych (w mojej ocenie o 15-20%) natomiast nie będą miały istotnego wpływu na zwiększenie populacji pacjentów dorosłych	Populacja nie zwiększy się bardzo istotnie	[brak odpowiedzi – zmiana nie dotyczy pacjentów pediatrycznych]
Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$)					30%
Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia: „do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo wedolizumabem albo tofacytynibem albo ustekinumabem albo filgotynibem albo ozanimodem, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego”	3-5%	Okolo 3-5%			[brak odpowiedzi]

Proponowana zmiana	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii		Prof. Maria Kłopocka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
	opinia dołączona do zlecenia MZ	opinia dla AOTMiT			
Objęcie refundacją upadacytynibu	3-5%	3-5% - włączenie tego leczenia będzie dotyczyć głównie najcięższej chorych nie odpowiadających na dotychczasowe leczenie	Objęcie refundacją upadacytynibu nie wpłynie na zwiększenie populacji leczonych pacjentów; pacjenci są leczeni jednym lekiem; może natomiast zmienić się proporcjonalny udział leków w programie, na korzyść tych skuteczniejszych		[brak odpowiedzi – zmiana nie dotyczy pacjentów pediatrycznych]
Pozostałe proponowane zmiany w zapisach programu lekowego B.55			Wszelkie pozostałe zmiany proponowane w programie lekowym nie wpłyną na wielkość leczonej populacji		[brak odpowiedzi]

Szacunkowy wpływ proponowanych zmian w PL B.55 na koszty ponoszone w ramach tego programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej. Wariant minimalny zakłada minimalny wzrost szacowanej populacji dla każdej proponowanej zmiany oraz włączenie upadacytynibu do PL B.55 w wariacie braku wzrostu populacji, natomiast wariant maksymalny zakłada maksymalny wzrost szacowanej populacji dla każdej proponowanej zmiany oraz włączenie upadacytynibu do PL B.55 w wariacie wzrostu populacji o 5%.

Tabela 16. Obliczenia wpływu proponowanych zmian na koszty leczenia w PL B.55

Lp.	Proponowana zmiana w PL B.55	Założenia populacyjne	Wpływ na koszty leczenia w PL B.55		Źródło/Uwagi
			min	max	
1.	Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) oraz złagodzenie wymaganej punktacji Mayo dla pacjentów dorosłych (włączenie pacjentów z Mayo równe 6)	Populacja dorosłych leczona w PL zwiększy się o 5-10% , (tj. 118 - 235 osób), a populacja pediatryczna o 30% (45 osób) w stosunku do liczby aktualnie leczonych pacjentów. Przyjęto, że wśród dorosłych proporcjonalnie zwiększą się udziały wszystkich technologii lekowych refundowanych w ramach tego PL, natomiast	Wzrost wydatków NFZ: w I roku – o 4,31 mln zł w II roku – o 4,09 mln zł	Wzrost wydatków NFZ: w I roku – o 11,34 mln zł w II roku – o 10,90 mln zł	Obliczenia własne analityków na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz modelu BIA dla AWA Rinvoq OT.423.1.9.2023

Lp.	Proponowana zmiana w PL B.55	Założenia populacyjne	Wpływ na koszty leczenia w PL B.55		Źródło/Uwagi
			min	max	
		wszyscy pacjenci pediatryczni będą leczeni infliksymabem.			
2.	Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia	Populacja leczona w PL zwiększy się o 3-5%, (tj. 75 - 125 osób) w stosunku do liczby aktualnie leczonych pacjentów. Przyjęto, że proporcjonalnie zwiększą się udziały wszystkich technologii lekowych refundowanych w ramach tego PL	Wzrost wydatków NFZ: w I roku – o 1,75 mln zł w II roku – o 1,61 mln zł	Wzrost wydatków NFZ: w I roku – o 6,74 mln zł w II roku – o 6,49 mln zł	
3.	Dołączenie do programu lekowego upadacetynybu	Populacja leczona w PL zwiększy się o 0-5%, (tj. brak wzrostu populacji lub wzrost populacji o 125 osób) w stosunku do liczby aktualnie leczonych pacjentów. Wszyscy nowi pacjenci będą leczeni upadacetynybem.	Spadek wydatków NFZ: w I roku – o █████ zł w II roku – o █████ zł	Wzrost wydatków NFZ: w I roku – o █████ mln zł w II roku – o █████ mln zł	
4.	Pozostałe proponowane zmiany w PL B.55	Populacja leczona w PL nie zwiększy się.	Brak wpływu na koszty		

