



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Stelara (ustekinumab)**

**we wskazaniu:**

**"Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)**  
**(ICD-10 K 50)"**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.32.2018

Data ukończenia: 5 listopada 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alvogen Poland).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Alvogen Poland o 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Alvogen Poland

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
<b>CCA</b>	Analiza konsekwencji kosztów (ang. cost consequences analysis)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EOW</b>	co dwa tygodnie (ang. every other week)
<b>EW</b>	co tydzień (ang. every week)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IBDQ</b>	kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>INF</b>	infliksymab
<b>INF</b>	infliksymab
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n/a</b>	niemożliwe do oszacowania
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NChZJ</b>	Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit
<b>NR</b>	pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (ang. non-responder)
<b>OL</b>	okres leczenia ogółem
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>q12w</b>	schemat dawkowania UST co 12 tygodni
<b>q8w</b>	schemat dawkowania UST co 8 tygodni
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>R</b>	pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne (ang. responder)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RpZ</b>	Lek dostępny w aptece na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SF-36</b>	niespecyficzny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Short Form Health Survey)
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UST</b>	ustekinumab
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WDN</b>	Wysokość dopłaty NFZ
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>32</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	50
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51

4.3.	Komentarz Agencji .....	52
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>54</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	69
5.4.	Komentarz Agencji .....	70
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>73</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	83
6.4.	Komentarz Agencji .....	83
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>84</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>85</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>87</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>89</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>90</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>93</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>96</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>97</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>102</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2.08.2018 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1601.2017.PB.11  
PLR.4600.1600.2017.PB.11

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Stelara (ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml, kod EAN: 5909991307066;
  - Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, kod EAN: 5909997077512,
- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, kod EAN 5909997077512)<sup>1</sup>
- [redacted] (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml, kod EAN 5909991307066)<sup>2</sup>

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse, Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24

02-135 Warszawa

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.08.2018 r., znak PLR.4600.1601.2017.PB.11 oraz PLR.4600.1600.2017.PB.11 (data wpływu do AOTMiT 2.08.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Stelara (ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml, kod EAN: 5909991307066;
- Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, kod EAN: 5909997077512,

W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.08.2018 r. znak OT.4331.32.2018.MS.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. W dniu 19 września 2018 r. Minister Zdrowia zawiesił postępowanie w sprawie objęcia refundacją leku Stelara, o czym poinformował Agencję pismami z dnia 19 września 2018 r., znak PLR.4600.1600.2017.19.KW i PLR.4600.1601.2017.19.KW (data wpływu do AOTMiT odpowiednio: 20 września 2018 r. i 24 września 2018 r.). W dniu 16 października 2018 r. wpłynęły do Agencji pisma, znak: PLR.4600.1600.2017.21.KW i PLR.4600.1601.2017.21.KW, stanowiące postanowienie Ministra Zdrowia w sprawie podjęcia postępowania dotyczącego objęcia refundacją leku Stelara. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 9.10.2018 r. pismem z dnia 8.10.2018 r. znak JC/MEA/157/10/2018.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4331.32.2018.MS.3 ws. niespełniania przez analizy wymagań minimalnych - pismo znak JC/MEA/157/10/2018 z dn. 8.201.2018 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml kod EAN: 5909997077512 Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml kod EAN: 5909991307066												
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L04AC05 Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin												
<b>Substancja czynna</b>	Ustekinumab												
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) w ramach programu lekowego B.32												
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest stosowanie produktu Stelara.</p> <p>Leczenie produktem Stelara rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara 130 mg zgodnie z tabelą poniżej.</p> <p><b>Tabela 1 Początkowe dożylnie dawkowanie produktu STELARA</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta w czasie podania</th> <th>Zalecana dawka<sup>a</sup></th> <th>Liczba fiolek produktu STELARA 130 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 55 kg</td> <td>260 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>&gt; 55 kg do ≤ 85 kg</td> <td>390 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>&gt; 85 kg</td> <td>520 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> około 6 mg/kg</p> <p>Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.</p> <p>Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną.</p> <p>Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni.</p> <p>Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów nie wykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach leczenia, lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie co 8 tygodni.</p> <p>Podczas leczenia produktem Stelara można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem STELARA, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania.</p> <p>W razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tygodni jest bezpieczne i skuteczne.</p>	Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka <sup>a</sup>	Liczba fiolek produktu STELARA 130 mg	≤ 55 kg	260 mg	2	> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3	> 85 kg	520 mg	4
Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka <sup>a</sup>	Liczba fiolek produktu STELARA 130 mg											
≤ 55 kg	260 mg	2											
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3											
> 85 kg	520 mg	4											
<b>Droga podania</b>	Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – podanie dożylnie. Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce – wstrzyknięcie podskórne.												
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego.												

	<p>Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. <i>natural killer</i>) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Crohna. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p> <p>U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej.</p>
--	---

Źródło: ChPL

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce EU/1/08/494/004          Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/08/494/005          16 stycznia 2009 r., EMA          (11 listopada 2016 dodano wskazanie dotyczące choroby Crohna)</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:  <u>Choroba Crohna</u>            Produkt STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNFα, lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.</li> <li>Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce:  <u>Łuszczyca plackowata</u>            Produkt STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).  <u>Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży</u>            Produkt STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.  <u>Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)</u>            Produkt STELARA w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD</i>) jest niewystarczająca.  <u>Choroba Crohna</u>            Produkt STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNFα, lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.</li> </ul>
<b>Status leku sierociego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak*

\* Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Stelara nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Był natomiast dwukrotnie oceniany we wskazaniach dotyczących łuszczycy (w roku 2012 i 2015).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	(roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, kod EAN 5909997077512) <sup>3</sup> (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml, kod EAN 5909991307066) <sup>4</sup>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	1107.0, Ustekinumab
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	1) Wiek pacjenta: 18 lat i więcej a) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy: i. braku odpowiedzi na leczenie $\geq 1$ inh biotermem TNF alfa lub ii. występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia ustekinumabem oraz w okresie do 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu.

<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie ustekinumabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego
<b>Określenie czasu leczenia ustekinumabem dorosłych w programie</b>	1) Terapia indukcyjna trwa 16 tygodni; 2) Leczenie podtrzymujące ustekinumabem powinno trwać do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie zgodnie z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki ustekinumabu w terapii indukcyjnej.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia ustekinumabem</b>	1) morfologia krwi obwodowej; 2) aminotransferaza alaninowa(AIAT); 3) aminotransferaza asparaginianowa(AspAT); 4) poziom kreatyniny w surowicy; 5) białko C-reaktywne; 6) badanie ogólne moczu; 7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon 8) antygen HBs; 9) przeciwciała anty HCV; 10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 11) stężenie elektrolitów w surowicy; 12) RTG klatki piersiowej; 13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów); 14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI
<b>Monitorowanie leczenia ustekinumabem</b>	Po 8 tygodniach od podania dawki indukcyjnej ustekinumabu, przed podaniem drugiej dawki ustekinumabu świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. 2) Przed podaniem każdej kolejnej dawki ustekinumabu w terapii podtrzymującej świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI.
<b>Kryteria wyłączenia dorosłych z programu leczenia ustekinumabem</b>	W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu: 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechowa; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekłą niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poa koholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) pow kłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskaźników klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).
<b>Zakończenie leczenia dorosłych ustekinumabem</b>	Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku: 1) braku efektów leczenia oceniany zgodnie z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 2) wystąpienia działań niepożądanych leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3. W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia ustekinumabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu, o ile nie został on zastosowany wcześniej. W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia ustekinumabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.

<b>Monitorowanie programu</b>	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
-------------------------------	---

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne, definiowane przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”, jest węższe od wskazania zarejestrowanego zarówno pod względem stopnia ciężkości choroby (tylko pacjenci z ciężką czynną postacią ChLC), jak i pod względem rodzaju wcześniejszych terapii, ograniczonych tylko do inhibitorów TNF alfa (brak odpowiedzi na leczenie  $\geq 1$  inhibitorem TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia). Leki aktualnie finansowane w leczeniu chLC w ramach programu B.32 (adalimumab i infliksymab) nie mają ograniczenia dotyczącego wcześniejszego stosowania leków TNF-alfa, a więc oba są finansowane w I oraz II linii leczenia biologicznego.

#### Grupa limitowa

Obecnie stosowanie leku Stelara (roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp-strz.) jest refundowane w programie lekowym B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), w ramach grupy limitowej 1107.0 Ustekinumab. Wnioskodawca założył więc, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Stelara refundacją będzie on finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 1107.0. Wiązałoby się to z kwalifikacją wnioskowanych opakowań: Stelara 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i Stelara 90 mg, roztwór do wstrzykiwań do grupy limitowej 1107.0 oraz rozszerzeniem zakresu refundacji w ramach tej grupy o program B.32. Wnioskodawca zaproponował bowiem, że ustekinumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zostanie włączony do programu lekowego B.32 Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50), który obecnie obejmuje stosowanie dwóch inhibitorów TNF $\alpha$ : adalimumabu i infliksymabu.

W związku z powyższym analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w odniesieniu do grupy limitowej.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Stelara, będzie on dostępny w ramach programu lekowego B.32 przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Kod ICD-10

K50.0 - Choroba Crohna jelita cienkiego

K50.1 - Choroba Crohna jelita grubego

K50.8 - Inne postaci choroby Crohna

K50.9 - Choroba Crohna, nie określona

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

Wśród nieswoistych, ogólnych objawów ChLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

Z powodu dużego zróżnicowania obrazu klinicznego, opracowano klasyfikacje użyteczne w ocenie rokowania oraz przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych (patrz tabela poniżej).

**Tabela 5. Klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna**

Parametr	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska	Klasyfikacja paryska
<b>Wiek w czasie rozpoznania</b>	A <sub>1</sub> : poniżej 40 r.ż. A <sub>2</sub> : powyżej 40 r.ż.	A <sub>1</sub> : poniżej 17 r.ż. A <sub>2</sub> : między 17-40 r.ż. A <sub>3</sub> : powyżej 40 r.ż.	A <sub>1a</sub> : poniżej 10 r.ż. A <sub>1b</sub> : od 10 do 17 r.ż. A <sub>2</sub> : od 17 do 40 r.ż. A <sub>3</sub> : powyżej 40 r.ż.
<b>Lokalizacja</b>	L <sub>1</sub> : jelito kręte L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4</sub> : górny odcinek przewodu pokarmowego	L <sub>1</sub> : jelito kręte L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4</sub> : wyizolowana choroba górnego odcinka*	L <sub>1</sub> : 1/3 dystalny odcinek jelita krętego L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4a</sub> : górny odcinek proksymalnie do więzadła Treitza* L <sub>4b</sub> : górny odcinek dystalnie do więzadła Trietza i proksymalnie do 1/3 dystalnego odcinka jelita krętego*
<b>Manifestacja</b>	B <sub>1</sub> : postać niezwiążająca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwiążająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca	B <sub>1</sub> : postać niezwiążająca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwiążająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca p: modyfikator postaci okołodbytniczej choroby	B <sub>1</sub> : postać niezwiążająca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwiążająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca B <sub>2</sub> B <sub>3</sub> : postać zwiążająca i penetrująca w tym samym lub różnym czasie p: modyfikator postaci okołodbytniczej choroby

Parametr	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska	Klasyfikacja paryska
Wzrost	–	–	G0: nie stwierdza się opóźnienia wzrostu G1: opóźniony wzrost

\* w klasyfikacji montrealaskiej i paryskiej L<sub>4</sub> i L<sub>4a</sub>/L<sub>4b</sub> mogą odpowiednio współistnieć z L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>

Źródło: AWA\_OT\_4351\_45\_Remsima (infliksymbab)

## Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie, zaś chorobowość na 40-50 na 100 tys. mieszkańców. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna.

Źródło: AWA\_OT\_4351\_45\_Remsima (infliksymbab)

## Etiologia i patogenez

Dokładna przyczyna choroby Leśniowskiego i Crohna nie jest znana. Wśród mechanizmów powstawania wymienia się 3 główne czynniki: osobniczą podatność (genetyczną), mikroflorę jelitową i odpowiedź immunologiczną błony śluzowej pacjenta. Choroba rozwija się, gdy u podatnych osób wystąpi upośledzenie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej na drobnoustroje wewnętrzne.

Źródło: <https://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65252,choroba-lesniowskiego-i-crohna>

## Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od lokalizacji zmian:

- klasyczna postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – zaczyna się zwykle skrycie, niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość lub gorączka o nieznannej przyczynie. U większości chorych dominują ból brzucha i biegunka. U ~30% chorych wyczuwalny jest guz w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Rozległe zajęcie jelita cienkiego powoduje zespół złego wchłaniania manifestujący się głównie biegunką tłuszczową, ponadto: niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B12) i zaburzeniami elektrolitowymi. Z biegiem czasu ujawniają się niedożywienie i wyniszczenie.
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego; najczęstszym objawem choroby okrężnicy jest biegunka. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego.
- okolica odbytu – wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50–80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.
- u niektórych chorych występują powikłania pozajelitowe dotyczące skóry, stawów, oczu i dróg żółciowych, np. rumień guzowaty i dróg moczowych.

Źródło: <https://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65252,choroba-lesniowskiego-i-crohna>

## Diagnostyka

Diagnoza wymaga łącznej oceny wyników badań podmiotowego i przedmiotowego oraz badań dodatkowych, a najważniejsza pozostaje ocena endoskopowa obrazu jelita z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Badania laboratoryjne, takie jak oznaczenie stężenia CRP i morfologia krwi, bywają pomocne w różnicowaniu chorób zapalnych z chorobami czynnościowymi.

Spośród badań obrazowych użyteczna bywa tomografia komputerowa. W badaniu tym za rozpoznaniem choroby Leśniowskiego i Crohna przemawia pogrubienie ściany jelita ograniczone do prawostronnej części jelita grubego, włóknisty rozrost krezki oraz obecność ropni w jamie brzusznej.

Przydatne są wszelkie metody diagnostycznej oceny jelita cienkiego (pasaż przewodu pokarmowego, enteroskopia, kapsułka endoskopowa), które pozostaje jednak odcinkiem przewodu pokarmowego mało dostępnym i trudnym do zbadania. Kluczowe znaczenie w diagnostyce różnicowej ma badanie kolonoskopowe z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

Nie ma ścisłych kryteriów rozpoznania, zwłaszcza pozwalających zawsze odróżnić chorobę Leśniowskiego i Crohna obejmującą jelito grube od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; u około 10% chorych rozpoznaje się nieokreślone zapalenie jelita grubego.

Źródło: <https://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65252,choroba-lesniowskiego-i-crohna>

## Leczenie i cele leczenia

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.

Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy (prednizon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, budezonid), aminosalicylany (sulfasalazyna oraz mesalazyna),
- leczenie immunosupresyjne – analogi puryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat,
- leczenie biologiczne – leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab),
- antybiotykoterapia – metronidazol i cyprofloksacyna,
- leczenie objawowe
  - leczenie przeciwbólowe – metamizol lub opioidy, leki przeciwcholinergiczne,
  - leczenie przeciwbiegunkowe – leki przeciwcholinergiczne (difenoksyilat, loperamid), cholestyramina.

Źródło: AWA\_OT\_4351\_45\_Reimsima (infliksymab)

## Przebieg naturalny i rokowanie

Naturalny przebieg choroby: chLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekle postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynniki niepomyślnymi rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Źródło: AWA\_OT\_4351\_45\_Reimsima (infliksymab)

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo z dn. 13 września 2018 r., znak: DGL.4450,215.2018 2018.49166.PD) w latach: 2012 – 2018 odnotowano łącznie 64 287 pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: K 50 oraz 2 658 pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: K 50, leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10, K 50)”.

Ponadto w ramach ww. programu lekowego łącznie 1 409 pacjentów leczonych było adalimumabem (ADA), natomiast 1 783 pacjentów infliksymabem (INF). Jak wskazują dane NFZ wśród chorych, którzy mieli zastosowane dwie terapie częściej stosowano schemat leczenia: najpierw INF, następnie ADA (354 chorych). Niemniej częściej w ramach PL stosowany był INF w porównaniu z ADA (1248 vs 839), co wskazuje, że ADA stosowany jest częściej w II niż w I linii leczenia.

**Tabela 6 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych**

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej								
NFZ	Liczba dorosłych pacjentów:	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018*
	z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: K 50	18 183	18 133	19 197	19 680	20 304	20 814	15 413
	z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: K 50, leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10, K 50)”,	475	725	923	1067	1133	1242	1142
	z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: K 50 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10, K 50)” adalimumabem (ADA)	249	382	471	562	572	543	376
	z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: K 50 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10, K 50)” infliksymabem (INF)	235	376	497	537	605	755	779



Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej	
z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: K 50 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10, K 50)” w rozbiściu na pacjentów leczonych różnymi schematami:	
Leczeni ADA, INF lub ADA i INF	2 658
Leczeni dwoma lekami ADA i INF	571
Leczeni najpierw ADA, następnie INF	217
Leczeni najpierw INF, następnie ADA	354
Leczeni tylko INF	1 248
Leczeni tylko ADA	839

\* dane obejmujące miesiące styczeń-czerwiec

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Z przedstawionej opinii prof. dr hab. Jarosława Reguły wynika, że populacja docelowa może wynosić ok. 550 pacjentów rocznie, aczkolwiek w oszacowaniach uwzględniono jedynie nowe zachorowania w ciągu roku.

W kontekście otrzymanych danych z NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że łączna populacja docelowa w scenariuszu nowym skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok. [ ] pacjentów rocznie wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym.

**Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej**

Ekspert	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii Klinika Gastroenterologii Onkologicznej CMKP Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	Pacjenci po I linii leczenia biologicznego w ramach programu B.32, którzy zakończyli leczenie z powodu braku odpowiedzi, objawów nietolerancji lub przeciwwskazań do takiego leczenia				
	Pacjenci z niepowodzeniem leczenia adalimumabem	Brak danych	300/1500 leczonych rocznie w ramach programu	50%	Szacunek własny
	Pacjenci z niepowodzeniem leczenia infl ksymbabem	Brak danych	400/1500 leczonych rocznie w ramach programu	50%	Szacunek Własny
	Pacjenci, którzy wyczerpali możliwość leczenia terapią II linii w ramach programu B.32 i zakończyli leczenie biologiczne z powodu braku odpowiedzi, objawów nietolerancji lub przeciwwskazań do takiego leczenia				
	Pacjenci z niepowodzeniem leczenia adalimumabem i infl ksymbabem (od 2008r.)	Trudne do oszacowania, wielu pacjentów leczonych w badaniach klinicznych, nie znamy też odsetka pacjentów zoperowanych	150/1500	80%	Szacunek własny
	Pacjenci leczeni poza programem lekowym, którzy wyczerpali możliwość leczenia lub u których występują wskazania do zmiany leczenia*				
	Pozostali pacjenci leczeni biologicznie poza programem B.32*	Jak wyżej	100	80%	Szacunek własny
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny	Pacjenci po I linii leczenia biologicznego w ramach programu B.32, którzy zakończyli leczenie z powodu braku odpowiedzi, objawów nietolerancji lub przeciwwskazań do takiego leczenia				
	Pacjenci z niepowodzeniem leczenia adalimumabem	10	Brak danych	2	Brak danych
	Pacjenci z niepowodzeniem leczenia infl ksymbabem	3	Brak danych	1	Brak danych

Ekspert	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
im. Jana Mikulicza-Radeckiego Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Wrocław	Pacjenci, którzy wyczerpali możliwość leczenia terapią II linii w ramach programu B.32 i zakończyli leczenie biologiczne z powodu braku odpowiedzi, objawów nietolerancji lub przeciwwskazań do takiego leczenia				
	Pacjenci z niepowodzeniem leczenia adalimumabem i infl ksymbem (od 2008r.)	48 wszystkich z ChLC leczonych biologicznie z tego niepowodzenie u ok 15%		10-15%	
	Pacjenci leczeni poza programem lekowym, którzy wyczerpali możliwość leczenia lub u których występują wskazania do zmiany leczenia*				
	Pozostali pacjenci leczeni biologicznie poza programem B.32*	-	-	-	-

\*Z wyłączeniem pacjentów, którzy wyczerpali możliwość leczenia lekami biologicznymi II linii w ramach programu lekowego B.32

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.09.2018 r. Z uwagi na niedawną rejestrację ustekinumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w niniejszym rozdziale uwzględniono jedynie wytyczne z 5 ostatnich lat. Dodatkowo zdecydowano się uwzględnić polskie wytyczne z 2012 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej 5 organizacji, dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna: Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, ECCO-EFCCA, ACG 2018, AGA 2013, NICE 2012.