Tabela 17. Łączny wpływ proponowanych zmian na koszty leczenia w PL B.55 - warianty skrajne

Wariant	Szacunkowy wzrost populacji leczonej w ramach PL B.55	Koszty inkrementalne [mln PLN]	
		I rok	II rok
Wariant minimalny (bez objęcia refundacją upadacytynibu)	+238 pacjentów	6,06	5,70
Wariant maksymalny (bez objęcia refundacją upadacytynibu)	+405 pacjentów	11,34	10,90
Wariant średni* (bez objęcia refundacją upadacytynibu)	+322 pacjentów	8,70	8,30
Wariant minimalny + objęcie refundacją upadacytynibu	+238 pacjentów	■	■
Wariant maksymalny + objęcie refundacją upadacytynibu**	+530 pacjentów	■	■
Wariant średni + objęcie refundacją upadacytynibu	+384 pacjentów	■	■

* wariant średni obliczono jako średni wydatek płatnika pomiędzy wariantem maksymalnym a minimalnym

**przy założeniu, że rozpoczęcie finansowania UPA w ramach PL B.55 spowoduje wzrost łącznej populacji leczonej w tym PL o 5%

Wg opinii ekspertów klinicznych zmianami mającymi wpływ na koszty programu lekowego B.55, ponoszone przez płatnika publicznego na refundację leków w ramach PL B.55 są: liberalizacja kryteriów włączenia do programu, zmiana zapisów dotyczących sposobu finansowania wcześniejszego leczenia oraz ewentualne włączenie do programu lekowego upadacytynibu. Pozostałe proponowane zmiany w zapisach PL B.55, w opinii ekspertów, nie będą miały wpływu na ww. koszty.

W przypadku wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, szacowany łączny wzrost populacji leczonej w ramach tego programu wyniesie od 238 do 530 pacjentów. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym łącznie o ok. ■■■■■■

Zmiana polegająca na rozpoczęciu refundacji upadacytynibu w ramach PL B.55 była już oceniana przez AOTMiT w 2023 roku (AWA Rinvoq OT.423.1.9.2023) i otrzymała pozytywną rekomendację Prezesa Agencji oraz pozytywną opinię Rady Przejrzystości. Należy jednak zwrócić uwagę, że w ramach analizy wpływu na budżet przyjęto wtedy założenie, iż ■■■■■■

■■■■■■■. Obecnie eksperci ankietowani przez AOTMiT oceniają, iż możliwy wzrost ogólnej populacji leczonej w PL B.55 w związku z tą zmianą wyniesie 0-5%. Zatem koszty scenariusza zakładającego wzrost populacji o 5% przedstawiono jako wariant maksymalny, natomiast w wariantcie minimalnym założono brak wpływu rozpoczęcia finansowania UPA na populację leczoną w ramach PL B.55. Wyniki scenariusza maksymalnego wykazały ■■■■■■

■■■■■■■ odpowiednio w I i II roku analizy.

Wg prof. Reguły po wprowadzeniu proponowanych zmian „liczba leczonych, jak i koszty leczenia w ramach programu nieco wzrosną, jednak trzeba też wziąć pod uwagę koniec ochrony patentowej najdroższych obecnie substancji (ustekinumab – 2024, wedolizumab - w badaniach m.in. w Polpharmy). Dlatego w nieodległej przyszłości ten fakt powinien wpłynąć na zmniejszenie, stabilizację całkowitych kosztów leczenia”.

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać:

- Ograniczeniem analizy jest niepewność związana z przyjętymi efektywnymi cenami (uwzględniającymi RSS) leków refundowanych w ramach PL B.55. Ceny te zmieniły się w okresie ostatniego roku, istnieje zatem prawdopodobieństwo, iż szacowane koszty proponowanych zmian mogą ulec zmianie w następnych latach.

- Niepewność wyników analizy związana jest również z szacunkami dotyczącymi wpływu proponowanych zmian na populację leczoną w PL B.55. Szacunki populacyjne oparto na opiniach ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, jednak w ramach poszczególnych opinii istnieją rozbieżności odnośnie do wpływu niektórych zmian na populację (np. w przypadku włączenia UPA do PL B.55 czy w przypadku liberalizacji kryteriów włączenia do PL B.55 dla pacjentów dorosłych).
- Przyjęte w modelu wartości udziałów poszczególnych technologii lekowych refundowanych w PL B.55 są zbieżne z wartościami podanymi przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT, prof. J. Regułę. Jedynie w przypadku tofacytynibu przyjęte w modelu udziały były na niższym poziomie od udziałów szacowanych przez eksperta (w prof. Reguły udział tofacytynibu są obecnie na poziomie udziałów ozanimodu oraz filgotynibu), [REDACTED].
- Ograniczeniami niniejszego raportu są również ograniczenia AWB przedstawione w AWA Rinvoq OT.423.1.9.2023, z której korzystano przy szacowaniu wpływu na wydatki płatnika publicznego w niniejszym raporcie.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań.

7. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak: PLR2.4500.2.2024.PT z 29.01.2024 r., Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia kompleksowych zmian dotychczasowej treści programu lekowego B.55:

- „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”,

oraz wydania opinii Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie.

Ponadto zwrócono się z prośbą o odniesienie się w materiałach analitycznych do aspektu oceny zmian populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego, w związku z potencjalnym wprowadzeniem przedmiotowych zmian treści programu B.55. Poproszono o uwzględnienie dodatkowego scenariusza, w którym wraz z jednoczesnym wprowadzeniem przedmiotowych zmian w programie lekowym B.55 (m.in. obejmujących liberalizację kryteriów włączenia) objęty refundacją zostanie upadacytynib w analogicznych wskazaniach jak wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, filgotynib, ozanimod (ciężka lub umiarkowana postać WZJG jako ≥ 6 punktów w skali Mayo), wykorzystując przy tym analizy udostępnione w ramach zlecenia 25/2023, zwracając szczególną uwagę na oszacowanie łącznego wzrostu populacji kwalifikującej się do programu lekowego B.55 oraz całkowity wzrost wydatkowania płatnika publicznego, w momencie implementacji obu powyżej wspomnianych zmian jednocześnie.

Zaproponowano następujące merytoryczne zmiany w zapisach programu lekowego B.55:

1. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) oraz złagodzenie wymaganej punktacji Mayo dla pacjentów dorosłych (włączenie pacjentów z Mayo równe 6).
2. Uogólnienie zapisu dotyczącego braku istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii.
3. Zmiana brzmienia zapisów dotyczących sposobu finansowania ewentualnego wcześniejszego leczenia.
4. Dodanie do kryteriów kwalifikacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na kortykosteroidy / przeciwwskazania.
5. Objęcie refundacją upadacytynibu w ramach programu lekowego B.55.
6. Brak możliwości ponownej kwalifikacji do terapii daną substancją czynną w przypadku nieskutecznego leczenia.
7. Dodanie do kryteriów kwalifikacji wymogu określenia adekwatnej wydolności narządowej na podstawie badań laboratoryjnych i opinii lekarza.
8. Możliwość wydłużenia terapii indukcyjnej tofacytynibem w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie.
9. Uogólnienie zapisu dotyczącego braku chorób lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do terapii – do decyzji lekarza
10. Zmiana zapisów dotyczących zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych – do decyzji lekarza zgodnie z ChPL.
11. Dodanie do powodów zakończenia leczenia pogorszenia jakości życia pacjenta.
12. Dodanie do powodów zakończenia leczenia braku współpracy lub nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta lub jego opiekuna.

13. Zmiana dotycząca badań przy kwalifikacji ograniczająca wymóg wykonania EKG tylko do pacjentów dorosłych.
14. Dodanie wymogu wykonania lipidogramu i badania poziomu trójglicerydów przy kwalifikacji do leczenia filgotynibem.
15. Dodanie do badań przy kwalifikacji wymogu określenia początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży.
16. Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego wedolizumabem.

Wprowadzenie możliwości wydłużenia odstępu między badaniami wykonywanymi przy monitorowaniu leczenia podtrzymującego ustekinumabem.

Wytyczne kliniczne

Ze względu na fakt, że jedną z ocenianych zmian jest objęcie refundacją upadacytynibu (u pacjentów dorosłych – zgodnie z ChPL), dla którego wskazanie WZJG zostało zarejestrowane przez EMA w maju 2022 r. a przez FDA w marcu 2022 r. w przypadku wytycznych dotyczących pacjentów dorosłych w raporcie uwzględniono wytyczne kliniczne polskie i ogólnoeuropejskie opublikowane w latach 2022-2024, tj. PTG-E 2023 i ECCO 2022. Ponadto w raporcie uwzględniono ogólnoeuropejskie wytyczne ECCO ESPGHAN 2018 dotyczące populacji pediatrycznej, u której w ramach programu lekowego B.55 można stosować jedynie infliksymab.

Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym nasileniem choroby (PUCAI $\geq 35 < 64$) jest zgodne z wytycznymi ECCO ESPGHAN 2018. Wytyczne zarówno w przypadku umiarkowanego (PUCAI 50-60), jak i ciężkiego (PUCAI 65-85) nasilenia choroby zalecają u pacjentów pediatrycznych rozważenie infliksimabu. jeżeli pomimo odpowiedniego leczenia tiopuryną choroba nadal ma charakter przewlekłe aktywny lub zaostrza się.

Dodanie do kryteriów kwalifikacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na kortykosteroidy / przeciwwskazania jest zgodne z wytycznymi ECCO 2022 i ECCO ESPGHAN 2018. Wytyczne ECCO 2022 rekomendują stosowanie infliksymabu, adalidumabu, wedolizumabu, upadacytynibu oraz tofacytynibu u pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wykazano skuteczności leczenia lub są przeciwwskazane kortykosteroidy i.v. Wytyczne ECCO 2020 i ESPGHAN 2018 dotyczące populacji pediatrycznej rekomendują infliksymab jako leczenie drugiego rzutu u dzieci nieleczonych wcześniej anty-TNF po nieskutecznym leczeniu dożylnymi kortykosteroidami. Polskie wytyczne PTG-E 2023 także rekomendują stosowanie wedolizumabu, ustekinumabu, ozanimodu, upadacytynibu oraz filgotynibu w leczeniu pacjentów z WZJG w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na kortykosteroidy lub przeciwwskazania do ich stosowania.

Objęcie refundacją upadacytynibu u pacjentów dorosłych z umiarkowanym i ciężkim WZJG jest zgodne z polskimi wytycznymi PTG-E 2023, wytyczne ECCO 2022 nie uwzględniają upadacytynibu (powstały przed jego rejestracją w tym wskazaniu).

Zestawienie wszystkich proponowanych merytorycznych zmian w programie lekowym B.55 z odpowiednimi zapisami powyższych wytycznych przedstawiono w rozdz. 5 raportu. Zaproponowane zmiany w większości są zgodne z zapisami wytycznych (do części zmian nie odnaleziono odniesienia w treści wytycznych klinicznych uwzględnionych w raporcie).

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie czterech ekspertów klinicznych, oceniające zasadność wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści programu lekowego B.55. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według Prof. dr hab. n. med. Jarosława Reguły, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, wprowadzenie nowych terapii do programu jest uzasadnione klinicznie. Ekspert podkreślił, że *proponowane zmiany są pozytywne, bardzo ważne dla polskich pacjentów. Dadzą lekarzom możliwość personalizacji leczenia, poprawę jakości życia chorych, a także, co nie jest bez znaczenia – OBNIŻENIE KOSZTÓW ZUS związanych z rentami chorobowymi i zwolnieniami lekarskimi.* Według prof. J. Reguły, „Zmiany porządkujące

i ujednociające zapisy w obu programach są bardzo potrzebne. Proponowane uproszczenie zapisów ułatwi pracę lekarzom, przy czym w mojej opinii nie powinno utrudnić interpretacji zapisów programu”.

W opinii Prof. dr hab. n. med. Marii Kłopockiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii: „wszystkie, zarówno merytoryczne, jak i edytorskie zmiany w zapisach programu lekowego B.55 są właściwe i uzasadnione klinicznie”, a „proponowana liberalizacja kryteriów włączenia do leczenia w programie nie wpłynie istotnie na wielkość leczonej populacji. Czynnikiem hamującym są niewątpliwie ograniczenia kadrowe i lokalowe ośrodków, które takie leczenie prowadzą oraz brak motywacji (zatrudnienie, wynagrodzenie, bilansowanie finansowe programu lekowego) dla innych ośrodków, które mogłyby się tego podjąć”.

Również według Prof. dr hab. n. med. Elżbiety Poniewierki, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii, wszystkie proponowane zmiany są uzasadnione klinicznie, a za szczególnie ważny ekspertka uważa punkt mówiący o niemożliwości ponownego włączenia leku nieskutecznego w przeszłości.