W wytycznych wskazuje się, iż leczenie pacjentów z ChLC powinno być uzależnione od aktywności i lokalizacji występowania choroby. Najczęściej występuje trójstopniowa klasyfikacja na chorobę o aktywności lekkiej, umiarkowanej i ciężkiej. Podział ze względu na lokalizację choroby wyszczególnia występowanie choroby: w lokalizacji krętnioczo-kątniczej, w okrężnicy, w górnym odcinku przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, dwunastnica) i rozległej niedrożności jelit. Wytyczne AGA 2013 oraz NICE 2012 zwracają uwagę na odmienne leczenie w celu wywołania i utrzymania remisji choroby.

Według odnalezionych wytycznych początkową zalecaną terapią indukcji remisji ChLC jest przede wszystkim leczenie steroidowe. Możliwe jest także skojarzenie glikokortykosteroidów z lekami immunosupresyjnymi, tj. merkaptopuryna lub azatiopryny lub z metotraksetem, a w przypadku oporności, nawrotów choroby lub występowania przeciwwskazań albo nietolerancji na leczenie konwencjonalne, zalecane jest zastosowanie schematu leczenia opartego na lekach anty-TNF (infliksymb i adalimumab, a zgodnie z wytycznymi ACG 2018 również certolizumab pegol). Według wytycznych ECCO-EFCCA 2017 wszystkie obecnie dostępne terapie anty-TNF wydają się mieć podobną skuteczność w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i podobne profile zdarzeń niepożądanych, więc wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta i kosztu.

W przypadku oporności na leczenie inhibitorami TNF-alfa w wytycznych ACG 2018 i ECCO-EFCCA 2017 jako opcja alternatywna wskazywany jest wedolizumab. Ustekinumab jest wymieniony w wytycznych ECCO-EFCCA 2017 jako opcja leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których zawiodło wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem lub inhibitorami anty-TNF lub którzy nie mieli wcześniej ekspozycji na inhibitory anty-TNF (czyli adalimumab i infliksymab). Wg polskich wytycznych z 2017 roku opracowanych przez Grupę Roboczą PTG-E ds. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit we współpracy z Fundacją Ekspertów dla Zdrowia w leczeniu przy nieskuteczności preparatów anty-TNF (infliksymab, adalimumab) rozważyć należy wedolizumab lub ustekinumab.

Zgodnie z wytycznymi NICE 2017 wybór leczenia między ustekinumabem a inną terapią biologiczną powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji między pacjentem i klinicystą na temat zalet i wad dostępnego leczenia. Jeśli więcej niż jedna terapia jest odpowiednia, powinna być wybrana najtańsza.

U pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby po leczeniu glikokortykosteroidami zaleca się rozpoczęcie terapii podtrzymującej z zastosowaniem leków immunosupresyjnych, tj. merkaptopuryna i azatiopryny, a w przypadku ich nieskuteczności albo nietolerancji, metotreksatu. Jeśli indukcja choroby została wywołana terapią anty-TNF, wytyczne zalecają jej kontynuację w ramach leczenia podtrzymującego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W kolejnych tabelach opisano siłę zaleceń i poziom dowodów przyjęty w rekomendacjach.

**Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Grupa Robocza PTG-E ds. NChZJ /Fundacja Ekspertów dla Zdrowia 2017 (Polska)</b></p>	<p><i>Niniejsze opracowanie przedstawia Standard opieki nad pacjentem z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit - chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego opracowany Grupą Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii ds. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit (NChZJ).</i></p> <p><i>Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), obejmujące wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i chorobę Leśniowskiego-Crohn'a (ChLC) są schorzeniami o nieznannej etiologii, charakteryzującymi się wybitnie przewlekłym, nawrotowym przebiegiem. (...) Przewlekły charakter NChZJ, okresowe zaostrzenia, często duża aktywność procesu zapalnego, powikłania i następstwa ogólnoustrojowe oraz nie zawsze dobra podatność na leczenie powodują, że choroby te stanowią poważny problem kliniczny. (...)</i></p> <p><u>Algorytmy postępowania opartego na dowodach medycznych i wytycznych</u></p> <p><i>Algorytm postępowania u pacjentów z małym ryzykiem progresji ChLC:</i></p> <p><i>Algorytm postępowania u pacjentów ze średnim i wysokim ryzykiem progresji ChLC:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div style="text-align: center;"> </div> <p>W leczeniu przy nieskuteczności preparatów antyTNF (infliksymab, adalimumab) rozważyć należy wedolizumab lub <b>ustekinumab</b>.</p>
<p><b>Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii i PTG-E 2012 (Polska)</b></p>	<p><b>Zasady ogólne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenia zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. (A – 88,9%, B – 11,1%)</li> <li>• Lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczo-kątniczej leczenie można rozpocząć od budesonidu. W postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym. (A – 100%)</li> <li>• W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne. (A – 100%)</li> <li>• Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) jest zalecane jako podstawowa terapia w terapii podtrzymującej. (A – 100%)</li> <li>• W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF. (A – 100%)</li> <li>• Infliksymab i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. (A – 100%)</li> <li>• Leczenie anty-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do 1 roku jest uznawane za bezpieczne. (A – 100%)</li> <li>• Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, z powikłaniami, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane. (A – 100%)</li> <li>• W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anty-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem. (A – 100%)</li> <li>• W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anty-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego. (A – 100%)</li> </ul> <p><b>Leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych.</b></p> <p><u>Lokalizacja krętniczo- kątnicza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korzyści z leczenia mesalazyną są ograniczone. Leczenie budesonidem jest zalecane u pacjentów z postacią łagodną. (A – 100%)</li> <li>• W postaci umiarkowanej należy rozważyć indukcję remisji steroidami o działaniu układowym. W przypadku steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji steroidów należy włączyć leczenie tiopurynami lub lekami anty-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%)</li> <li>• W postaci o ciężkim przebiegu leczeniem pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. W przypadku nieskuteczności lub wczesnego nawrotu po odstawieniu steroidów zalecane jest leczenie anty-TNF w połączeniu z tiopurynami. Należy rozważyć także leczenie operacyjne. (A – 88,9%, B – 11,1%)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w jelicie grubym:</li> <li>• Postać łagodna może być leczona za pomocą preparatów 5-ASA. W postaci umiarkowanej do ciężkiej zalecana jest indukcja remisji steroidami o działaniu układowym. W razie zaostrzenia stosuje się leczenie immunosupresyjne lub anti-TNF. W zmianach dystalnych korzystna jest miejscowa terapia uzupełniająca (5-ASA, steroidy). (A – 77,8%, B – 22,2%)</li> </ul> <p><u>Rozległe zmiany w jelicie cienkim:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczeniem pierwszego wyboru w indukcji remisji są steroidy o działaniu układowym. W razie nawrotu wskazane jest leczenie immunosupresyjne, a w postaci o ciężkim przebiegu – preparatem anti-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadkach o przewidywanym niekorzystnym przebiegu należy rozważyć wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego i/lub preparatem anti-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%)</li> <li>• W postaci o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań należy rozważyć leczenie chirurgiczne. (A – 100%)</li> </ul> <p><u>Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory pompy protonowej są lekami pierwszego wyboru. W razie ich nieskuteczności zaleca się dołączenie steroidów, leczenia immunosupresyjnego lub anti-TNF. (A – 100%)</li> </ul> <p><u>Postać okołodobytna:</u></p> <p>Farmakoterapia powinna być poprzedzona chirurgicznym drenażem ropni, wycięciem lub drenażem przetok. Antybiotykoterapia zwiększa skuteczność leczenia. W przypadkach opornych, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć czasową stomię odbarczającą. (A – 100%)</p>
<p><b>ECCO-EFCCA 2017</b>  <b>Europejska Organizacja Choroby Crohna i Zapalenia Jelita Grubego, Europejska Federacja Stowarzyszeń Choroby Crohna i Zapalenia Jelita Grubego (Europa)</b></p>	<p><b>Leczenie według miejsca występowania choroby:</b></p> <p><u>Lokalizacja krętniczko-kałnicza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekka aktywność: Preferowanym sposobem leczenia jest doustny budezonid [EL2]</li> <li>• Aktywność umiarkowana: Preferowanym sposobem leczenia jest budezonid [EL1] lub systemowe kortykosteroidy [EL1]. Schemat leczenia oparty na anti-TNF należy stosować jako opcję alternatywną dla pacjentów, którzy wcześniej byli oporni na sterydy lub wykazywali objawy braku tolerancji na leczenie sterydami [EL1]. U niektórych pacjentów, u których występuje rzadko nawrotowa choroba, odpowiednie może być zastosowanie sterydów z immunomodulatorem [EL2]. U pacjentów opornych na steroidy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1].</li> <li>• Aktywność ciężka: Preferowanym sposobem leczenia pierwszego rzutu są układowe kortykosteroidy [EL1]. U osób, u których wystąpił nawrót, odpowiednia jest strategia oparta na anti-TNF [EL1]. Zabieg chirurgiczny jest rozsądną alternatywą dla pacjentów z chorobą oporną na konwencjonalne leczenie medyczne [EL3]. U niektórych pacjentów, u których występują rzadkie nawroty choroby, odpowiednie może być zastosowanie sterydów z immunomodulatorem [EL2]. U pacjentów opornych na steroidy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1].</li> </ul> <p><u>Lokalizacja w okolicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywną ChLC w okolicy należy leczyć układowymi kortykosteroidami [EL1]. Po nawrocie odpowiednie jest leczenie anti-TNF [EL1]. U pacjentów opornych na steroidy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1].</li> </ul> <p><u>Rozległa choroba niedrożności jelit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozległa ChLC jelita cienkiego powinna początkowo być leczona ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, ale należy również ocenić możliwość wczesnej terapii na anti-TNF [EL1]. W przypadku pacjentów z ciężką chorobą, u których wystąpił nawrót, odpowiedni jest schemat leczenia oparty na anti-TNF [EL1].</li> <li>• Pacjenci, u których występują objawy kliniczne sugerujące niekorzystne rokowanie, wydają się najbardziej odpowiedni do wczesnego wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego. Należy rozpocząć wczesną terapię anti-TNF [EL2] u pacjentów z wysoką aktywnością choroby i cechami wskazującymi na niekorzystne rokowanie [EL3].</li> </ul> <p><u>Lokalizacja w przełyku, żołądka i dwunastnicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodna postać przełykowa lub żołądkowo-jelitowa choroby Leśniowskiego-Crohna mogą być leczone tylko inhibitorem pompy protonowej [EL5]. Bardziej nasilona lub oporna choroba wymaga zastosowania dodatkowych układowych kortykosteroidów [EL4] lub strategii anti-TNF [EL4]. Dylatacja lub zabieg chirurgiczny są odpowiednie do leczenia objawowych zwężeń [EL4].</li> </ul> <p><b>Leczenie zgodne z zachowaniem choroby:</b></p> <p><u>Oporna na sterydy ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z obiektywnymi dowodami aktywnej choroby opornej na kortykosteroidy powinni być leczeni strategią opartą na anti-TNF [EL1]. Leczenie chirurgiczne powinno być również rozważane na wczesnym etapie [EL5].</li> </ul> <p><b>Leczenie anti-TNF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie obecnie dostępne terapie anti-TNF wydają się mieć podobną skuteczność w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i podobne profile zdarzeń niepożądanych, więc wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta i kosztu. [EL5]</li> <li>• Szczególną uwagę należy zwrócić na rozważenie poważnych zakażeń jako powikłania terapii</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>immunosupresyjnej, w tym anti-TNF [EL3]. Poziom dowodów [EL] został oceniony według Oxford Center for Evidence-Based Medicine.</p>
<p><b>ACG 2018</b> <b>(American College of Gastroenterology)</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Leczenie w zależności od nasilenia choroby:</b> <u>Choroba o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfasalazyna jest skuteczna w leczeniu objawów okrężnicy choroby Crohna, która jest łagodna do średnio nasilonej i może być stosowana jako leczenie dla tej populacji pacjentów (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów).</li> <li>• Kontrolowane uwalnianie w jelicie krętym budezonidu jest skuteczne i powinno być stosowane do wywołania remisji objawowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej krętniczo-kątniczą ChLC (silne zalecenie, niski poziom dowodów).</li> </ul> <p><u>Choroba umiarkowana do ciężkiej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustne kortykosteroidy są skuteczne i mogą być stosowane do krótkotrwałego stosowania w łagodzeniu objawów umiarkowanej do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).</li> <li>• Konwencjonalne kortykosteroidy nie osiągają konsekwentnie gojenia się błony śluzowej i powinny być stosowane oszczędnie (słabe zalecenie, niski poziom dowodów).</li> <li>• Azatiopryna i 6-merkaptopuryna nie powinny być stosowane w indukowaniu krótkotrwałej remisji objawów (silne zalecenie, niski poziom dowodów).</li> <li>• Azatiopryna i 6-merkaptopuryna są skutecznymi terapiami i powinny być brane pod uwagę w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu podtrzymania remisji (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).</li> <li>• Metylotransferazę tiopurynową (TPMT) należy rozważyć przed pierwszym użyciem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, niski poziom dowodów).</li> <li>• Metotreksat jest skuteczny i powinien być rozważany do stosowania w łagodzeniu oznak i objawów u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zależną od steroidów i utrzymywania remisji (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów).</li> <li>• Środki anti-TNF (infl ksymab, adalimumab, certolizumab pegol) powinny być stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna odpornej na leczenie kortykosteroidami (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).</li> <li>• Należy podać leki anti-TNF w chorobie Leśniowskiego-Crohna odpornej na tiopurynę lub metotreksat (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).</li> <li>• U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna i obiektywnymi dowodami na czynną chorobę, leczenie antyintegrynowe (z wedolizumabem) z immunomodulatorem lub bez może być stosowane do wywołania remisji objawowej u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów).</li> <li>• Natalizumab należy uznać za stosowany w indukcji odpowiedzi objawowej i remisji u pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów).</li> <li>• Natalizumab należy stosować w celu utrzymania indukowanej przez natalizumab remisji choroby Leśniowskiego-Crohna tylko wtedy, gdy przeciwciała surowicy przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JC) jest negatywne (zdecydowane zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).</li> <li>• <b>Ustekinumab należy podawać pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których zawiodło wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem lub inhibitorami anti-TNF lub którzy nie mieli wcześniej ekspozycji na inhibitory anti-TNF (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów).</b></li> <li>• Cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu nie należy stosować w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).</li> </ul> <p><u>Ciężka/ostra choroba:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortykosteroidy dożylnie należy stosować w leczeniu ciężkiej/ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, umiarkowany poziom dowodów).</li> <li>• Leki anti-TNF (infl ksymab, adalimumab, certolizumab pegol) można uznać za terapię choroby Leśniowskiego-Crohna o ciężkim nasileniu (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów).</li> <li>• Infliksymab można podawać w leczeniu ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów).</li> </ul>
<p><b>AGA 2013</b> <b>(American Gastroenterological Association)</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Zalecenia dotyczące stosowania tiopuryn, metotreksatu i leczenia anti-TNF w indukcji i leczeniu podtrzymującym chLC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugerujemy nie stosować monoterapii tiopuryną (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) i metotreksatem (słabe zalecenie, niska jakość dowodów) w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką ChLC</li> <li>• Zalecamy stosowanie leków anti-TNF-<math>\alpha</math> w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią ChLC (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów)</li> <li>• Sugerujemy stosowanie leków anti-TNF-<math>\alpha</math> w połączeniu z tiopuryną zamiast monoterapii lekami anti-TNF-<math>\alpha</math> w celu wywołania remisji u pacjentów, którzy mają umiarkowanie ciężką ChLC (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecamy stosowanie tiopuryn zamiast terapii nieimmunomodulującej w celu utrzymania remisji wywołanej kortykosteroidem u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).</li> <li>• Sugerujemy stosowanie terapii metotreksatem zamiast leczenia nieimmunomodulacyjnego w celu utrzymania remisji wywołanej kortykosteroidem u pacjentów z ChLC (słabe zalecenie, niska jakość dowodów).</li> <li>• Zalecamy stosowanie leków anti-TNF-<math>\alpha</math> zamiast leków nie anti-TNF-<math>\alpha</math> do utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami lub terapią anti-TNF-a u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, wysokiej jakości dowody).</li> </ul>
<p><b>NICE 2012/2016 i NICE 2017</b>  <b>(National Institute for Health and Care Excellence)</b>  <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Wywoływanie remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna:</b></p> <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy oferować monoterapię konwencjonalnym glikokortykosteroidem (prednizolonem, metyloprednizolonem lub hydrokortyzonem dożylnym) w celu wywołania remisji u osób z pierwszą prezentacją lub pojedynczym zapalnym zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna w okresie 12 miesięcy.</li> <li>• U osób z jedną lub kilkunastu chorobami dystalnie jelitowymi, krętniczo-kątniczymi lub prawostronnymi okrężnicy, którzy nie tolerują konwencjonalnych glikokortykosteroidów lub u których są one przeciwwskazane, należy rozważyć budesonid w przypadku pierwszej prezentacji lub pojedynczego zaostrzenia stanu zapalnego w okresie 12 miesięcy.</li> <li>• U osób, które odmawiają, nie tolerują lub w których leczenie glikokortykosteroidami jest przeciwwskazane, należy rozważyć leczenie 5-aminosalicylanem (5-ASA) dla pierwszej prezentacji lub pojedynczego zaostrzenia stanu zapalnego w okresie 12 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć dodanie azatiopryny lub merkaptopuryny do konwencjonalnego glikokortykosteroidu lub budesonidu w celu wywołania remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, jeśli: w ciągu 12 miesięcy występują dwa lub więcej zaostrzeń zapalnych lub dawka glikokortykosteroidu nie może być zmniejszana.</li> <li>• Należy ocenić aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) przed zaoferowaniem azatiopryny lub merkaptopuryny. Nie należy oferować azatiopryny lub merkaptopuryny, jeśli aktywność TPMT jest niewystarczająca (bardzo niska lub nieobecna). Należy rozważyć azatioprynę lub merkaptopurynę w niższej dawce, jeśli aktywność TPMT jest niższa niż normalna, ale niewystarczająca (zgodnie z lokalnymi laboratoryjnymi wartościami referencyjnymi).</li> <li>• Należy rozważyć dodanie metotreksatu do konwencjonalnego glikokortykosteroidu lub u osób, które nie tolerują azatiopryny lub merkaptopuryny, lub u których niedobór TPMT występuje, jeżeli: w ciągu 12 miesięcy występują dwa lub więcej zaostrzeń zapalnych lub dawka glikokortykosteroidu nie może być zmniejszana.</li> </ul> <p><u>Infliksymab i adalimumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliksymab i adalimumab, w ramach ich zarejestrowanych wskazań, są zalecane jako opcje leczenia dorosłych z ciężką aktywną chorobą Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (w tym leczenie immunosupresyjne i /lub kortykosteroidami), lub którzy mają nietolerancję lub przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Infliksymab lub adalimumab należy podawać w zaplanowanym cyklu leczenia do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy ponownie ocenić chorobę, aby ustalić, czy trwające leczenie jest nadal odpowiednie klinicznie.</li> <li>• Leczenie TNF-alfa zwyczajowo powinno rozpocząć się od tańszej terapii.</li> <li>• Gdy osoba z chorobą Leśniowskiego-Crohna rozpoczyna leczenie infliksymabem lub adalimumabem należy omówić opcje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ monoterapii jednym z tych leków lub</li> <li>○ leczenia skojarzonego (infliksymab lub adalimumab, w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym).</li> </ul> </li> <li>• Leczenie infl ksymbem lub adalimumabem powinno być kontynuowane ty ko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na trwający czynny stan chorobowy określony przez objawy kliniczne, markery biologiczne i wyniki badań, w tym endoskopii, jeśli są one konieczne. Osoby, które kontynuują leczenie infl ksymbem lub adalimumabem, powinny co najmniej raz na 12 miesięcy poddać się ponownej ocenie choroby, aby ustalić, czy trwające leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione. Osoby, u których choroba nawraca po zakończeniu leczenia, powinny mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy oferować azatioprynę lub merkaptopurynę jako monoterapię w celu utrzymania remisji, kiedy była wcześniej stosowana metoda z konwencjonalnym glikokortykosteroidem lub budesonidem w celu wywołania remisji.</li> <li>• Należy zastanowić się nad metotreksatem, aby utrzymać remisję tylko u osób, które: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ potrzebowały metotreksatu do wywołania remisji lub</li> <li>○ próbowali, ale nie tolerowali azatiopryny lub merkaptopuryny w celu utrzymania remisji lub</li> <li>○ posiadają przeciwwskazania do azatiopryny lub merkaptopuryny</li> </ul> </li> <li>• Nie należy oferować konwencjonalnego glikokortykosteroidu ani budesonidu do utrzymania remisji.</li> </ul> <p><u>Rekomendacje NICE 2017 dla ustekinumabu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustekinumab jest rekomendowany do leczenia umiarkowanej lub ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, którzy mieli nieodpowiednią odpowiedź, utracili odpowiedź, nie tolerowali konwencjonalnej terapii lub</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>inhibitora TNF-alfa albo mają medyczne przeciwwskazania do takich terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wybór leczenia między ustekinumabem a inną terapią biologiczną powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji między pacjentem i klinicystą na temat zalet i wad dostępnego leczenia. Jeśli więcej niż jedna terapia jest odpowiednia, powinna być wybrana najtańsza.</li> <li>Ustekinumab należy podawać do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania operacji) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. Następnie pacjenci powinni zostać ponownie ocenieni pod kątem zaleceń NICE dotyczących infliksymabu i adalimumabu w leczeniu ChLC, aby sprawdzić, czy leczenie należy kontynuować.</li> </ul>
<p><b>WGO 2015 (World Gastroenterology Organisation) (Międzynarodowa)</b></p>	<p><b>Leczenie w zależności od nasilenia choroby:</b></p> <p><u>Choroba o łagodnym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfasalazyna a bo inny kwas 5-aminosalicylowy – w ChLC występującej w okrężnicy.</li> <li>Metronidazol lub ciprofloxacyna – w ChLC występującej w okolicy kroczonej.</li> <li>Budezonid – w ChLC występującej w jelicie cienkim i/lub grubym.</li> </ul> <p><u>Choroba o umiarkowanym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doustne glikokortykosteroidy,</li> <li>azatiopryna lub 6-merkaptopuryna,</li> <li>metotreksat,</li> <li>anty-TNF.</li> </ul> <p><u>Choroba o poważnym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doustne lub dożylnie kortykosteroidy,</li> <li>podskórny lub domięśniowy metotreksat,</li> <li>dożylny infliximab lub podskórny adalimumab lub podskórny certolizumab.</li> </ul> <p><u>Choroba oporna na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>azatiopryna lub 6-merkaptopuryna lub anty-TNF albo ich połączenie (AZA/6-MP+anty-TNF),</li> <li>wedolizumab.</li> </ul>