Zgodnie z opinią Prof. dr hab. n. med. Mieczysławy Czerwionki-Szaflarskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej: *proponowane zmiany są uzasadnione klinicznie i zgodne z wytycznymi leczenia WZJG u dzieci opracowanymi w oparciu o wiarygodne dowody medyczne przez ESPGHAN/ECCO* (ekspert odniosła się tylko do zmian dotyczących populacji pediatrycznej).

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Wg opinii ekspertów klinicznych zmianami mającymi wpływ na koszty programu lekowego B.55, ponoszone przez płatnika publicznego na refundację leków w ramach PL B.55 są: liberalizacja kryteriów włączenia do programu, zmiana zapisów dotyczących sposobu finansowania wcześniejszego leczenia oraz ewentualne włączenie do programu lekowego upadacynybu. Pozostałe proponowane zmiany w zapisach PL B.55, w opinii ekspertów, nie będą miały wpływu na ww. koszty.

W przypadku wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, szacowany łączny wzrost populacji leczonej w ramach tego programu wyniesie od 238 do 530 pacjentów. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na [REDACTED]

Scenariusz zakładający włączenie do refundacji upadacynybu w ramach PL B.55 skutkowałby w scenariuszu maksymalnym (zakładającym zwiększenie populacji leczonej w PL B.55) [REDACTED]

Wg prof. Reguły po wprowadzeniu proponowanych zmian „liczba leczonych, jak i koszty leczenia w ramach programu nieco wzrosną, jednak trzeba też wziąć pod uwagę koniec ochrony patentowej najdroższych obecnie substancji (ustekinumab – 2024, wedolizumab - w badaniach m.in. w Polpharmy). Dlatego w nieodległej przyszłości ten fakt powinien wpłynąć na zmniejszenie, stabilizację całkowitych kosztów leczenia”.

Wnioskowanie z analizy obarczone jest następującymi ograniczeniami:

- niepewność związana z przyjętymi efektywnymi cenami (uwzględniającymi RSS) leków refundowanych w ramach PL B.55;
- niepewność związana z szacunkami dotyczącymi wpływu proponowanych zmian na populację leczoną w PL B.55, które oparto na opiniach ekspertów klinicznych;
- istnieją niewielkie różnice w wartościach udziałów poszczególnych technologii lekowych refundowanych w PL B.55 przyjętymi w modelu (wg AWA Rinvoq OT.423.1.9.2023), a podanymi przez prof. J. Regułę, [REDACTED];
- ograniczeniami AWB przedstawionymi w AWA Rinvoq OT.423.1.9.2023, z której korzystano przy szacowaniu wpływu na wydatki płatnika publicznego w niniejszym raporcie.

8. Źródła

Wytyczne kliniczne	
ECCO 2022	Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17, https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijab178
	Antonino Spinelli, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue 2, February 2022, Pages 179–189, https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijab177
ECCO ESPGHAN 2018 part 1	Turner D, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):257-291. doi: 10.1097/MPG.000000000000203. Erratum in: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Dec;71(6):794. PMID: 30044357.
ECCO ESPGHAN 2018 part 2	Turner D, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug;67(2):292-310. doi: 10.1097/MPG.0000000000002036. PMID: 30044358.
PTG-E 2023	Eder P, et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. Gastroenterology Rev 2023; 18 (1): 1–42. DOI: https://doi.org/10.5114/pg.2023.125882 , https://ptg-e.org.pl/wytyczne/wytyczne-polskiego-towarzystwa-gastroenterologii-i-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-gastroenterologii-dotyczace-postepowania-z-pacjentem-z-wrzodziejacym-zapaleniem-jelita-grubego/
ChPL	
ChPL Entyvio	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 14.09.2023)
ChPL Flixabi	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flixabi#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 22.12.2022)
ChPL Jyseleca	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jyseleca#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 30.05.2023)
ChPL Remsima	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remsim#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 22.12.2023)
ChPL Rinvoq	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 20.12.2023)
ChPL Stelara	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 15.12.2023)
ChPL Xeljanz	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz-0#ema-inpage-item-product-details (ostatnia aktualizacja 07.12.2023)
ChPL Zeposia	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 03.04.2023)
ChPL Zessly	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zessly#ema-inpage-item-product-info (ostatnia aktualizacja 28.11.2023)
Inne	
AWA Rinvog OT.423.1.9.2023	Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacytynib) we wskazaniu: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51). Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.9.2023. Data ukończenia: 1 czerwca 2023 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. BIP Agencji 25/2023. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8029-25-2023-zlc

9. Załączniki

9.1. Załącznik 1 – projekt programu lekowego

Tabela 18. Nowy projekt programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51) *

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><u>W ramach programu lekowego finansowane są następujące terapie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) infliksymab; 2) wedolizumab; 3) tofacytynib; 4) ustekinumab; 5) filgotynib; 6) ozanimod. <p>Dopuszcza się zamianę infliksymabu albo wedolizumabu albo tofacytynibu albo ustekinumabu albo filgotynibu albo ozanimodu w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych lub nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej w punkcie 3. poniżej. W momencie zmiany leczenia w ramach programu lekowego nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</p> <p><u>W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</u></p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p><u>Dawkowanie infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu, filgotynibu, ozanimodu</u> prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>2. <u>Modyfikacje dawkowania</u></p> <p><u>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL.</u></p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem, filgotynibem oraz ozanimodem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów; 2) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 4) kreatynina; 5) białko C-reaktywne; 6) badanie ogólne moczu; 7) test Quantiferon; 8) antygen HBs oraz przeciwciała anty-HBcAg total; 9) przeciwciała anty HCV; 10) badanie w kierunku wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 11) stężenie elektrolitów w surowicy; 12) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów); 14) badanie endoskopowe; 15) posiew kału w kierunku bakterii i grzybów; 16) badanie kału na toksynę <i>Clostridioides Difficile</i>;

<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</p> <p>1) wiek od 6 lat życia w przypadku infliksymabu albo wiek od 18 lat w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub filgotynibem lub ozanimodu;</p> <p>2) pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 lat albo ocena ≥ 35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 lat):</p> <p>a) <u>hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia</u></p> <p>lub</p> <p>b) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)</p> <p>lub</p> <p>c) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA),</p> <p>lub</p> <p>d) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA),</p> <p>lub</p> <p>e) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</p> <p>3) <u>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</u></p> <p>4) <u>brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</u></p> <p>5) <u>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</u></p>		<p>17) lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem <u>oraz filgotynibem;</u></p> <p>18) kalprotektyna;</p> <p>19) <u>określenie początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży.</u></p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie leczenia infliksymabem</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu od podania pierwszej dawki w częściowej skali Mayo lub skali PUCAI; 2) ocena stopnia aktywności choroby między 6 a 14 tygodniem od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo lub w skali PUCAI; 3) morfologia krwi obwodowej; 4) CRP. <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii albo ocenę w skali PUCAI przynajmniej co 16 tygodni.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia wedolizumabem</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem; 4) CRP. <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 16 tygodni. <u>W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania</u></p>
---	--	---

<p>6) <u>zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).</u> <u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u></p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo wedolizumabem albo tofacytynibem albo ustekinumabem albo filgotynibem albo ozanimodem, <u>którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia</u> spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie <u>Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</u></p> <p>Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.</p> <p>1) infliksymab</p> <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 6 tygodni, b) leczenie podtrzymujące infliksymabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI; <p>2) wedolizumab</p> <ol style="list-style-type: none"> a) terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej), b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 14 tygodnia od rozpoczęcia terapii, a następnie co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo; 		<p><u>preparatu w domu, można odstąpić między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.</u></p> <p>2.3. Monitorowanie leczenia tofacytynibem</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych w 2 i 4 tygodniu (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii lub spadku stężenia hemoglobiny); 4) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, AlAT, lipidogramu, stężenie kreatyniny w surowicy w 8 tygodniu. <p>W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tygodniach (\pm 2 tyg.).</p> <p>2.4. Monitorowanie leczenia ustekinumabem</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena efektywności terapii indukcyjnej na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 2) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem; 3) CRP. <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni. <u>W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstąpić między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.</u></p>
---	--	---