Skróty: **Anty -TNF** - Inhibitor czynnika martwicy nowotworów (Tumor necrosis factor), **5-ASA** - kwas 5-aminosalicylowy, **ChLC** - Choroba Leśniowskiego-Crohna, **TPMT** – metylotransferaza tiopurynowej.

**Tabela 9. Skala określająca poziom poparcia dla zaleceń Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012**

Kategoria	Poziom poparcia
A	akceptacja w całości
B	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
C	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
D	odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem
E	odrzućcie w całości

Skala określa poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad zaleceniami

**Tabela 10. Poziom dowodów według ECCO-EDCCA 2017**

Pytanie	Krok 1 (Poziom 1)	Krok 2 (Poziom 2)	Krok 3 (Poziom 3)	Krok 4 (Poziom 4)	Krok 5 (Poziom 5)
Jak powszechny jest problem?	Lokalne i obecne losowe próby ankiet	Przegląd systematyczny ankiet, które umożliwiają dopasowanie do lokalnych warunków	Lokalna nielosowa próba	Seria przypadków	Nie dotyczy
Czy test diagnostyczny/monitorujący jest poprawny?	Przegląd systematyczny badań przekrojowych z konsekwentnie stosowanym standardem referencyjnym i zaślepieniem	Indywidualne badania przekrojowe z konsekwentnie stosowanym standardem referencyjnym i zaślepieniem	Nieselektywne badania lub badania bez konsekwentnie stosowanych standardów referencyjnych	Badanie przypadku a bo zły lub nie niezależny standard referencyjny	Mechanizm oparty na rozumowaniu



Pytanie	Krok 1 (Poziom 1)	Krok 2 (Poziom 2)	Krok 3 (Poziom 3)	Krok 4 (Poziom 4)	Krok 5 (Poziom 5)
Co się stanie jeśli nie dodamy terapii?	Przegląd systematyczny początkowych badań kohortowych	Początkowe badania kohortowe	Badanie kohortowe lub kontrolne ramię badania randomizowanego	Seria przypadków, badanie pojedynczego przypadku lub badanie kohortowe o niskiej jakości prognostycznej	Nie dotyczy
Czy ta interwencja pomaga?	Przegląd systematyczny badań randomizowanych i badań n-of-1	Randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne z dramatycznym efektem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/obserwacyjne	Seria przypadków, badanie pojedynczego przypadku a bo historyczne badanie kontrolowane	Mechanizm oparty na rozumowaniu
Jakie są częste szkody?	Przegląd systematyczny badań randomizowanych, przegląd systematyczny zagnieżdżonych badań kliniczno-kontrolnych, badania n-of-1 z pacjentem, o które pytasz, lub badanie obserwacyjne z efektem dramatycznym	Badanie randomizowane	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/obserwacyjne (nadzór po prowadzeniu do obrotu) pod warunkiem, że istnieje wystarczająca liczba, aby wykluczyć powszechną szkodę. (W przypadku długotrwałych szkód czas trwania obserwacji musi być wystarczający.)	Seria przypadków, badanie pojedynczego przypadku a bo historyczne badanie kontrolowane	Mechanizm oparty na rozumowaniu
Jakie są rzadkie szkody?	Przegląd systematyczny badań randomizowanych i badań n-of-1				
Czy ten test jest opłacalny?	Przegląd systematyczny badań randomizowanych	Badanie randomizowane	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/obserwacyjne	Seria przypadków, badanie pojedynczego przypadku a bo historyczne badanie kontrolowane	Mechanizm oparty na rozumowaniu

Poziom dowodów [EL] został oceniony według Oxford Center for Evidence-Based Medicine

**Tabela 11. Poziom dowodów i siła rekomendacji w rekomendacjach ACG 2018 oraz AGA 2013**

Jakość dowodów		
Poziom	Definicja	Metodologia
Wysoki	Istnieje bardzo duża pewność, że rzeczywisty wynik jest bardzo zbliżony do szacowanego.	RCT bez znaczących ograniczeń lub pewne dowody z badań obserwacyjnych.
Umiarkowany	Umiarkowana pewność, co do szacowanego wyn. ku. Możliwe, że szacowany wynik jest zbliżony do rzeczywistego, ale istnieje też możliwość, że efekty te różnią się znacząco.	RCT ze znacznymi ograniczeniami (niespójne wyniki, mankamenty metodologiczne, niedokładność, nieprecyzyjność) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych.
Niski	Pewność co do oszacowanego wyniku jest ograniczona. Rzeczywisty wynik może być znacząco inny.	RCT z bardzo znaczącymi ograniczeniami, badania obserwacyjne, serie przypadków.
Bardzo niski	Pewność co do oszacowanego wyniku jest bardzo niska. Możliwe, że prawdziwy wynik jest znacząco inny.	
Siła rekomendacji		
Siła	Definicja	
Silna	Pożądanе rezultaty interwencji zdecydowanie przewyższają zdarzenia niepożądane (interwencje należy wdrożyć w praktykę) lub zdarzenia niepożądane zdecydowanie przeważają nad pożądanymi rezultatami (interwencja nie powinna zostać wdrożona).	
Słaba	Pożądanе rezultaty interwencji prawdopodobnie przewyższają zdarzenia niepożądane (możliwe, że interwencja zostanie wdrożona) lub zdarzenia niepożądane prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi rezultatami (interwencja prawdopodobnie nie zostanie wprowadzona).	

Poziom dowodów i siła rekomendacji oparte zostały na skali GRADE

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 2 opinie ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej, oraz jedną opinię przedstawiciela organizacji pacjentów.

Wśród technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu eksperci wymieniają terapię infliksymabem oraz terapię adalimumabem.

Najtańszą technologią stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest terapia infliksymabem.

Jako najskuteczniejszą technologię medyczną prof. Jarosław Reguła wymienił terapię infliksymabem.

Dr hab. Małgorzata Mossakowska jako Członek Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” zwróciła uwagę na dostępność w Polsce, w danym wskazaniu jedynie dwóch leków: infliksymabu przez 24 miesiące i adalimumabu przez 12 miesięcy. Jako kolejny problem z dostępnością podane zostały zbyt wysokie warunki włączenia do programu, które to kryteria nie znajdują uzasadnienia w badaniach klinicznych, praktyce lekarskiej ani w zaleceniach towarzystw naukowych.

Jako jedno z rozwiązań wyżej wymienionych problemów dr hab. Małgorzata Mossakowska podaje wprowadzenia wnioskowanej technologii, która jako lek o innym mechanizmie działania jest szansą na opanowanie stanu zapalnego.

**Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przy uwzględnieniu linii leczenia	Technologia medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w danym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu
<b>Prof. dr hab. Jarosław Reguła</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii Klinika Gastroenterologii Onkologicznej CMKP Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Warszawa	Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się terapię infliksymabem (60%) i adalimumabem (40%).	Jeśli wnioskowana terapia zostanie objęta refundacją, częściowo zastąpi ona obydwie dotychczas stosowane technologie. Odsetek pacjentów stosujących dane leki rozłoży się następująco: Infl ksymab 50%, adalimumab 30%, wnioskowany ustekinumab 20%.	Najtańsza w Polsce jest terapia infliksymabem.	Za najskuteczniejszą technologię w danym wskazaniu uważa się terapię infliksymabem.
<b>Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Wrocław	Brak odpowiedzi eksperta.	Brak odpowiedzi eksperta.	Brak odpowiedzi eksperta.	Brak odpowiedzi eksperta.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018, poz. 67), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Substancje refundowane dostępne w aptece na receptę:

- azatiopryna,
- metyloprednizolon,
- prednizolon,
- metotreskat,
- budezonid,
- merkaptopuryna,
- mesalazyna,
- sulfasalazyna.

Substancje dostępne w ramach programu lekowego B.32 oraz B.32a – „Leczenie Choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”:

- adalimumab,
- infliximab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę</b>							
<b>Azathioprinum</b>							
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,57	17,46	ryczałt	4,31
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,10	29,10	ryczałt	3,20
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	50,11	61,75	58,20	ryczałt	7,11
<b>Methylprednisolonum</b>							
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990835539	21,55	28,99	28,99	ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990834501	5,40	8,10	8,10	ryczałt	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	10,80	15,41	15,41	ryczałt	3,41
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	24,51	32,10	32,10	ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	6,46	9,21	8,03	ryczałt	4,38
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990683215	33,48	43,94	43,94	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990683123	6,50	9,26	8,03	ryczałt	4,43
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990154814	10,53	14,77	14,77	50%	7,39
<b>Prednisolonum</b>							
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	9,72	13,75	13,75	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	12,09	5,92	ryczałt	9,37
<b>Methotrexatum</b>							
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	16,49	22,27	22,27	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626701869	74,37	89,51	89,08	ryczałt	3,63
	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626701920	101,20	119,38	118,77	ryczałt	3,81
	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626702040	155,84	179,05	178,16	ryczałt	4,09
	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990735242	211,11	238,79	237,55	ryczałt	4,65
	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990735273	266,86	298,47	296,3	ryczałt	5,81
	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990735303	322,55	358,10	356,32	ryczałt	6,90
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	223,56	234,74	252,43	ryczałt	3,84
	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	372,60	391,23	412,39	ryczałt	6,40
	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	447,12	469,48	492,37	ryczałt	7,68
	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	521,64	547,72	572,34	ryczałt	8,96
	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	596,16	625,97	652,32	ryczałt	10,24
	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	670,68	704,21	732,29	ryczałt	11,52
	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	745,20	782,46	812,27	ryczałt	12,80
	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	819,72	860,71	892,25	ryczałt	14,08
	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	894,24	938,95	972,22	ryczałt	15,36
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	18,63	19,56	22,27	ryczałt	5,45
	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730911	24,84	26,08	29,69	ryczałt	5,55
	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565730959	31,05	32,60	37,12	ryczałt	5,52
	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	37,26	39,12	44,54	ryczałt	5,47
	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	43,47	45,64	51,96	ryczałt	5,42
	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	49,68	52,16	59,39	ryczałt	5,09
	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	55,89	58,68	66,81	ryczałt	4,76
	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	62,10	65,21	74,23	ryczałt	4,45
	1 amp.-strz.po 0,55 ml	5055565736319	60,48	63,50	74,35	ryczałt	3,20
	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731116	74,52	78,25	89,08	ryczałt	3,79
	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	74,52	78,25	89,08	ryczałt	3,79
	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	99,36	104,33	117,45	ryczałt	3,20
	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	248,40	260,82	279,09	ryczałt	4,27
	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731123	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	149,04	156,49	171,91	ryczałt	3,20
	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	198,72	208,66	225,78	ryczałt	3,41
	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	298,08	312,98	332,40	ryczałt	5,12
	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	397,44	417,31	439,04	ryczałt	6,83
	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	496,80	521,64	545,68	ryczałt	8,53
	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731130	596,16	625,97	652,32	ryczałt	10,24
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	90,18	94,69	107,81	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	139,32	146,29	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	189,54	199,02	216,14	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	239,76	251,75	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	5909991252885	290,52	305,05	324,47	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	66,42	69,74	81,16	ryczałt	3,20
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	41,44	38,65	ryczałt	24,12
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2.5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	11,47	9,66	ryczałt	7,14
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	21,80	19,33	ryczałt	13,14
<b>Budesonidum</b>							
Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	100 szt.	5909990430314	246,24	277,51	277,51	ryczałt	3,56
<b>Mercaptopurinum</b>							
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990186112	21,06	27,93	27,93	ryczałt	3,20
<b>Mesalazinum</b>							
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg	100 szt.	5909991084011	39,96	49,53	40,18	ryczałt	12,55
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909991084110	64,80	79,30	79,30	ryczałt	3,56

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Pentasa, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	50 sasz.po 2 g granulatu	5909990855315	133,98	151,94	80,36	ryczałt	75,14
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	60 szt.	5909990974375	159,18	179,70	96,43	ryczałt	87,54
Pentasa, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 2 g	60 sasz.	5909990974184	318,35	350,83	192,86	ryczałt	166,50
Pentasa, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 4 g	30 sasz.	5909991273989	318,33	350,81	192,86	ryczałt	166,48
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990662111	132,65	150,54	80,36	ryczałt	73,74
Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990400119	42,12	51,80	40,18	ryczałt	14,82
<b>Sulfasalazinum</b>							
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,36	57,20	57,20	ryczałt	3,20
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	24,41	31,93	30,14	ryczałt	4,99
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	60,27	60,27	ryczałt	3,20
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	31,76	30,14	ryczałt	4,82
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt	5909990283217	22,68	30,11	30,11	ryczałt	3,20
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>							
<b>Adalimumabum</b>							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz	5909990005031	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
<b>Infliximabum</b>							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5713219492751	999,00	1048,95	1048,95	bezpłatny	0
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,40	1508,22	1048,95	bezpłatny	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzaniaroztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	1941,13	2038,19	1048,95	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1048,95	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO - poziom odpłatności WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Stelara (ustekinumab) wskazuje leczenie adalimumabem (ADA, produkt leczniczy Humira) oraz leczenie objawowe (BSC – ang. *best supportive care*).

**Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ADA (Adalimumab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refundowany i stosowany w analizowanym wskazaniu</li> <li>Dostępne dowody naukowe (randomizowane badania kliniczne) dla populacji pacjentów po niepowodzeniu innego anty-TNF<math>\alpha</math>.</li> </ul>	brak uwag
BSC: leki stosowane w leczeniu objawów ChLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obejmuje interwencje refundowane i stosowane w analizowanym wskazaniu</li> <li>Populacja docelowa obejmuje chorych po niepowodzeniu 2 leków anty- TNF<math>\alpha</math>, którzy aktualnie nie posiadają innych opcji leczenia niż BSC</li> </ul>	brak uwag

#### Komentarz analityków Agencji

Jak wskazano w APD wnioskodawcy „W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia ChLC dostępne są dwa preparaty należące do grupy anty-TNF $\alpha$  tj. adalimumab i infliksymab, przy czym w przypadku nieskuteczności jednego z nich istnieje możliwość zastosowania drugiego preparatu.” W analizach wnioskodawcy zdecydowano się jednak nie uwzględniać infliksymabu jako komparatora ze względu na: „Brak dowodów naukowych (randomizowanych badań klinicznych) w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (ADA) – brak dowodów potwierdzających skuteczność INF po niepowodzeniu innego anty-TNF $\alpha$ ” oraz fakt, że „

„ O ile dane NFZ otrzymane przez Agencję zdają się potwierdzać, że INF preferowany jest w I linii leczenia (Rozdz. 3.3 AWA), to stanowiska eksperckie otrzymane przez Agencję są rozbieżne w tym zakresie (Rozdz. 3.4.2 AWA). Niemniej jednak ze względu na brak dowodów naukowych oceniających skuteczność INF w docelowej populacji, przeprowadzenie porównania z tym komparatorem w AKL byłoby niemożliwe. Wnioskodawca uwzględnił natomiast koszty INF w AE i BIA.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Stelara u dorosłych pacjentów z ciężką postacią (>300 pkt. CDAI) choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wystąpiło niepowodzenie terapii  $\geq 1$  preparatem z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wystąpiło niepowodzenie $\geq 1$ anty-TNF $\alpha$ lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.	-	-
<b>Interwencja</b>	Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.	Dawkowanie inne niż zarejestrowane.	-
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab (produkt leczniczy Humira) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania</li> <li>BSC (najlepsza terapia wspomagająca)</li> </ul>		Szczegółowy komentarz dotyczący wyboru komparatora zamieszczono w rozdziale 3.6.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>CDAI70 (spadek CDAI przynajmniej 70 pkt.)</li> <li>CDAI100 (spadek CDAI przynajmniej 100 pkt.)</li> <li>remisja choroby (&lt;150 pkt. CDAI)</li> <li>zmiana wartości wskaźnika CDAI</li> </ul> </li> <li>jakość życia mierzona z użyciem kwestionariuszy: <ul style="list-style-type: none"> <li>IBDQ</li> <li>SF-36</li> </ul> </li> <li>Bezpieczeństwo terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>AE oraz SAE ogółem</li> <li>zgony</li> <li>AE prowadzące do zgonu</li> <li>AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku</li> <li>zaprzestanie terapii z powodu AE</li> <li>nowotwory złośliwe</li> <li>zakażenia</li> <li>ciężkie zakażenia</li> <li>gruźlica</li> <li>zakażenia oportunistyczne</li> <li>zaostrenie choroby Crohn'a</li> <li>ból w miejscu podania</li> <li>ból brzucha</li> <li>ból stawów</li> </ul> </li> </ul>	-	-



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy</li> <li>• nudności</li> <li>• wymioty</li> <li>• biegunka</li> <li>• zmęczenie</li> <li>• zapalenie nosogardzieli</li> <li>• gorączka</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne oraz ich przedłużenia. Badania obserwacyjne prospektywne</li> <li>• Badania retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów</li> <li>• Przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierandomizowane badania kliniczne</li> <li>• Opisy pojedynczych przypadków (<i>case studies</i>)</li> <li>• Badania obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów</li> </ul>	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w j. polskim lub angielskim</li> <li>• Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz raporty z badań</li> <li>• Doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do publikacji pełnotekstowych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych</li> </ul>	Zawężenie kryteriów włączenia do badań opublikowanych uniemożliwia włączenie do AKL badań, których wyniki przedstawiono wyłącznie na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych. Jednakże jak wskazuje wnioskodawca nie odnaleziono takich badań.

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*); BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*); CDAI – wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*); SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TNF $\alpha$  – inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor alfa*)

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 9 października 2017 r., datę aktualizacji wyszukiwania – 29 sierpnia 2018. W ocenie analityków Agencji zastosowana strategia wyszukiwania została przeprowadzona prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i operatorów służących do ich połączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wnioskowanego wskazania. W ich wyniku nie zidentyfikowano badań opublikowanych przed datą wykonania aktualizacji przeglądu, które spełniałyby kryteria włączenia, a nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę. Zidentyfikowano natomiast doniesienie konferencyjne Sandborn UEGW 2018 przedstawione na United European Gastroenterology Week (20–24 października 2018), w którym zaprezentowano wyniki dla IM-UNITI

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Badania dla ustekinumabu

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania randomizowane, w których porównywano ustekinumab z BSC:

- badanie CERTIFI (obejmujące fazę indukcji leczenia oraz fazę podtrzymania);
- badanie UNITI-1 (obejmujące leczenie indukcyjne);
- badanie IM-UNITI (obejmujące fazę podtrzymania po badaniu UNITI-1 i po badaniu UNITI-2 wykluczonym z analizy wnioskodawcy ze względu na niezgodność populacji - w kryteriach włączenia do badania nie wymagano uprzedniego leczenia  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$ ).

##### Badania dla adalimumabu

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 badania randomizowane, w których porównywano adalimumab z BSC:

- badanie GAIN (obejmujące fazę indukcji leczenia);
- badanie Watanabe 2012 (obejmujące fazę indukcji oraz podtrzymania leczenia);
- badanie EXTEND (faza randomizowana badania obejmowała podtrzymanie leczenia);
- badanie CHARM/ADHERE (faza randomizowana badania obejmowała podtrzymanie leczenia).

Odnaleziono również siedem przeglądów systematycznych, w których porównano skuteczność stosowania ustekinumabu z adalimumabem, infliksymabem, wedolizumabem, certolizumabem pegol, briakinumabem i BSC: Moćko 2016, MacDonald 2016 (aktualizacja przeglądu Khanna 2015), Kawalec 2017, Kawalec 2018, Pagnini 2018, Singh 2018. Główne wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w Rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka badań dotyczących ustekinumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>UNITI-1</b> - faza indukcji <b>UST vs BSC</b> publikacje: Feagan 2016, Li 2017, Sandborn 2016b, Sandborn 2016c, Rutgeerts 2016a, Rutgeerts 2016b, Sands 2016b, raport CSR, raport z clinicaltrials.gov i raporty EMA, NICE oraz FDA dotyczące ustekinumabu <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepiene, międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (178 ośrodków). Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją względem miejsca przeprowadzania badania oraz wartości CDAI (<math>\leq 300</math> lub <math>&gt; 300</math>) do grup otrzymujących pojedynczą infuzję dożylną UST w dawce 130 mg, UST w dawce opartej na masie ciała, w przybliżeniu 6 mg/kg mc (dawka zgodna z ChPL), lub BSC. W analizie uwzględniono pacjentów stosujących lek w dawce zarejestrowanej. <u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority.</i> <u>Interwencja uwzględniona w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6 mg/kg i.v. (pojedyncza infuzja dożylna UST w 0. tyg. terapii)</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BSC</li> </ul> <p><u>Kointerwencje dozwolone do stosowania w obu ramionach badania:</u> Stałe dawki leków immunosupresyjnych, mesalaminę, antybiotyków lub GKS (<math>\leq 40</math> mg prednizonu dziennie lub <math>\leq 9</math> mg budezonidu dziennie) lub kombinacji tych leków <u>Okres obserwacji:</u> 8 tyg. u pacjentów, którzy następnie zostali włączeni do fazy podtrzymania (badanie IM-UNITI) lub 20 tyg. u pacjentów, którzy nie zostali włączeni do fazy podtrzymania (obserwacja w celu oceny bezpieczeństwa). <u>Metoda analizy wyników:</u> Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>• CDAI 220–450 pkt;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie <math>\geq 1</math> anty-TNF<math>\alpha</math>;</li> <li>• Pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi (brak odpowiedzi na leczenie lub brak utrzymania odpowiedzi na leczenie) albo nietolerancja (wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych) związana z wcześniejszym leczeniem <math>\geq 1</math> anty-TNF<math>\alpha</math>;</li> <li>• Poziom CRP <math>&gt; 3</math> mg/l, stężenie kalprotektyny w kale <math>&gt; 250</math> mg/kg mc. lub owrzodzenie w jelicie krętym lub okrężnicy (lub w obu częściach jelita);</li> <li>• Brak uprzedniego leczenia antagonistami interleukiny-12 lub interleukiny-23.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogłyby wymagać operacji lub wykluczać użycie wskaźnika CDAI w celu oceny odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• Zakażenia (w tym aktywna gruźlica);</li> <li>• Nowotwór w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> UST 6 mg/kg: 249 BSC: 247</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> UST 6 mg/kg: 14/249 (6%), w tym przed 8 tyg. 9/249 (4%) BSC: 10/247 (4%), w tym przed 8 tyg. 7/247 (3%)</p> <p><u>Wynik CDAI, średnia (SD) na początku badania:</u> UST 6 mg/kg: 327,6 (62,0) BSC: 319,0 (59,7)</p> <p><u>Przebyte leczenie anty-TNF<math>\alpha</math> przed badaniem:</u> UST 6 mg/kg: 99% BSC: 100%</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 6. tyg. terapii: spadek CDAI o <math>\geq 100</math> pkt względem wartości wyjściowej lub wartość CDAI <math>&lt; 150</math> pkt (u chorych z wyjściowym CDAI <math>\geq 220</math> pkt i <math>\leq 248</math> pkt)</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby (CDAI <math>&lt; 150</math> pkt) w 8. tyg. terapii,</li> <li>• odpowiedź na leczenie w 8. tyg. terapii,</li> <li>• spadek CDAI o <math>\geq 70</math> pkt względem wartości wyjściowej w 3. i 6. tyg. terapii.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 3. tyg. terapii,</li> <li>• remisja choroby w 3. i 6. tyg. terapii,</li> <li>• spadek CDAI o <math>\geq 70</math> pkt względem wartości wyjściowej w 8. tyg. terapii,</li> <li>• zmiany w wyn ku CDAI w 3., 6. i 8. tyg. terapii,</li> <li>• zmiany poziomu CRP oraz normalizacja poziomu CRP (<math>&lt; 3</math> mg/l) w 3., 6. i 8. tyg. terapii,</li> <li>• zmiany w stężeniu kalprotektyny w kale oraz normalizacja stężenia kalprotektyny w kale (<math>\leq 250</math> lub <math>\leq 100</math> mg/kg) w 6. tyg. terapii,</li> <li>• stopień wyleczenia błony śluzowej,</li> <li>• inne stosowane leki,</li> <li>• analiza endoskopowa,</li> <li>• ocena ekonomiczna;</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• jakość życia</li> </ul>
<p><b>IM-UNITI</b> - faza podtrzymania <b>UST vs BSC</b> Kontynuacja badań UNITI-1 i UNITI-2 (wyłączonego z</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepiene, międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (260 ośrodków). Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie UST badania UNITI-1 oraz UNITI-2 (badanie wykluczono z analizy klinicznej, ponieważ zgodnie z kryteriami włączenia nie wymagano od pacjentów uprzedniego leczenia anty-TNF<math>\alpha</math>) w fazie indukcji zostali włączeni do fazy podtrzymującej (badanie IM-UNITI), gdzie w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie UST w fazie indukcji (pacjenci z badań UNITI-1 oraz UNITI-2).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak odpowiedzi na leczenie UST w fazie indukcji;</li> <li>• Leczenie BSC w fazie indukcji.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisja choroby (CDAI <math>&lt; 150</math> pkt) w 44. tyg. terapii</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (spadek CDAI o <math>\geq 100</math> pkt względem wartości w 0. tyg. terapii podtrzymującej lub remisja</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>analizy) publikacje: Feagan 2016, Feagan 2017, Sandborn 2016a, Sandborn 2016d, Sandborn 2017a, Sandborn 2017b, Naessens 2016, Sands 2016a, raport z clinicaltrials.gov i raporty EMA, NICE oraz FDA dotyczące ustekinumabu <u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: Janssen Research and Development</p>	<p>podskórną iniekcję UST w dawce 90 mg co 8 tyg., UST w dawce 90 mg co 12 tyg. lub BSC. <u>Typ hipotezy</u>: <i>Superiority</i>. <u>Interwencje</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 90 mg podskórną Q12W</li> <li>• UST 90 mg podskórną Q8W</li> </ul> <u>Komparator</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• BSC</li> </ul> <u>Kointerwencje dozwolone do stosowania w obu ramionach badania</u>: Stale dawki leków immunosupresyjnych, mesalaminy, antybiotyków lub GKS (<math>\leq 40</math> mg prednizonu dziennie lub <math>\leq 9</math> mg budezonidu dziennie) lub kombinacji tych leków <u>Uwagi</u>: U pacjentów z grup UST Q12W oraz BSC, którzy utracili odpowiedź na leczenie w 8–32 tyg. (CDAI <math>\geq 220</math> pkt oraz wzrost CDAI o <math>\geq 100</math> pkt względem wartości wyjściowej) rozpoczynano stosowanie UST Q8W. <u>Okres obserwacji</u>: Najdłuższy analizowany okres leczenia wyniósł 92 tyg. Długoterminowa analiza ma obejmować łącznie 5 lat. <u>Metoda analizy wyników</u>: Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)</p>	<p>UST 90 mg Q12W: 132 UST 90 mg Q8W: 132 BSC: 133 <u>Liczba pacjentów utraconych z badania</u>: UST 90 mg Q12W: 9/132 (7%) UST 90 mg Q8W: 14/132 (11%) BSC: 13/133 (10%) <u>Wynik CDAI, średnia (SD)</u>: UST 90 mg Q12W: 320,4 (66,7) UST 90 mg Q8W: 313,1 (58,0) BSC: 319,1 (60,8) <u>Brak uprzedniego leczenia anty-TNF<math>\alpha</math></u>: UST 90 mg Q12W: 40% UST 90 mg Q8W: 39% BSC: 39%</p>	<p>choroby) w 44. tyg. terapii,  <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie remisji choroby w 44. tyg. terapii u chorych z remisją w 0. tyg. terapii podtrzymującej,</li> <li>• remisja choroby – brak konieczności stosowania GKS w 44. tyg. terapii,</li> <li>• remisja w 44. tyg. terapii u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym brakiem odpowiedzi lub nietolerancją związaną z uprzednim leczeniem anty-TNF<math>\alpha</math></li> </ul> <u>Pozostałe</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany w wyn ku CDAI w 44. tyg. terapii,</li> <li>• zmiany poziomu CRP w 44. tyg. terapii, zmiany w stężeniu kalprotektyny w kale w 44. tyg. terapii;</li> <li>• stopień wyleczenia błony śluzowej,</li> <li>• inne stosowane leki,</li> <li>• analiza endoskopowa;</li> <li>• ocena ekonomiczna;</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• jakość życia</li> </ul> </p>
<p><b>CERTIFI</b> - faza indukcji <b>UST vs BSC</b> publikacje: Sandborn 2012a, Feagan 2017c, Sandborn 2017c, Gasink 2014a, Sands 2014, raport CSR, raport z clinicaltrials.gov <u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: Janssen Research and Development</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (153 ośrodki). Pacjenci włączeni do badania CERTIFI w fazie indukcji w procesie randomizacji zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1:1 do grup otrzymujących UST w 3 różnych dawkach opartych na masie ciała tj. 1 mg/kg mc, 3 mg/kg mc lub 6 mg/kg mc. lub BSC. W analizie uwzględniono pacjentów stosujących lek w dawce zbliżonej do dawkowania zarejestrowanego. <u>Typ hipotezy</u>: <i>Superiority</i>. <u>Interwencja uwzględniona w analizie</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6 mg/kg i.v. (pojedyncza infuzja dożylna UST w 0. tyg. terapii)</li> </ul> <u>Komparator</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• BSC</li> </ul> <u>Kointerwencje dozwolone do stosowania w obu ramionach badania</u>: Stale dawki prednizonu (<math>\leq 40</math> mg dziennie) lub budezonidu (<math>\leq 9</math> mg dziennie), leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny, merkaptopuryny lub metotreksatu), mesalaminy i antybiotyków, jeżeli pacjenci przyjmowali te leki przez określony (predefiniowany) czas przed rozpoczęciem badania. <u>Okres obserwacji</u>:</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Choroba Leśniowskiego-Crohna trwająca <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>• CDAI 220–450 pkt;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie <math>\geq 1</math> anty-TNF<math>\alpha</math>;</li> <li>• Pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi (brak odpowiedzi na leczenie lub brak utrzymania odpowiedzi na leczenie) albo nietolerancja (wystąpienie niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych) związana z wcześniejszym leczeniem <math>\geq 1</math> anty-TNF<math>\alpha</math>;</li> <li>• Brak uprzedniego leczenia antagonistami interleukiny-12 lub interleukiny-23.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resekcja jelit w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• Zespół krótkiego jelita;</li> <li>• Kliniczne zaburzenia, które mogłyby wymagać operacji lub wykluczać użycie wskaźnika CDAI w celu oceny odpowiedzi na leczenie;</li> </ul> </p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 6. tyg. terapii: spadek CDAI o <math>\geq 100</math> pkt względem wartości wyjściowej lub wartość CDAI <math>&lt; 150</math> pkt (u chorych z wyjściowym CDAI <math>\geq 220</math> pkt i <math>\leq 248</math> pkt)</li> </ul> <u>Główne drugorzędowe</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja choroby (CDAI <math>&lt; 150</math> pkt) w 6. tyg. terapii, odpowiedź na leczenie w 4. tyg. terapii</li> </ul> <u>Pozostałe</u>:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany poziomu CRP,</li> <li>• stopień wyleczenia błony śluzowej,</li> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• jakość życia</li> </ul> </p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>8 tyg., następnie pacjenci byli włączani do fazy podtrzymania</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ropień;</li> <li>Zakażenia (w tym aktywna gruźlica, wcześniejsze lub obecne zakażenia oportunistyczne);</li> <li>Nowotwór w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> UST 6 mg/kg: 131 BSC: 132</p> <p><u>Zaprzestanie terapii oraz przerwanie udziału w badaniu ogółem:</u> UST 6 mg/kg: 8/131 (6%) BSC: 19/132 (14%),</p> <p><u>Wynik CDAI, średnia (SD) na początku badania:</u> UST 6 mg/kg: 338,0 (67,3) BSC: 312,4 (64,2)</p> <p><u>Przebyte leczenie anty-TNFα przed badaniem:</u> UST 6 mg/kg: 100% BSC: 100%</p>	
<p><b>CERTIFI</b> - faza podtrzymania <b>UST vs BSC</b> publikacje: Sandborn 2012a, Feagan 2017c, Sandborn 2017c, Gasink 2014a, Sands 2014, raport CSR, , raport z clinicaltrials.gov <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (153 ośrodki). Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie UST w fazie indukcji oraz pacjenci, którzy w fazie indukcji nie otrzymali odpowiedzi na leczenie UST zostali włączeni do fazy podtrzymującej, gdzie w procesie randomizacji (oddzielnie dla pacjentów z obecnością i brakiem odpowiedzi) zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących UST w dawce 90 mg lub BSC w 8. oraz 16 tyg. terapii.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>Superiority.</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UST 90 mg Q8W podskórnie (w 8. i 16. tyg.)</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BSC</li> </ul> <p><u>Kointerwencje dozwolone do stosowania w obu ramionach badania:</u> Stałe dawki prednizolonu (≤40 mg dziennie) lub budezonidu (≤9 mg dziennie), leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny, merkaptopuryny lub metotreksatu), mesalaminy i antybiotyków, jeżeli pacjenci przyjmowali te leki przez określony (predefiniowany) czas przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 36 tyg. (okres obserwacji dla samej fazy podtrzymania: 28 tyg.)</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie UST w fazie indukcji (odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> UST 90 mg Q8W: 181 BSC: 183</p> <p><u>Przerwanie badania:</u> UST 6 mg/kg: 52/181 (29%) BSC: 53/183 (29%)</p> <p><u>Wynik CDAI, średnia (SD) na początku badania:</u> Pacjenci po odpowiedzi na UST w fazie indukcji: UST 6 mg/kg: 332,3 (69,6) BSC: 327,8 (63,0) Pacjenci bez odpowiedzi na UST w fazie indukcji: UST 6 mg/kg: 372,2 (64,4) BSC: 323,5 (61,7)</p> <p><u>Przebyte leczenie anty-TNFα przed badaniem:</u> UST 6 mg/kg: 100% BSC: 100%</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby (CDAI &lt;150 pkt) w 22. tyg. terapii u pacjentów z odpowiedzią na leczenie UST w 6. tyg. terapii</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany poziomu CRP,</li> <li>stopień wyleczenia błony śluzowej,</li> <li>zdarzenia niepożądane,</li> <li>jakość życia</li> </ul>

W tabeli powyżej przedstawiono skrócony opis badań włączonych do analizy dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, uwzględniające jedynie randomizowane okresy badań (nie uwzględniono faz otwartych badań włączonych do głównej części analizy). Szczegółowe opisy wskazanych w tabeli badań oraz badań dla komparatora – adalimumabu (GAIN, Watanabe 2012, EXTEND oraz CHARM/ADHERE) znajdują się w rozdz. 3.3-3.4 oraz załączniku 10.6.1 AKL wnioskodawcy. Ponadto w rozdz. 7 AKL znajduje się opis przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę.

Badania dla komparatora zostały zaprojektowane jako randomizowane, wielośrodkowe badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu z BSC.

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzenia **analizy homogeniczności** badań wskazał, że badania włączone do oceny fazy indukcji były spójne w zakresie metodyki, punktów końcowych oraz wyników skuteczności dla grupy referencyjnej. Odnotowano natomiast różnice w zakresie populacji (w zakresie uprzedniego leczenia anty-TNF $\alpha$  i niepowodzenie takiej terapii) oraz czasu trwania badań – patrz tabela poniżej.

**Tabela 16. Heterogeniczność badań włączonych do AKL wnioskodawcy – faza indukcji**

UST vs BSC (UNITI-1, CERTIFI)	ADA vs BSC (GAIN, Watanabe 2012)
<b>Wcześniejsze leczenie anty-TNF<math>\alpha</math>:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci byli leczeni uprzednio <math>\geq 1</math> terapią anty-TNF<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu GAIN (N=325) wszyscy pacjenci byli leczeni <math>\geq 1</math> terapią anty-TNF<math>\alpha</math> przed badaniem</li> <li>w badaniu Watanabe 2012 (N=90) część pacjentów była poddana wcześniejszej ekspozycji na anty-TNF<math>\alpha</math> (dodatkowo analizy post-hoc dla podgrupy pacjentów wcześniej leczonej anty-TNF<math>\alpha</math> – 57-59% populacji)</li> </ul>
<b>Odpowiedź na leczenie anty-TNF<math>\alpha</math>:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>włączano pacjentów niezależnie od odpowiedzi na wcześniejsze leczenie anty-TNF<math>\alpha</math> (pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi albo nietolerancja anty-TNF<math>\alpha</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykluczano pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie anty-TNF<math>\alpha</math> (GAIN, Watanabe 2012) – uwzględniano wtórny brak odpowiedzi na leczenie anty-TNF<math>\alpha</math> lub nietolerancję anty-TNF<math>\alpha</math></li> </ul>
<b>Okres leczenia:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>czas terapii w fazie indukcji – 8 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas terapii w fazie indukcji – 4 tygodnie</li> </ul>

Z powodu dużych rozbieżności pomiędzy badaniami uznano, że w fazie podtrzymania badania charakteryzują się zbyt dużą heterogenicznością, aby możliwe było przeprowadzenie porównania ilościowego ustekinumabu i adalimumabu. W związku z powyższym, w fazie podtrzymania przeprowadzono jedynie porównanie pośrednie metodą dostosowania.

Podsumowanie najważniejszych aspektów świadczących o heterogeniczności badań dla ustekinumabu i adalimumabu przygotowane na podstawie analizy wnioskodawcy osobno dla fazy indukcji i podtrzymania leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Heterogeniczność badań włączonych do AKL wnioskodawcy – faza podtrzymania**

UST vs BSC (badania: IM-UNITI, CERTIFI)	ADA vs BSC (badania: CHARM/ADHERE, EXTEND, Watanabe 2012)
<b>Odpowiedź na leczenie anty-TNF<math>\alpha</math>:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia anty-TNF<math>\alpha</math> w poszczególnych ramionach badaniu IM-UNITI kształtował się na poziomie 44-46%</li> <li>do badania CERTIFI włączano pacjentów z niepowodzeniem terapii <math>\geq 1</math> inhibitorem TNF<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów włączonych do poszczególnych ramion badań dla adalimumabu kształtował się na poziomie 47-56%</li> <li>wykluczano pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie anty-TNF<math>\alpha</math></li> </ul>
<b>Odpowiedź na leczenie w fazie indukcyjnej:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu IM-UNITI, w procesie randomizacji uwzględniono jedynie pacjentów z odpowiedzią na leczenie ustekinumabem</li> <li>do fazy podtrzymującej badania CERTIFI kwalifikowano pacjentów leczonych adalimumabem w fazie indukcji niezależnie od odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki dotyczące skuteczności leczenia dostępne były jedynie dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie ustekinumabem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniach CHARM/ADHERE (N=778) i EXTEND (N=129) randomizowano pacjentów leczonych wcześniej adalimumabem w fazach otwartych badań, niezależnie od odpowiedzi na leczenie, przy czym w badaniu CHARM/ADHERE przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne</li> <li>jedynie w badaniu Watanabe 2012 (N=83) randomizowano pacjentów z odpowiedzią na adalimumab i BSC w fazie indukcji</li> </ul>

<b>UST vs BSC</b> (badania: IM-UNITI, CERTIFI)	<b>ADA vs BSC</b> (badania: CHARM/ADHERE, EXTEND, Watanabe 2012)
<b>Schemat leczenia w fazie indukcji:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dawka ustekinumabu w badaniu IM-UNITI w poszczególnych ramionach interwencji wynosiła: 130 mg lub ok. 6 mg/kg (dawka zarejestrowana), a w badaniu CERTIFI: 1, 3 lub 6 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawka adalimumabu w badaniach wynosiła 80/40 lub 160/80 mg (oba schematy zarejestrowane)</li> </ul>
<b>Okres leczenia:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu IM-UNITI najdłuższy analizowany okres leczenia wyniósł 92 tyg.</li> <li>w fazie podtrzymującej badania IM-UNITI pacjentom podano dwie dawki ustekinumabu (w 8. i 16. tyg. od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okres leczenia wyniósł 48 tyg. w badaniu EXTEND, 148 tyg. w badaniu Watanabe 2012 i 4 lata w badaniu CHARM/ADHERE (w porównaniu jakościowym z ustekinumabem wykorzystano wyniki po 116 tyg.)</li> </ul>
<b>Wyniki dla grupy BSC:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>CDAI100 w 52 tyg. u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne: 44%</li> <li>remisja choroby w 52 tyg. u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne: 36%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CDAI100 w 56 tyg. u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne: 9–16%</li> <li>remisja choroby w 56 tyg. u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne: 9–22%</li> </ul>

\*Badanie wykluczono z analizy klinicznej, ponieważ zgodnie z kryteriami włączenia nie wymagano od pacjentów uprzedniego leczenia anty-TNF $\alpha$ .

U wszystkich pacjentów w badaniach, w ramionach interwencji, komparatora oraz BSC, w fazie indukcji i podtrzymania, dopuszczano stosowanie stałych dawek leków tj.:

- glikokortykosteroidy (prednizolon lub budezonid),
- immunosupresanty (azatiopryna, merkaptopuryna lub metotreksat),
- aminosalicylany (mesalamina lub sulfazalyna),
- antybiotyki.

Poniżej zamieszczono opis kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

**Tabela 18. Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy**

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka
<b>CDAI</b>	Ang. <i>Crohn's disease activity index</i> . Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. Opiera się on na ocenie najważniejszych objawów klinicznych, wynkach laboratoryjnych i obecności powikłań. Wynik otrzymany w skali CDAI mieści się w skali od 0 do 600, gdzie wyższa wartość wskaźnika oznacza większe nasilenie choroby. Odpowiedź kliniczna na leczenie najczęściej definiowana jest jako spadek wartości CDAI o $\geq 100$ (CDAI100) lub $\geq 70$ punktów (CDAI70).
<b>IBDQ</b>	Ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> . Kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit. Kwestionariusz zawiera 4 podskale dotyczące: objawów jelitowych, objawów ogólnoustrojowych, funkcjonowania społecznego i stanu emocjonalnego pacjenta. Wynik otrzymany w skali IBDQ mieści się w skali od 32 do 224 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
<b>SF-36</b>	Ang. <i>Short Form Health Survey</i> . Niespecyficzny kwestionariusz oceny jakości życia. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

#### 4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Badania eksperymentalne

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań RCT w skali Jadad oraz Cochrane.

Badania: UNITI-1, IM-UNITI, CERTIFI (indukcja i podtrzymanie) i GAIN zostały ocenione przez wnioskodawcę na 5/5 punktów w skali Jadad, badanie CHARM/ADHERE na 4/5 punktów, a badania: Watanabe 2012 (indukcja i podtrzymanie) oraz EXTEND oceniono na 3/5 pkt. Zdaniem analityków Agencji oceny te ze względu na niedostateczny opis metod randomizacji powinny być niższe o 1 punkt w przypadku badań: CERTIFI v, CHARM/ADHERE i Watanabe 2012 (indukcja i podtrzymanie) i wynosić odpowiednio: 4, 3 i 2 punkty.

**Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę**

Oceniany element	UNITI-1 indukcja	IM-UNITI podtrzymanie	CERTIFI indukcja	CERTIFI podtrzymanie	GAIN indukcja	Watanabe 2012 indukcja	Watanabe 2012 podtrzymanie	EXTEND podtrzymanie	CHARM/ADHERE podtrzymanie
Losowy przydział do grup	niskie	niskie	niskie*	niskie*	niskie	niskie*	niejasne	niejasne	niskie
Utajnienie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niejasne	niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niejasne
Niepełne dane na temat wyników	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne	niejasne
Wybiórcze raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne źródła błędów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

\*ocena niezgodna z oceną analityków Agencji

Analitycy Agencji nie zgadzają się z oceną wnioskodawcy w zakresie oceny elementu losowy przydział do grup w badaniach: CERTIFI indukcja, CERTIFI podtrzymanie, Watanabe 2012 indukcja oraz CHARM/ADHERE podtrzymanie. Wnioskodawca ocenił ryzyko w zakresie procesu randomizacji jako niskie uzasadniając je opisem randomizacji w badaniach jako randomizację stratyfikowaną. Taki opis metody randomizacji nie jest wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę czy przydział do grup był właściwy, dlatego analitycy Agencji uznają ryzyko błędu systematycznego w tym zakresie na niejasne.

### Opracowania wtórne

Do AKL wnioskodawcy włączono również 7 opracowań wtórnych. Zestawienie charakterystyki wraz z oceną jakości tych przeglądów w skali AMSTAR znajduje się w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wskazał dodatkowych ograniczeń jakości badań, poza aspektami poruszonymi w ramach oceny jakości poszczególnych badań (patrz powyżej oraz w aneksie C.3 AKL).

### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Badania włączone do analizy dla ustekinumabu i adalimumabu nie odpowiadały dokładnie porównaniu z BSC, ponieważ BSC w badaniach (stałe dawki leków tj. glikokortykosteroidy, immunosupresanty, aminosalicylany i antybiotyki) stosowane było w ramieniu komparatora (placebo) oraz interwencji (UST lub ADA).
2. Badanie Watanabe 2012 (dotyczące adalimumabu w fazie indukcji i podtrzymania) przeprowadzone było wśród pacjentów z populacji azjatyckiej (co wnioskodawca zaznaczył w przypisach do tabel z wynikami, jednakże nie odniósł się do tego, czy może mieć to wpływ na przekładalność wyników na populację polską).
3. W badaniach włączonych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu w fazie podtrzymania włączano pacjentów otrzymujących w fazie indukcji niezarejestrowane dawki leku (130 mg albo 1, 3 lub 6 mg/kg. Dodatkowo w ramieniu interwencji w badaniu CERTIFI w fazie indukcji pacjenci nie otrzymywali dawki zarejestrowanej, ale zbliżoną do niej – 6 mg/kg.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy** (poniższe cytaty pochodzą z rozdziału 9 i 10 AKL wnioskodawcy):

1. *Analiza wyników w większości badań była zgodna z intencją leczenia lub ze zmodyfikowaną intencją leczenia (wymagane otrzymanie  $\geq 1$  dawki leku). Należy mieć na uwadze, że adaptacyjny charakter badań RCT umożliwił przejście z przypisanej terapii w przypadku jej niepowodzenia do otwartego*



leczenia innym schematem dawkowania lub przejście na inną terapię (np. z terapii wspomagającej na terapię UST).

2. Konieczność porównania pośredniego bez dostosowania ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań dla UST vs BSC oraz ADA vs BSC przeprowadzonych w fazie podtrzymania terapii.
3. Konieczność porównania pośredniego bez dostosowania dla bezpieczeństwa w fazie indukcji ze względu na zbyt duże różnice w czasie trwania tej fazy (dwukrotnie dłuższa dla UST w porównaniu z ADA, 8 vs 4 tyg.).
4. Przeprowadzone porównania pośrednie z ADA w obu fazach terapii mają charakter konserwatywny, ponieważ populacja w badaniach dla UST, bliższa populacji docelowej, była bardziej obciążona niż populacja z badań dla ADA. W ramach badań dla UST uwzględniano wyłącznie pacjentów, którzy byli nieskutecznie leczeni  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$ , a w badaniach dla ADA tacy pacjenci stanowili około 47–57% populacji, za wyjątkiem jednego badania dla fazy indukcji, w której 100% chorych było po niepowodzeniu anty-TNF $\alpha$  (GAIN), ponadto w badaniach dla UST uczestniczyli pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi, podczas gdy w przypadku ADA stan ten stanowił kryterium wykluczenia.

Komentarz analityka Agencji: W większości badań włączonych do analizy kryteria włączenia/wykluczenia definiowały populację szerszą od wnioskowanej w zakresie wcześniejszego leczenia anty-TNF $\alpha$  oraz odsetka braku odpowiedzi na takie leczenie. Jedynie część chorych w badaniach (w szczególności w badaniach dla adalimumabu) była leczona wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$ , dodatkowo nie u wszystkich spośród tych pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia. Wyłącznie w przypadku oceny ustekinumabu w fazie indukcji wszyscy pacjenci mieli stwierdzone niepowodzenie leczenia anty-TNF $\alpha$  przed badaniem.

5. Jako komparatory dla UST wskazano ADA oraz BSC. Drugi spośród dostępnych w Polsce inhibitorów TNF $\alpha$  może być wprawdzie stosowany po niepowodzeniu ADA, jednakże nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających skuteczność INF w populacji docelowej tj. po niepowodzeniu ADA.
6. Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów z nasileniem ChLC wyższym niż 300 pkt. W skali CDAI. W badaniach włączonych do analizy uwzględniano natomiast pacjentów o nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego (220–450 pkt. w CDAI). W badaniu UNITI-1 w toku włączania chorych dokonano stratyfikacji odnośnie do wyjściowego stopnia nasilenia ChLC (wynik CDAI  $\leq 300$  vs  $>300$  pkt). Analiza w podgrupach wykazała, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji z ChLC ujętej w badaniach odpowiadają efektom dla populacji węższej, tj. populacji chorych z CDAI  $> 300$  pkt. (wartość p wyniosła 0,949 dla zmetaanalizowanych badań oraz 0,806 dla badania UNITI-1).

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Do faz randomizowanych badań dla ustekinumabu w leczeniu podtrzymującym włączano jedynie pacjentów, którzy uzyskali już odpowiedź na leczenie ustekinumabem w fazie indukcji, co prawdopodobnie mogło zadziałać na korzyść interwencji w porównaniu z BSC i w porównaniu jakościowym z adalimumabem. W 2 z 3 badaniach dla adalimumabu randomizowano pacjentów leczonych wcześniej adalimumabem w fazach otwartych badań, niezależnie od odpowiedzi na leczenie, przy czym w badaniu CHARM/ADHERE przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne, natomiast w 1 niewielkim badaniu Watanabe 2012 przeprowadzonym w populacji azjatyckiej randomizowano pacjentów z odpowiedzią na adalimumab i BSC w fazie indukcji.
2. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji spełniających przyjęte kryteria włączenia do przeglądu. Wg wnioskodawcy: *Odnaleziono 3 badania obserwacyjne retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów [Khorrami 2016, Ma 2017, Wils 2016], jednak ze względu na odmienny sposób dawkowania nie spełniały one kryteriów włączenia do analizy (...). Wyniki uzyskane w badaniach efektywności praktycznej były zbieżne z wnioskami płynącymi z badań klinicznych. (AKL s. 69)*

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniach nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności, liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA).