<p>3) tofacytynib</p> <p>a) terapia indukcyjna: 8 tygodni, <u>z możliwością wydłużenia o dodatkowe 8 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 8 tygodni leczenia.</u></p> <p>b) leczenie podtrzymujące tofacytynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;</p> <p>4) ustekinumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 8 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylny),</p> <p>b) leczenie podtrzymujące ustekinumabem w postaci podskórnej może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;</p> <p>5) filgotynib</p> <p>a) terapia indukcyjna: 10 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia,</p> <p>b) leczenie podtrzymujące filgotynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzana co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo;</p> <p>6) ozanimod</p> <p>a) terapia indukcyjna: 10 tygodni,</p> <p>b) leczenie podtrzymujące ozanimodem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo.</p>		<p>2.5. Monitorowanie leczenia filgotynibem</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) oraz limfocytów w 2 i 4 tygodniu (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii); 4) morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, AlAT, lipidogramu, stężenie kreatyniny w surowicy w 10 tygodniu. <p>W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postępowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tygodniach leczenia.</p> <p>2.6. Monitorowanie leczenia ozanimodem</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 5 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) morfologię krwi z rozmazem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby limfocytów w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia (w razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ należy przerwać leczenie ozanimodem do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu $>0,5 \times 10^9/l$, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem); 4) stężenia aminotransferaz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia. <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana dłużej niż 12 miesięcy, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać nie rzadziej niż co 6 miesięcy.</p>
--	--	---

<p>3. Zakończenie leczenia w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAL; 2) <u>wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</u> 3) <u>wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancje pomocniczą;</u> 4) <u>wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</u> 5) <u>pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;</u> 6) <u>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.</u> 		<p>2.7. Optymalizacja leczenia</p> <p>W celu optymalizacji leczenia oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia infliksymabem, wedolizumabem, lub ustekinumabem, można wykonać oznaczenie poziomu leku przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.</p> <p>Ponadto można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż cztery razy do roku w trakcie trwania leczenia.</p> <p>Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--

* Zmienione zapisy oznaczono pogrubioną czcionką i podkreśleniem.

Ponadto w zmienionym programie lekowym B.55 usunięto następujące definicje (które w aktualnie obowiązującym programie są podane w części. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie):

Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.

Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.

Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).

9.2. Załącznik 2 – technologie refundowane w ramach programu lekowego

Tabela 19. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego B.55, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych *

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Podmiot odpowiedzialny
Filgotinibum	Jyseleca, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05430002329178	1276.0, Filgotynib	2700,00	2916,00	3090,96	3090,96	Galapagos NV
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	1050.3, blokery TNF - infliksimab	870,00	939,60	995,98	595,30	Samsung Bioepis NL B.V.
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	1050.3, blokery TNF - infliksimab	520,00	561,60	595,30	595,30	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	1050.3, blokery TNF - infliksimab	750,00	810,00	858,60	595,30	Sandoz GmbH
Ozanimodum	Zeposia, kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	7 szt. (4 x 0,23 mg + 3 x 0,46mg)	07640133688220	1256.0, Ozanimod	1293,74	1397,24	1481,07	528,96	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
	Zeposia, kaps. twarde, 0,92 mg	28 szt.	07640133688237	1256.0, Ozanimod	5174,96	5588,96	5924,30	5924,30	
Tofacitinibum	Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907636977100	1193.0, Tofacytynib	2540,00	2743,20	2907,79	2907,79	Pfizer Europe MA EEIG
	Xeljanz, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05415062342800	1193.0, Tofacytynib	5400,00	5832,00	6181,92	6181,92	
Ustekinumabum	Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	05909991307066	1107.0, Ustekinumab	17093,56	18461,04	19568,70	19568,70	Janssen-Cilag International NV
	Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512	1107.0, Ustekinumab	11834,00	12780,72	13547,56	13547,56	
	Stelara, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 90 mg	1 wstrz.	05413868122589	1107.0, Ustekinumab	11834,00	12780,72	13547,56	13547,56	
Vedolizumabum	Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	1176.0, Wedolizumab	2582,00	2788,56	2955,87	2955,87	Takeda Pharma A/S

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Podmiot odpowiedzialny
	Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	1176.0, Wedolizumab	5164,00	5577,12	5911,75	5911,75	

„B” – bezpłatny; CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 20. Aktualny stan refundacji upadacytynibu, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych *

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Podmiot odpowiedzialny
Upadacitinibum	Rinvoq, tabl. o przedł. uwalnianiu, 15 mg	28 szt.	08054083020334	1244.0, Upadacytynib	3094,00	3341,52	3542,01	3542,01	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

* Upadacytynib nie jest refundowany w ramach programu lekowego B.55. Jest refundowany w ramach programów: B.33, B.35, B.36, B.124.