W badaniach w ramach analizy skuteczności oceniano jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariuszy IBDQ i SF-36. Wyniki przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego UST vs ADA w fazie indukcji terapii – jakość życia – wyniki dla poszczególnych skal**

Punkt końcowy	Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC				UST vs ADA	
					N		Średnia zmiana (SD)		MD [95%CI]	
	<b>Faza indukcji</b>									
	UST	UNITI-1	8	-	248	244	22,1 (28,6)	11,9 (26,5)	<b>10,20 [5,33; 15,07]</b>	-4,9
	ADA	GAIN 160/80	4	-	159	166	30,2 (30,75)	15,1 (26,99)	<b>15,10 [8,80; 21,40]</b>	[-12,86; 3,06]
	<b>Faza podtrzymania</b>									
	UST	IM-UNITI q8w	52	R	112	119	-9,9 (34,8)	-21,5 (39,3)	<b>11,60 [2,04; 21,16]</b>	n/a
		IM-UNITI q12w			119		-8,9 (43,1)		<b>12,60 [3,12; 22,08]</b>	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R	bd	bd	187,46 (bd)	144,04 (bd)	43,42 [bd]	n/a
		CHARM/ADHERE EW			bd		177,08 (bd)		33,04 [bd]	
		Watanabe 2012 EOW	56	R	16	14	27,8 (32,44)	1,8 (35,42)	<b>26,00 [1,57; 50,43]</b>	
		CHARM/ADHERE EOW	56	R + NR	260	261	157,28 (bd)	125,92 (bd)	31,36 [bd]	
	CHARM/ADHERE EW	257			163,55 (bd)		37,63 [bd]			
	SF-36, komponenta fizyczna (PCS)	<b>Faza indukcji</b>								
UST		UNITI-1	8	-	232	223	3,57 (6,6)	2,62 (6,5)	0,95 [-0,25; 2,15]	-1,25
ADA		GAIN 160/80	4	-	153	159	5,7 (8,15)	3,5 (6,76)	2,20 [0,54; 3,86]	[-3,30; 0,80]
<b>Faza podtrzymania</b>										
UST		IM-UNITI q8w	52	R	121	121	-0,93 (7,1)	-3,56 (9,3)	<b>2,63 [0,55; 4,71]</b>	n/a
		IM-UNITI q12w			120		-2,3 (9,3)		1,26 [-1,09; 3,61]	
ADA	Watanabe 2012 EOW	56	R	16	14	4,4 (9,09)	0,2 (6,31)	4,20 [-1,35; 9,75]		
SF-36, komponenta psychiczna (MCS)	<b>Faza indukcji</b>									
	UST	UNITI-1	8	-	232	223	4,86 (9,3)	2,19 (8,5)	<b>2,67 [1,03; 4,31]</b>	bd dla ADA
	<b>Faza podtrzymania</b>									
	UST	IM-UNITI q8w	52	R	121	121	-1,7 (9,8)	-4,4 (11,1)	<b>2,70 [0,06; 5,34]</b>	n/a
		IM-UNITI q12w			120		-1,9 (12,7)		2,50 [-0,51; 5,51]	
ADA	Watanabe 2012 EOW	56	R	16	14	9,6 (8,37)	0,3 (14,15)	<b>9,30 [0,83; 17,77]</b>		

ADA – adalimumab; bd – brak danych; BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care); EW – co tydzień (ang. every week); EOW – co dwa tygodnie (ang. every other week); IBDQ - kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire); n/a – niemożliwe do oszacowania; NR - pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (ang. non-responder); OL - okres leczenia ogółem; q12w – schemat dawkowania UST co 12 tygodni; q8w – schemat dawkowania UST co 8 tygodni; R - pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne (ang. responder); SF-36 - niespecyficzny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Short Form Health Survey); UST – ustekinumab

**Tabela 21. Wyniki skuteczności UST w fazie indukcji terapii – jakość życia – odsetek pacjentów z poprawą istotną klinicznie**

Punkt końcowy	Badanie	OL [tyg.]	UST	BSC	UST vs BSC		
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	p*
≥16-punktowa zmiana w skali IBDQ	<b>Faza indukcji</b>						
	CERTIFI	6	72/131 (55%)	44/132 (33%)	<b>2,44 [1,48; 4,02]</b>	<b>NNT = 5 [3; 11]</b>	<0,001
	UNITI-1	8	136/248 (55%)	89/244 (36%)	<b>2,11 [1,47; 3,03]</b>	<b>NNT = 6 [4; 11]</b>	<0,001
	<b>Faza podtrzymania</b>						
	CERTIFI q8w	22 R	47/69 (68%)	31/69 (45%)	<b>2,62 [1,31; 5,24]</b>	<b>NNT = 5 [3; 15]</b>	0,005
	IM-UNITI q8w	52 R	76/112 (68%)	60/119 (50%)	<b>2,08 [1,22; 3,55]</b>	<b>NNT = 6 [4; 21]</b>	<0,05
	IM-UNITI q12w		73/119 (61%)		1,56 [0,93; 2,61]	0,11 [-0,02; 0,23]	bd
	IM-UNITI q8w	100 R	63/82 (77%)	bd	ND	ND	bd
IM-UNITI q12w	62/84 (74%)		ND		ND	bd	
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS)	<b>Faza indukcji</b>						
	UNITI-1	8	81/232 (35%)	67/223 (30%)	1,25 [0,84; 1,85]	0,05 [-0,04; 0,13]	NS
	<b>Faza podtrzymania</b>						
	IM-UNITI q8w	52 R	63/121 (52%)	42/121 (35%)	<b>2,04 [1,22; 3,43]</b>	<b>NNT = 6 [4; 20]</b>	<0,01
	IM-UNITI q12w		50/120 (42%)		1,34 [0,80; 2,26]	0,07 [-0,05; 0,19]	bd
	IM-UNITI q8w	100 R	52/75 (69%)	bd	ND	bd	ND
IM-UNITI q12w	45/76 (59%)		ND		bd	ND	
≥5-punktowa zmiana w skali SF-36, komponenta psychiczna (MCS)	<b>Faza indukcji</b>						
	UNITI-1	8	98/232 (42%)	67/223 (30%)	<b>1,70 [1,16; 2,51]</b>	<b>NNT = 9 [5; 30]</b>	<0,01
	<b>Faza podtrzymania</b>						
	IM-UNITI q8w	52 R	58/121 (48%)	35/121 (29%)	<b>2,26 [1,33; 3,85]</b>	<b>NNT = 6 [4; 15]</b>	<0,01
	IM-UNITI q12w		56/120 (47%)		<b>2,15 [1,26; 3,66]</b>	<b>NNT = 6 [4; 18]</b>	<0,01
	IM-UNITI q8w	100 R	47/75 (63%)	bd	ND	bd	ND
IM-UNITI q12w	50/76 (66%)		ND		bd	ND	

ADA – adalimumab; BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care); IBDQ - kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire); ND – nie dotyczy; NR - pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (ang. non-responder); OL - okres leczenia ogółem; q12w – schemat dawkowania UST co 12 tygodni; q8w – schemat dawkowania UST co 8 tygodni; R - pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne (ang. responder); SF-36 - niespecyficzny kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Short Form Health Survey); UST – ustekinumab

Wyniki porównania pośredniego UST vs ADA w fazie indukcji terapii nie wykazały istotnych statystycznie różnic w jakości życia pacjentów pod względem średniej zmiany punktacji w skali IBDQ i SF-36. Dla fazy podtrzymującej porównanie pośrednie nie było możliwe do przeprowadzenia.

W badaniach CERTIFI i UNTI-1 w fazie indukcji terapii dla porównania UST vs BSC w grupie UST zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą wg skali IBDQ, w badaniu UNTI-1 także z istotną klinicznie poprawą wg skali SF-36 - komponenta psychiczna (MCS) (dla komponenty psychicznej różnica nie osiągnęła istotności statystycznej).

W badaniach dotyczących fazy podtrzymania terapii dla porównania UST vs BSC w grupie UST w dwóch z pięciu porównań zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą wg skali IBDQ, w jednym z czterech porównań – wg skali SF-36 - komponenta fizyczna (PCS), w dwóch z czterech porównań - wg skali SF-36 - komponenta psychiczna (MCS). W większości pozostałych przypadków nie można było oszacować różnicy ze względu na brak danych odnośnie grupy BSC.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, za istotny klinicznie punkt końcowy należy uznać także punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego oraz pozostałych punktów końcowych przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego UST vs ADA w fazie indukcji terapii – odpowiedź na leczenie i remisja**

Badanie(a)	OL [tyg.]	UST vs BSC			Badanie(a)	OL [tyg.]	ADA vs BSC			UST vs ADA OR [95%CI]
		n/N (%)		OR [95%CI]			n/N (%)		OR [95%CI]	
<b>CDAI100: ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI*</b>										
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	6	136/380 (36%)	84/379 (22%)	<b>1,96</b> [1,42; 2,70]	<b>GAIN 160/80</b>	4	61/159 (38%)	41/166 (25%)	<b>1,90</b> [1,18; 3,05]	1,03 [0,58; 1,83]
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	8	151/380 (40%)	73/379 (19%)	<b>2,76</b> [1,99; 3,83]						1,45 [0,82; 2,59]
<b>CDAI70: ≥70 pkt. spadek wyniku w CDAI</b>										
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	6	171/380 (45%)	113/379 (30%)	<b>1,93</b> [1,43; 2,60]	<b>GAIN 160/80</b>	4	82/159 (52%)	56/166 (34%)	<b>2,09</b> [1,34; 3,27]	0,92 [0,54; 1,58]
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	8	192/380 (51%)	108/379 (28%)	<b>2,73</b> [1,54; 4,84]						1,31 [0,63; 2,70]
<b>Remisja choroby: CDAI &lt;150</b>										
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	6	62/380 (16%)	36/379 (9%)	<b>1,85</b> [1,20; 2,87]	<b>GAIN 160/80</b>	4	34/159 (21%)	12/166 (7%)	<b>3,49</b> [1,73; 7,02]	0,53 [0,23; 1,21]
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	8	76/380 (20%)	32/379 (8%)	<b>2,71</b> [1,74; 4,21]						0,78 [0,34; 1,78]

\* W badaniach dla UST: CDAI100 oznaczało ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI, a chorzy z CDAI 248 pkt. mieli odp. na leczenie w przypadku, gdy wynik CDAI <150 pkt. W badaniach dla ADA: CDAI100 oznaczało ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI.

ADA – adalimumab; BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care); CDAI - Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index); OL - okres leczenia ogółem; UST – ustekinumab

Wyniki porównania pośredniego UST vs ADA w fazie indukcji terapii nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI100, odpowiedź na leczenie CDAI70 ani w odsetku pacjentów z remisją choroby.

Dla porównań UST vs BSC i ADA vs BSC w zakresie tych punktów końcowych badania wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść aktywnych interwencji.

Tabela 23. Zestawienie wyników badań dotyczących UST i ADA dla fazy podtrzymania – odpowiedź na leczenie i remisja

Punkt końcowy		Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
						n/N (%)		OR [95%CI]
CDAI100	12–16 tyg.	UST	CERTIFI q8w	16	R	54/72 (75%)	44/73 (60%)	1,98 [0,97; 4,02]
			Watanabe 2012 EOW	12	R	14/21 (66%)	5/22 (22%)	<b>6,80 [1,77; 26,18]</b>
		ADA	EXTEND EOW	12	R + NR	38/64 (59%)	35/65 (54%)	1,25 [0,62; 2,52]
			GAIN/ADHERE EOW	12	R + NR	94/154 (61%)	77/156 (49%)	<b>1,61 [1,02; 2,52]</b>
CDAI100	48–56 tyg.	UST	IM-UNITI q8w	52	R	76/128 (59%)	58/131 (44%)	<b>1,84 [1,12; 3,01]</b>
			IM-UNITI q12w			75/129 (58%)		<b>1,75 [1,07; 2,86]</b>
		ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R	71/172 (41%)	28/170 (16%)	<b>3,57 [2,15; 5,92]</b>
			CHARM/ADHERE EW			75/157 (48%)		<b>4,64 [2,78; 7,74]</b>
			Watanabe 2012 EOW	56	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	<b>6,15 [1,12; 33,67]</b>
			CHARM/ADHERE EOW	56	R + NR	155/260 (60%)	145/261 (56%)	1,18 [0,83; 1,67]
			CHARM/ADHERE EW			162/257 (63%)		1,36 [0,96; 1,94]
			EXTEND EOW	52	R + NR	23/64 (36%)	9/65 (14%)	<b>3,49 [1,46; 8,33]</b>
	GAIN/ADHERE EOW	48	R + NR	74/154 (48%)	66/156 (42%)	1,26 [0,81; 1,97]		
	92–116 tyg.	UST	IM-UNITI q8w	100 <sup>b</sup>	R	66/82 (80%)	bd	ND
			IM-UNITI q12w			70/84 (83%)		
		ADA	CHARM/ADHERE EOW	92	R + NR	147/260 (57%)	146/261 (56%)	1,02 [0,72; 1,45]
			CHARM/ADHERE EW			165/257 (64%)		1,41 [0,99; 2,01]
			GAIN/ADHERE EOW	96	R + NR	56/154 (36%)	54/156 (35%)	1,08 [0,68; 1,72]
CHARM/ADHERE EOW			116	R + NR	151/260 (58%)	140/261 (54%)	1,20 [0,85; 1,69]	
CHARM/ADHERE EW					161/257 (63%)		<b>1,45 [1,02; 2,06]</b>	
Remisja choroby: CDAI <150			12–16 tyg.	UST	CERTIFI q8w	16	R	34/72 (47%)
	CHARM/ADHERE EOW	12			R	89/172 (52%)	46/170 (27%)	<b>2,89 [1,84; 4,54]</b>
	CHARM/ADHERE EW			77/157 (49%)		<b>2,59 [1,64; 4,11]</b>		
	ADA	Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>		12	R	10/21 (48%)	4/22 (18%)	<b>4,09 [1,03; 16,28]</b>
		EXTEND EOW		12	R + NR	30/64 (47%)	18/65 (28%)	<b>2,30 [1,11; 4,79]</b>
		GAIN/ADHERE EOW		12	R + NR	50/154 (33%)	50/156 (32%)	1,02 [0,63; 1,64]
	48–56 tyg.	UST	IM-UNITI q8w	52	R	68/128 (53%)	47/131 (36%)	<b>2,03 [1,23; 3,33]</b>
			IM-UNITI q12w			63/129 (49%)		<b>1,71 [1,04; 2,80]</b>
		ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R	62/172 (36%)	20/170 (12%)	<b>4,23 [2,41; 7,41]</b>
			CHARM/ADHERE EW			65/157 (41%)		<b>5,30 [3,01; 9,32]</b>
			Watanabe 2012 EOW	56	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	<b>6,15 [1,12; 33,67]</b>
			CHARM/ADHERE EOW	56	R + NR	120/260 (46%)	93/261 (36%)	<b>1,55 [1,09; 2,20]</b>
			CHARM/ADHERE EW			124/257 (48%)		<b>1,68 [1,18; 2,40]</b>
			EXTEND EOW	52	R + NR	21/64 (33%)	6/65 (9%)	<b>4,80 [1,79; 12,91]</b>
GAIN/ADHERE EOW	48	R + NR	49/154 (32%)	43/156 (28%)	1,23 [0,75; 2,00]			
92–116 tyg.	UST	IM-UNITI q8w	100 <sup>b</sup>	R	61/82 (74%)	bd	ND	
		IM-UNITI q12w			61/84 (73%)			
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	92	R + NR	108/260 (42%)	94/261 (36%)	1,26 [0,89; 1,80]	

Punkt końcowy	Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
					n/N (%)		OR [95%CI]
		CHARM/ADHERE EW			134/257 (52%)		<b>1,94 [1,36; 2,75]</b>
		GAIN/ADHERE	96 (94)	R + NR	44/154 (29%)	38/156 (24%)	1,24 [0,75; 2,06]
		CHARM/ADHERE EOW	116	R + NR	109/260 (42%)	98/261 (38%)	1,20 [0,84; 1,71]
		CHARM/ADHERE EW			128/257 (50%)		<b>1,65 [1,16; 2,34]</b>

W badaniach dotyczących ustekinumabu w fazie podtrzymania terapii odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI100 w grupie UST wynosił: 75% dla 16-tygodniowego okresu obserwacji, 58-59% dla 52-tygodniowego okresu obserwacji, 80-83% dla 100-tygodniowego okresu obserwacji. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby w grupie UST wynosił: 47% dla 16-tygodniowego okresu obserwacji, 49-53% dla 52-tygodniowego okresu obserwacji, 73-74% dla 100-tygodniowego okresu obserwacji.

W badaniach dotyczących adalimumabu w fazie podtrzymania terapii odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI100 w grupie ADA wynosił: 59-66% dla 12-tygodniowego okresu obserwacji, 36-63% dla 48-56-tygodniowego okresu obserwacji, 36-64% dla 92-116-tygodniowego okresu obserwacji. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby w grupie ADA wynosił: 33-52% dla 12-tygodniowego okresu obserwacji, 33-48% dla 48-56-tygodniowego okresu obserwacji, 29-50% dla 92-116-tygodniowego okresu obserwacji.

**Tabela 24. Zestawienie wyników badań dotyczących UST i ADA dla fazy podtrzymania – remisja choroby - analiza dla podgrupy pacjentów leczonych uprzednio  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$**

Punkt końcowy	Lek	Badanie(a)	Podgrupa	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
						n/N (%)		OR [95%CI]
<b>Faza podtrzymania</b>								
Remisja choroby (CDAI <150 pkt)	UST	IM-UNITI q8w	Pacjenci leczeni uprzednio $\geq 1$ anty-TNF $\alpha$	52	R	23/56 (41%)	16/61 (26%)	1,96 [0,90; 4,28]
		IM-UNITI q12w				22/57 (39%)		<b>1,77 [0,81; 3,86]</b>
	ADA	CHARM/ADHERE EOW		56	R	26/85 (31%)	8/81 (10%)	<b>4,02 [1,70; 9,54]</b>
		CHARM/ADHERE EW		56	R	24/71 (34%)	8/81 (10%)	<b>4,66 [1,93; 11,24]</b>

**Tabela 25. Zestawienie wyników badań dotyczących UST i ADA dla fazy podtrzymania – remisja choroby – w podziale na podgrupy ze względu na nasilenie choroby**

Punkt końcowy	Badanie	Podgrupa	UST	BSC	OR [95%CI]*
<b>Faza podtrzymania</b>					
Remisja choroby (CDAI <150 pkt) w 22. tyg. terapii	CERTIFI	Ogółem	30/72 (42%)	20/73 (27%)	<b>2,6 [1,1; 6,1]</b>
		CDAI $\leq 300$	16/26 (62%)	14/27 (52%)	1,5 [0,5; 4,4]
		CDAI >300	14/46 (30%)	6/46 (13%)	<b>2,9 [1,0; 8,4]</b>
<b>Wartość p dla interakcji</b>					<b>0,393</b>

W badaniu CERTIFI w fazie podtrzymania terapii analiza w podgrupach w podziale na pacjentów z wyjściowym CDAI  $\leq 300$  i CDAI >300, wykonana dla punktu końcowego remisja choroby, wykazała, że różnica na korzyść UST osiągnęła istotność statystyczną w podgrupie z wyjściowym CDAI >300, natomiast nie osiągnęła istotności statystycznej w podgrupie CDAI  $\leq 300$ .

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie fazy indukcji terapii w badaniach dotyczących ustekinumabu i w badaniu dotyczącym adalimumabu.

Zdarzenie niepożądane <sup>a</sup>	Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
				n/N (%)		OR [95%CI]
AE ogółem	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	244/380 (64%)	253/377 (67%)	0,88 [0,65; 1,19]
	ADA	GAIN 160/80	4	91/159 (57%)	121/166 (73%)	<b>0,50 [0,31; 0,79]</b>
SAE ogółem	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	27/380 (7%)	26/377 (7%)	1,03 [0,59; 1,81]
	ADA	GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	8/166 (5%)	0,25 [0,05; 1,20]
Zgony	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	0/380 (0%)	0/377 (0%)	ND
	ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND
Zaprzestanie terapii z powodu AE	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	8/380 (2%)	19/377 (5%)	<b>0,40 [0,17; 0,93]</b>
	ADA	GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	4/166 (2%)	0,52 [0,09; 2,86]
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	16/380 (4%)	11/377 (3%)	1,47 [0,67; 3,21]
	ADA	GAIN 160/80	4	17/159 (11%)	17/166 (10%)	1,05 [0,52; 2,14]
AE prowadzące do zgonu	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	0/380 (0%)	0/377 (0%)	ND
	ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND
Nowotwory złośliwe	UST	UNITI-1	8	0/249 (0%)	1/245 (1%)	0,33 [0,01; 8,06]
	ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND
Zakażenia	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	93/380 (24%)	90/377 (24%)	1,03 [0,74; 1,44]
	ADA	GAIN 160/80	4	26/159 (16%)	39/166 (24%)	0,64 [0,37; 1,11]
Ciężkie zakażenia	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	12/380 (3%)	4/377 (1%)	3,04 [0,97; 9,50]
	ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	4/166 (2%)	0,11 [0,01; 2,12]
Zakażenia oportunistyczne	UST	UNITI-1	8	1/249 (<1%)	0/245 (0%)	2,96 [0,12; 73,11]
	ADA	GAIN 160/80	4	0/159 (0%)	0/166 (0%)	ND
Zaostrzenie choroby Crohn'a	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	11/380 (3%)	37/377 (10%)	<b>0,27 [0,14; 0,55]</b>
	ADA	GAIN 160/80	4	2/159 (1%)	15/166 (9%)	<b>0,13 [0,03; 0,57]</b>
Ból brzucha	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	20/380 (5%)	22/377 (6%)	0,90 [0,48; 1,67]
	ADA	GAIN 160/80	4	9/159 (6%)	12/166 (7%)	0,77 [0,32; 1,88]
Ból stawów	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	21/380 (6%)	23/377 (6%)	0,90 [0,49; 1,65]
	ADA	GAIN 160/80	4	9/159 (6%)	3/166 (2%)	3,26 [0,87; 12,27]
Ból głowy	UST	CERTIFI, UNITI-1	8	33/380 (9%)	30/377 (8%)	1,10 [0,66; 1,84]
	ADA	GAIN 160/80	4	8/159 (5%)	12/166 (7%)	0,68 [0,27; 1,71]
Zmęczenie	UST	UNITI-1	8	9/249 (4%)	13/245 (5%)	0,67 [0,28; 1,60]
	ADA	GAIN 160/80	4	7/159 (4%)	9/166 (5%)	0,80 [0,29; 2,21]

<sup>a</sup> w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla następujących zdarzeń niepożądanych, uzasadniając to „brakiem możliwości porównania” UST i ADA ze względu na brak wyników dla jednej z tych interwencji (Rozdz. 4.1.3 AKL): gruźlica, ból w miejscu podania, zapalenie nosogardzieli, gorączka.

W przypadku badań RCT dotyczących ustekinumabu (analiza zbiorcza wyników badań CERTIFI, UNITI-1) w fazie indukcji terapii odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w 8-tygodniowym okresie obserwacji wyniósł 64% i był porównywalny do grupy BSC (67%). W badaniu RCT dotyczącym adalimumabu odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w 4-tygodniowym okresie obserwacji wyniósł 57% i był niższy niż w grupie BSC (73%). W badaniach dotyczących ustekinumabu ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 7% pacjentów przyjmujących UST, podobnie w grupie BSC. W badaniu dotyczącym adalimumabu – u 1% pacjentów z grupy ADA (w grupie BSC 5%).

W grupie UST najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia: UST vs BSC: 24% vs 24% (ADA vs BSC: 16% vs 24%), a także ból głowy: UST vs BSC: 9% vs 8% (ADA vs BSC: 5% vs 7%).

W żadnym z badań nie odnotowano zgonów w fazie indukcji terapii (okres obserwacji UST – 8 tygodni, ADA – 4 tygodnie).

**Tabela 27. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie fazy podtrzymania terapii w badaniach dotyczących ustekinumabu i w badaniu dotyczącym adalimumabu.**

Zdarzenie niepożądane <sup>a</sup>	Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC		
				n/N (%)		OR [95%CI]
AE ogółem	UST	IM-UNITI q8w	52	107/131 (82%)	111/133 (83%)	0,88 [0,47; 1,67]
		IM-UNITI q12w		106/132 (80%)		0,81 [0,43; 1,51]
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	231/260 (89%)	221/261 (85%)	1,44 [0,86; 2,41]
		CHARM/ADHERE EW		220/257 (86%)		1,08 [0,66; 1,75]
		EXTEND EOW	52	61/64 (95%)	55/65 (85%)	3,70 [0,97; 14,13]
		Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>	56	20/25 (80%)	21/25 (84%)	0,76 [0,18; 3,25]
SAE ogółem	UST	IM-UNITI q8w	52	13/131 (10%)	20/133 (15%)	0,62 [0,30; 1,31]
		IM-UNITI q12w		16/132 (12%)		0,78 [0,38; 1,58]
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	24/260 (9%)	40/261 (15%)	<b>0,56 [0,33; 0,96]</b>
		CHARM/ADHERE EW		21/257 (8%)		<b>0,49 [0,28; 0,86]</b>
		EXTEND EOW	52	4/64 (6%)	5/65 (8%)	0,80 [0,20; 3,13]
		Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>	56	2/25 (8%)	6/25 (24%)	0,28 [0,05; 1,53]
Zgony	UST	IM-UNITI q8w	52	0/131 (0%)	0/133 (0%)	ND
		IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		ND
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND
		CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%)		ND
		EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
		Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND
Zaprzestanie terapii z powodu AE	UST	IM-UNITI q8w	52	4/131 (3%)	8/133 (6%)	0,49 [0,14; 1,68]
		IM-UNITI q12w		10/132 (8%)		1,28 [0,49; 3,35]
	ADA	EXTEND EOW	56	7/64 (11%)	5/65 (8%)	1,47 [0,44; 4,91]
		Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>	56	1/25 (4%)	6/25 (24%)	0,13 [0,01; 1,19]
AE związane z infuzją leku/AE w miejscu podania leku	UST	IM-UNITI q8w	52	9/131 (7%)	1/133 (1%)	<b>9,74 [1,22; 77,99]</b>
		IM-UNITI q12w		3/132 (2%)		3,07 [0,32; 29,90]
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	11/260 (4%)	1/261 (<1%)	<b>11,49 [1,47; 89,62]</b>
		CHARM/ADHERE EW		15/257 (6%)		<b>16,12 [2,11; 122,93]</b>
AE prowadzące do zgonu	UST	IM-UNITI q8w	52	0/131 (0%)	0/133 (0%)	ND
		IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		ND
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND
		CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%)		ND
		EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
		Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND
Nowotwory złośliwe	UST	IM-UNITI q8w	52	1/131 (1%)	1/133 (1%)	1,02 [0,06; 16,41]
		IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		0,33 [0,01; 8,26]
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%)	1/261 (<1%)	0,33 [0,01; 8,22]
		CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%)		0,34 [0,01; 8,32]
		EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND
		Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND
Zakażenia	UST	IM-UNITI q8w	52	63/131 (48%)	66/133 (50%)	0,94 [0,58; 1,52]
		IM-UNITI q12w		61/132 (46%)		0,87 [0,54; 1,41]
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	120/260 (46%)	96/261 (37%)	<b>1,47 [1,04; 2,09]</b>
		CHARM/ADHERE EW		114/257 (44%)		1,37 [0,96; 1,95]
		EXTEND EOW	52	35/64 (55%)	22/65 (34%)	<b>2,36 [1,16; 4,81]</b>
		Watanabe 2012 EOW <sup>a</sup>	56	15/25 (60%)	9/25 (36%)	2,67 [0,85; 8,37]



Zdarzenie niepożądane <sup>a</sup>	Lek	Badanie(a)	OL [tyg.]	UST/ADA vs BSC			
				n/N (%)		OR [95%CI]	
Ciężkie zakażenia	UST	IM-UNITI q8w	52	3/131 (2%)	3/133 (2%)	1,02 [0,20; 5,13]	
		IM-UNITI q12w		7/132 (5%)		2,43 [0,61; 9,59]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	7/260 (3%)	9/261 (3%)	0,77 [0,28; 2,11]	
		CHARM/ADHERE EW		7/257 (3%)		0,78 [0,29; 2,14]	
		EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	
		Watanabe 2012 EOW	56	1/25 (4%)	2/25 (8%)	0,48 [0,04; 5,65]	
Gruźlica (tuberculosis)	UST	IM-UNITI q8w	52	0/131 (0%)	1/133 (1%)	0,34 [0,01; 8,32]	
		IM-UNITI q12w		0/132 (0%)		0,33 [0,01; 8,26]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	0/260 (0%)	0/261 (0%)	ND	
		CHARM/ADHERE EW		0/257 (0%)		ND	
		EXTEND EOW	52	0/64 (0%)	0/65 (0%)	ND	
		Watanabe 2012 EOW	56	0/25 (0%)	0/25 (0%)	ND	
Zaostrzenie choroby Crohn'a	UST	IM-UNITI q8w	52	16/131 (12%)	19/133 (14%)	0,83 [0,41; 1,70]	
		IM-UNITI q12w		16/132 (12%)		0,83 [0,41; 1,69]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	51/260 (20%)	84/261 (32%)	<b>0,51 [0,34; 0,77]</b>	
		CHARM/ADHERE EW		48/257 (19%)		<b>0,48 [0,32; 0,73]</b>	
		EXTEND EOW	52	17/64 (27%)	23/65 (35%)	0,66 [0,31; 1,40]	
Ból brzucha	UST	IM-UNITI q8w	52	11/131 (8%)	16/133 (12%)	0,67 [0,30; 1,50]	
		IM-UNITI q12w		13/132 (10%)		0,80 [0,37; 1,73]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	20/260 (8%)	17/261 (7%)	1,20 [0,61; 2,34]	
		CHARM/ADHERE EW		19/257 (7%)		1,15 [0,58; 2,26]	
		EXTEND EOW	52	8/64 (13%)	6/65 (9%)	1,40 [0,46; 4,30]	
Ból stawów	UST	IM-UNITI q8w	52	18/131 (14%)	19/133 (14%)	0,96 [0,48; 1,92]	
		IM-UNITI q12w		22/132 (17%)		1,20 [0,62; 2,34]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	27/260 (10%)	23/261 (9%)	1,20 [0,67; 2,15]	
		CHARM/ADHERE EW		34/257 (13%)		1,58 [0,90; 2,76]	
		EXTEND EOW	52	7/64 (11%)	4/65 (6%)	1,87 [0,52; 6,74]	
Ból głowy	UST	IM-UNITI q8w	52	16/131 (12%)	15/133 (11%)	1,09 [0,52; 2,32]	
		IM-UNITI q12w		15/132 (11%)		1,01 [0,47; 2,16]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	25/260 (10%)	15/261 (6%)	1,74 [0,90; 3,39]	
		CHARM/ADHERE EW		30/257 (12%)		<b>2,17 [1,14; 4,13]</b>	
		EXTEND EOW	52	9/64 (14%)	6/65 (9%)	1,61 [0,54; 4,82]	
Nudności	UST	IM-UNITI q8w	52	4/131 (3%)	9/133 (7%)	0,43 [0,13; 1,45]	
		IM-UNITI q12w		10/132 (8%)		1,13 [0,44; 2,88]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	19/260 (7%)	16/261 (6%)	1,21 [0,61; 2,40]	
		CHARM/ADHERE EW		22/257 (9%)		1,43 [0,73; 2,80]	
		EXTEND EOW	52	5/64 (8%)	3/65 (5%)	1,75 [0,40; 7,66]	
Zmęczenie	UST	IM-UNITI q8w	52	6/131 (5%)	6/133 (5%)	1,02 [0,32; 3,24]	
		IM-UNITI q12w		8/132 (6%)		1,37 [0,46; 4,05]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	11/260 (4%)	6/261 (2%)	1,88 [0,68; 5,15]	
		CHARM/ADHERE EW		20/257 (8%)		<b>3,59 [1,42; 9,08]</b>	
		EXTEND EOW	52	7/64 (11%)	2/65 (3%)	3,87 [0,77; 19,39]	
Zapalenie nosogardzieli	UST	IM-UNITI q8w	52	14/131 (11%)	10/133 (8%)	1,47 [0,63; 3,44]	
		IM-UNITI q12w		17/132 (13%)		1,82 [0,80; 4,13]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	29/260 (11%)	18/261 (7%)	1,69 [0,92; 3,14]	
		CHARM/ADHERE EW		31/257 (12%)		<b>1,85 [1,01; 3,40]</b>	
		EXTEND EOW	52	9/64 (14%)	8/65 (12%)	1,17 [0,42; 3,24]	
Gorączka	UST	IM-UNITI q8w	52	8/131 (6%)	10/133 (8%)	0,80 [0,31; 2,10]	
		IM-UNITI q12w		11/132 (8%)		1,12 [0,46; 2,73]	
	ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	14/260 (5%)	14/261 (5%)	1,00 [0,47; 2,15]	
		CHARM/ADHERE EW		17/257 (7%)		1,25 [0,60; 2,59]	

<sup>a</sup> w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla następujących zdarzeń niepożądanych, uzasadniając to „brakiem możliwości porównania” UST i ADA ze względu na brak wyników dla jednej z tych interwencji (Rozdz. 4.2.3 AKL): zakażenia oportunistyczne, ból w miejscu podania, biegunka

W przypadku badań RCT dotyczących ustekinumabu w fazie podtrzymania terapii odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w 52-tygodniowym okresie obserwacji wyniósł 80-82% i był zbliżony do grupy BSC (83%). W badaniach RCT dotyczących adalimumabu odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w 52-56-tygodniowym okresie obserwacji wyniósł 80-95% i był porównywalny do grupy BSC (85%). W badaniach dotyczących ustekinumabu ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 10-12% pacjentów przyjmujących UST (w grupie BSC u 15%). W badaniu dotyczącym adalimumabu – u 6-9% pacjentów z grupy ADA (w grupie BSC 8-24%, w dwóch z czterech porównań różnica osiągnęła istotność statystyczną na korzyść ADA).

W grupie UST najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia występujące u blisko połowy pacjentów, jednakże podobny odsetek zakażeń miał miejsce w grupie BSC (UST vs BSC: 46-48% vs 50%). W badaniach dotyczących ADA zakażenia występowały u 44% do 60% pacjentów, podczas gdy w grupie BSC u 34-37% (w dwóch z czterech porównań różnica osiągnęła istotność statystyczną na niekorzyść ADA).

Ból głowy występował w grupie UST u zbliżonego odsetka pacjentów jak w grupie BSC: UST vs BSC: 11-12% vs 11% (ADA vs BSC: 10-14% vs 6-9%, w jednym z trzech porównań różnica osiągnęła istotność statystyczną na niekorzyść ADA).

W żadnym z badań nie odnotowano zgonów w 52-56-tygodniowym okresie obserwacji.

**Tabela 28. Bezpieczeństwo długoterminowej terapii w badaniu dotyczącym ustekinumabu i w badaniach dotyczących adalimumabu.**

Zdarzenie niepożądane	UST <sup>a</sup>			BSC			ADA		
	Badanie	OL [tyg.]	Zdarzenie/100 pacjento-lat	Badanie	OL [tyg.]	Zdarzenie/100 pacjento-lat	Badanie	OL [tyg.]	Zdarzenie/100 pacjento-lat
AE ogółem	IM-UNITI	52.–104	82,9	IM-UNITI	52.–104	91	CHARM/ADHERE	116	713,0
SAE ogółem	IM-UNITI	52.–104	14,16	IM-UNITI	52.–104	18,2	CHARM/ADHERE	116	33,3
Ciężkie zakażenia	IM-UNITI	52.–104	3,73	IM-UNITI	52.–104	4,33	CHARM/ADHERE	116	6,4

<sup>a</sup> wyniki łączne dla wszystkich pacjentów przyjmujących UST (zarówno grupy q12w i q8w) pochodzące z abstraktu konferencyjnego Sandborn 2017a

Wyniki badania IM-UNITI dla przedstawione w publikacji Sandborn 2018 wskazują na porównywalną częstość występowania w grupie UST i grupie BSC zdarzeń niepożądanych ogółem, SAE ogółem oraz ciężkich zakażeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w okresie obserwacji wynoszącym do 104 tygodni.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

**Tabela 29. Skuteczność trzyletniej terapii ustekinumabu w badaniu IM-UNITI w oparciu o doniesienie konferencyjne Sandborn UEGW 2018**

Punkt końcowy	OL (tyg.)	Publikacja	populacja	% pacjentów	
				UST	BSC
Remisja choroby (CDAI <150 pkt)	156	Sandborn UEGW 2018 abstrakt	całkowita	60,3	bd
			q12w	61,9	bd
			q8w	69,5	bd
			brak wcześniejszego TNF alfa	67,6	bd
			wcześniejsze niepowodzenie, oporność lub nietolerancja TNF alfa	48,4	bd
Odpowiedź kliniczna	156	Sandborn UEGW 2018 abstrakt	całkowita	68,8.	bd

Tabela 30. Długoterminowe bezpieczeństwo ustekinumabu w badaniu IM-UNITI

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Publikacja	OL [tyg.]	UST <sup>a</sup>		BSC	
				n/N	Zdarzenie/100 pacjento-lat (95%CI)	n/N	Zdarzenie/100 pacjento-lat (95%CI)
AE ogółem	IM-UNITI	Sandborn 2018	8.–104.	bd	447,76 (434,87; 460,94)	bd	484,39 (457,18; 512,80)
		Sandborn 2018	52.–104	bd	401,27	bd	371,84
		Sandborn UEGW 2018 abstrakt	52.-156.	bd	[w grupie UST „nie wyższe” niż w grupie BSC; brak nowych zdarzeń niepożądanych]	bd	
SAE ogółem	IM-UNITI	Sandborn 2018	8.–104.	bd	18,82 (16,26; 21,68)	bd	19,24 (14,14; 25,59)
		Sandborn 2018	52.–104	bd	24,27	bd	19,56
		Sandborn UEGW 2018 abstrakt	52.-156.	bd	bd	bd	bd
Ciężkie zakażenia	IM-UNITI	Sandborn 2018	8.–104.	bd	4,02 (2,88; 5,45)	bd	4,09 (1,96;7,53)
		Sandborn 2018	52.–104	bd	5,20	bd	3,73
		Sandborn UEGW 2018 abstrakt	52.-156.	bd	bd	bd	bd
Zgony		Sandborn 2018	8.–104.	bd	bd	bd	bd
		Sandborn 2018	52.–104	3/567	bd	0/151	bd
		Sandborn UEGW 2018 abstrakt	104-156	3 <sup>b</sup>	bd	bd	bd

<sup>a</sup> wyniki łączne dla wszystkich pacjentów przyjmujących UST (zarówno grupy q12w i q8w) pochodzące z publikacji Sandborn 2018 przedstawiającej wyniki dla drugiego roku terapii podtrzymującej – średni okres obserwacji pacjentów przyjmujących UST wyniósł 93,5 tygodnia (w AKL wnioskodawcy przytoczono wyniki z abstraktu konferencyjnego Sandborn 2017a – Tabela 26 AWA)

<sup>b</sup> \* powody zgonów: ostry zawał serca, niewydolność nerek, sepsa

Wyniki badania IM-UNITI przedstawione w publikacji Sandborn 2018 wskazują na porównywalną częstość występowania w grupie UST i grupie BSC zdarzeń niepożądanych ogółem, SAE ogółem oraz ciężkich zakażeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w okresie obserwacji wynoszącym do 104 tygodni.

W badaniu IM-UNITI dla okresu obserwacji wynoszącego do 156 tygodni, w grupie przyjmującej UST odnotowano łącznie 3 zgony, w grupie BSC nie odnotowano zgonów.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL Stelara

ChPL leku Stelara jako przeciwwskazania do stosowania terapii podaje nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także istotną klinicznie, aktywną postać zakażenia (np. czynną gruźlicę).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w ChPL obejmują m.in. następujące zalecenia:

- ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. Pacjenci, którzy otrzymują produkt STELARA, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia;
- należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu Stelara u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych, ponieważ leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych;
- nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (t.j. *Bacillus Calmette-Guérin*) równocześnie z produktem Stelara.

ChPL podaje, że w trakcie leczenia produktem Stelara mogą wystąpić: reakcje alergiczne, zakażenia, złuszczenie skóry, biegunka, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, ból głowy, świąd, ból pleców, mięśni lub stawów, ból gardła, zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia., zakażenia zęba, drożdżakowe zakażenie pochwy, depresja, uczucie zatkania lub niedrożność nosa, krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub, porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające, zmiana obrazu łuszczyca z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze, na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczyca krostkowa), złuszczenie skóry, trądzik oraz zaczerwienienia i złuszczenie skóry.

#### Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 14 września 2018 r. analitycy Agencji odnaleźli dane na temat 24 975 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ustekinumabem (Stelara). Większość zdarzeń dotyczyła: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz infekcji i porażań, a także urazów, zatruc i powikłań proceduralnych.

#### Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również przeszukania bazy zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR 14 września 2018 r. Odnaleziono informację o 7453 przypadkach zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Najwięcej zgłaszanych zdarzeń należało do następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1634), infekcje oraz zarażenia pasożytnicze (1556) oraz zaburzenia w obrębie skóry i naskórka (1377). Odnotowano 198 przypadków zaburzeń układu immunologicznego.

#### Prescrire 2014

Zgodnie z francuskimi danymi z systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Pharmacovigilance) za lata 2009-2013 (do czerwca), w których przeanalizowano 91 raportów i 100 ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem, w okresie tym odnotowano 15 przypadków raka, w tym 6 przypadków raka skóry (3 przypadki raka podstawnokomórkowego i 3 przypadki czerniaka). Odnotowano dwa przypadki chłoniaka Hodgkina, które wystąpiły 7 i 8 miesięcy po ekspozycji na ustekinumab.

Wśród innych ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano 10 infekcji (7 bakteryjnych, 3 wirusowe), zaburzenia sercowo-naczyniowe (9 przypadków). Rzadziej raportowano zaburzenia metaboliczne, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, pokarmowe, oddechowe i psychiczne. Trzy zgony zostały uznane za związane z leczeniem. Uzyskane dane są zgodne z wynikami wcześniejszych badań klinicznych.

### **4.3. Komentarz Agencji**

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem, a także niemożność wykonania porównania pośredniego dla fazy podtrzymania terapii.

Wyniki porównania pośredniego UST vs ADA przeprowadzone dla fazy indukcji terapii nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w odsetku pacjentów z remisją choroby ani też w średniej zmianie jakości życia wg skali IBDQ i skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS). Zarówno w badaniach dotyczących UST jak i w badaniu dotyczącym ADA w grupie przyjmującej lek odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i w odsetek pacjentów z remisją choroby był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie BSC. Ponadto w badaniach dotyczących UST w fazie indukcji, odsetki te zwiększały się wraz z dłuższym czasem obserwacji. Odpowiedź na leczenie definiowaną jako spadek wyniku w CDAI  $\geq 100$  pkt po 6 tyg. zaobserwowano u 36% pacjentów, po 8 tygodniach – u 40% pacjentów, remisję choroby odpowiednio u 16% i u 20% pacjentów. Także wynik dotyczący średniej zmiany jakości życia wg skali IBDQ w przypadku obu leków dla porównania z BSC wykazał statystycznie istotną różnicę na korzyść aktywnych interwencji. W badaniach dotyczących UST zaobserwowano także statystycznie istotne wyższe odsetki pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia wg skali IBDQ względem BSC (55% vs 32-36%), w badaniu dotyczącym ADA brak danych o odsetkach pacjentów.

Wyniki badania IM-UNITI potwierdzają, że u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ustekinumabem w 8-tygodniowej fazie indukcji, remisja choroby jest utrzymana w fazie podtrzymania zarówno w 2-letnim okresie leczenia (Sandborn 2018), jak i okresie 3-letnim (doniesienie konferencyjne Sandborn UEGW 2018). Trudno jednak stwierdzić, w jakim stopniu wyniki będą przekładalne na populację leczoną w ramach proponowanego programu lekowego. W programie okres indukcji jest dwukrotnie wydłużony względem tego, który był w badaniach, ponadto wyniki przedstawione w publikacji Sandborn 2018 wskazują, że pacjenci leczeni wcześniej anty-TNF alfa, a więc pacjenci z grupy docelowej dla proponowanego programu lekowego, mieli mniejsze

prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji wolnej od sterydów (44,1%) niż pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNF alfa (59,6%) (Gearry 2018).

Profil bezpieczeństwa UST i ADA wydaje się być zbliżony pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, że w badaniach dotyczących UST w fazie indukcji odsetek ten był zbliżony do odsetka w grupie BSC (64% vs 67%), natomiast w badaniu dotyczącym ADA był niższy, a różnica osiągnęła istotność statystyczną (57% vs 73%). W fazie indukcji także wartości numeryczne dotyczące odsetka pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w grupie UST były podobne jak w grupie BSC (7% vs 7%), natomiast w grupie ADA niższe (1% vs 5%), jednakże w tym przypadku różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W fazie podtrzymania dla 52-56-tygodniowego okresu obserwacji różnice między badaniem dotyczącym UST a badaniami dotyczącymi ADA w odsetku zdarzeń niepożądanych ogółem nie są już widoczne. Zarówno w badaniach dotyczących UST jak i w badaniach dotyczących ADA odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane jest wyższy niż w fazie indukcji i wynosi 80-90%.

Jednakże różnica w odsetku ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerowana przez wyniki dla fazy indukcji, w fazie podtrzymania też jest widoczna: odsetek pacjentów w grupie UST jest jedynie nieznacznie niższy niż w grupie BSC (10-12% vs 15%), podczas gdy w grupie ADA w dwóch z czterech porównań ten odsetek jest dwukrotnie niższy niż w grupie BSC, a różnica osiągnęła istotność statystyczną.

Wydaje się, że odmienny mechanizm działania UST i ADA może się przekładać się na istnienie pewnych różnic w profilu bezpieczeństwa tych leków, jednakże w analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do tego.

Pewnym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest też niemożność porównania ustekinumabu z drugim z leków anty-TNF $\alpha$ , tj. infliksymabem, ze względu na brak dowodów naukowych dotyczących jego skuteczności po niepowodzeniu innego TNF $\alpha$ . Z tego powodu, a także w oparciu o opinię eksperta klinicznego (szczegółowy Rozdz. 3.6 AWA), nie był on w AKL wnioskodawcy rozpatrywany jako komparator. Niemniej jednak europejskie wytyczne ECCO-EFCCA 2017 sugerują, że wszystkie obecnie dostępne terapie anty-TNF wydają się mieć podobną skuteczność w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i podobne profile zdarzeń niepożądanych. Zatem wykonane w AKL wnioskodawcy porównanie z ADA może być reprezentatywne także dla porównania z INF, choć należy pamiętać o jego ograniczeniach, wyszczególnionych wyżej.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Stelara (UST) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii  $\geq 1$  preparatem z grupy inhibitorów TNF $\alpha$ .

##### Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania UST z BSC
- analiza kosztów-konsekwencji (CCA) dla porównania UST z ADA
- analiza kosztów użyteczności (CUA) dla porównania UST  $\rightarrow$  ADA  $\rightarrow$  BSC vs ADA  $\rightarrow$  BSC<sup>5</sup>
- analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania UST vs ADA i UST vs INF<sup>5</sup>

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z:

- najlepszą terapią wspomagającą (BSC)
- adalimumabem (ADA)
- infliksymabem (INF)<sup>5</sup>

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywni horyzont czasowy w analizach CUA i CCA oraz horyzont roczny w analizie CMA.

##### Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel.

Model dostarczony przez wnioskodawcę wykorzystany w ramach CUA i CCA składa się z:

- drzewa decyzyjnego modelującego fazę leczenia indukcyjnego;
- kohortowego modelu Markowa dla leczenia podtrzymującego w ramieniu UST i dalszej części horyzontu czasowego.

W AE założono, że pacjenci stosujący UST lub ADA otrzymują jednocześnie BSC.

Jako miarę efektywności klinicznej przyjęto odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako spadek wskaźnika CDAI o  $\geq 100$  pkt. (CDAI100). W ramach analizy wrażliwości w fazie indukcji testowano odpowiedź CDAI  $\geq 70$  pkt. – CDAI70.

W modelu założono, że w fazie indukcji pacjenci otrzymują terapię biologiczną albo BSC przez określoną liczbę tygodni. Pacjenci po pierwszej dawce leczenia indukcyjnego otrzymują dodatkową dawkę leku w ramach fazy

<sup>5</sup> Analizy nie przedstawiono w AWA w związku z ograniczeniami opisanymi w rozdz. 5.3.1.

indukcji. Faza indukcji modelowana jest dwustopniowo (po 8 i 16 tyg. dla UST i po 4 i 12 tyg. dla ADA). W modelu uwzględniono odsetki odpowiedzi lub remisji po 8 tyg. dla UST i 4 tyg. dla ADA, a następnie u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie oszacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na dodatkowe dawki leczenia biologicznego po 16 tyg. leczenia w przypadku UST i 12 tyg. leczenia ADA. Po zakończeniu leczenia indukującego pacjenci z remisją choroby lub odpowiedzią przechodzą na terapię podtrzymującą maksymalnie przez 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego.

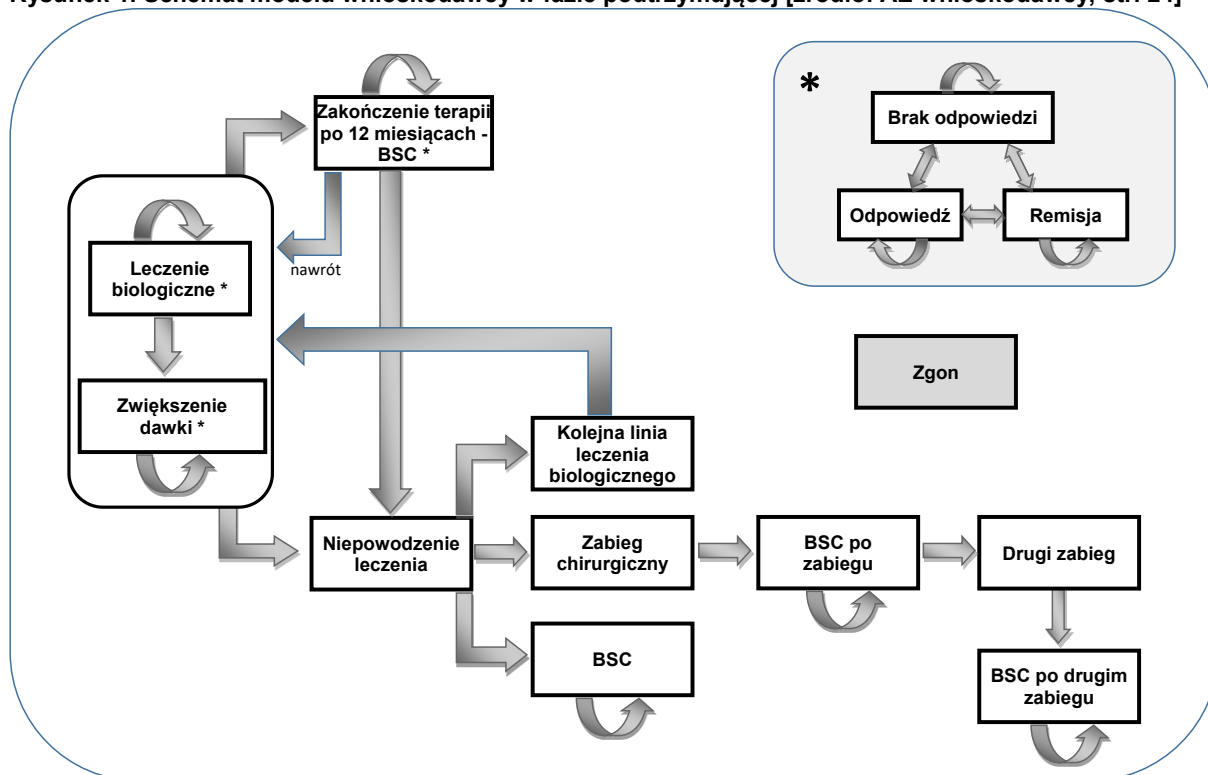
Faza podtrzymująca składa się z czterotygodniowych cykli. Struktura modelu składa się z trzech głównych stanów zdrowia:

- remisji (CDAI <150),
- odpowiedzi na leczenie (redukcja CDAI o >100 punktów w porównaniu z wartością wyjściową),
- braku odpowiedzi.

Ponadto uwzględniono możliwość zwiększenia dawki leku biologicznego, ponownego włączenia do programu w przypadku nawrotu po zakończeniu terapii, zmiany leczenia, kolejnej linii leczenia biologicznego, zabiegu chirurgicznego i zmiany leczenia na BSC.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu w fazie podtrzymującej przedstawia schemat poniżej.

**Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy w fazie podtrzymującej [źródło: AE wnioskodawcy, str. 24]**



Symbolem \* oznaczono stany, w których modelowane są przejścia pomiędzy odpowiedzią, remisją i brakiem odpowiedzi.

U pacjentów leczonych biologicznie, u których nie stwierdzono odpowiedzi na dotychczasowe leczenie podczas wizyty związanej z monitorowaniem odpowiedzi na leczenie wprowadzono możliwość zwiększenia dawki leku. Zgodnie z zapisami programu lekowego (proponowanego i obecnego) monitorowanie odpowiedzi w fazie podtrzymania następuje:

- przy każdym podaniu leku UST,
- co najmniej co 3 miesiące w przypadku ADA.

Niepowodzenie leczenia uwzględniono w modelu w przypadku:

- braku odpowiedzi na terapię indukcyjną (16 tyg. dla UST, 12 tyg. dla ADA i 8 tyg. dla BSC);
- utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne w momencie monitorowania odpowiedzi w fazie podtrzymującej leczenia po nieskuteczności zastosowania zwiększonej dawki leku: 90 mg UST co 8 tyg. przez co najmniej 16 tyg. lub 40 mg ADA co tydzień przez 3 miesiące;

- utraty odpowiedzi na terapię BSC w dowolnym momencie fazy podtrzymania.

W przypadku niepowodzenia terapii pacjenci mają możliwość: przejścia na kolejną linię leczenia biologicznego, poddania zabiegowi chirurgicznemu lub przejścia na terapię BSC.

Po niepowodzeniu leczenia określony odsetek chorych poddawany jest zabiegowi chirurgicznemu. Przyjęto upraszczająco, że zabieg chirurgiczny nastąpić może jedynie po wyczerpaniu wszystkich opcji leczenia biologicznego. W przypadku ponownego braku skuteczności BSC po zabiegu określony odsetek chorych może zostać poddany drugiemu zabiegowi chirurgicznemu.

Zgon pacjenta może nastąpić w każdym z analizowanych stanów.

Dokładny opis modelu znajduje się w rozdz. 2.2 AE wnioskodawcy na str. 23.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkowa charakterystyka chorych w modelu została ustalona na podstawie badania IM-UNITI. Wiek pacjentów na początku modelu wynosił 36 lat.

#### Skuteczność kliniczna

**Faza indukcji** uwzględniona w badaniach klinicznych dla UST i ADA trwała odpowiednio 8 i 4 tyg. W wariancie CUA, w fazie indukcji przyjęto wprost odsetki pacjentów z odpowiedzią po 8 tyg. stosowania BSC oraz iloraz szans (OR) dla UST z wyników AKL. Dla ADA w ramach CUA przyjęto wskaźnik OR względem BSC dla odpowiedzi i remisji po 4 tygodniach na podstawie badania GAIN. Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego faza indukcji dla ADA trwa 12 tyg., a zgodnie z proponowanymi zmianami faza indukcji dla UST ma trwać 16 tyg., dlatego w modelu uwzględniono wyniki po tym okresie. W tym celu w ramach CUA odsetki pacjentów z odpowiedzią i remisją na zakończenie fazy indukcji u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię po 4 tyg. dla ADA lub 8 tyg. dla UST przyjęto odpowiednio na podstawie niepublikowanych danych z badania IM-UNITI i danych z badania CHARM (przyjęto dane po 12 tyg. dla ADA i po 16 tyg. dla UST). Z powodu braku odpowiednich danych nie określono odsetków CDAI70.

Skuteczność leczenia w **fazie podtrzymującej** oszacowano na podstawie danych z następujących badań klinicznych:

- dla terapii UST i BSC – z badania IM-UNITI (w oparciu o dane indywidualne uzyskane w ramach wizyt monitorujących obliczono prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zdrowia),
- dla terapii ADA – z badania CHARM (wykorzystując odpowiednie macierze przejść w 4-tygodniowych cyklach, oszacowane tak, aby przy zastosowaniu ich na początku leczenia podtrzymującego, prowadziły do rozkładu pacjentów między stanami zdrowia obserwowanego na końcu leczenia podtrzymującego w badaniu).

W fazie podtrzymującej uwzględniono również **intensyfikację dawkowania** leków biologicznych:

- w przypadku UST z dawkowania co 12 tygodni (Q12W) na dawkowanie co 8 tygodni (Q8W),
- w przypadku ADA z dawkowania co 2 tygodnie (Q2W) na dawkowanie co tydzień (Q1W).

Założono, że zwiększenie dawkowania leku następuje u wszystkich pacjentów w przypadku stwierdzenia utraty odpowiedzi w ramach wizyty monitorującej, przy czym w przypadku UST rozważenie przerwania leczenia następuje po 16 tyg., a w przypadku ADA podczas kolejnej wizyty monitorującej, czyli zgodnie z założeniem wnioskodawcy po 3 mies. zgodnie z proponowanym i aktualnym programem B.32 monitorowanie leczenia podtrzymującego w przypadku UST powinno odbywać się przed podaniem każdej dawki leku, a w przypadku ADA powinno odbywać się co najmniej raz na 3 miesiące.

W modelu uwzględniono również możliwość **ponownego włączenia do programu lekowego** w przypadku nawrotu choroby. W tym celu wykorzystano dane z badania Chapparo 2012, w którym raportowano długoterminową odpowiedź na leczenie ADA u pacjentów z chLC. Pacjenci leczeni dłużej niż rok uzyskali roczną utratę odpowiedzi na poziomie 12,7%, natomiast pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź w pierwszym roku uzyskali roczną utratę odpowiedzi na poziomie 14%. Wykorzystując te oszacowania dostosowano macierze przejść dla fazy podtrzymującej oparte na wynikach badań IM-UNITI i CHARM tak, żeby zredukować odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi w przypadku terapii przekraczającej rok (a więc po nawrocie), zgodnie z danymi z badania Chapparo 2012. Szczegóły dotyczące przeprowadzonych obliczeń znajdują się w rozdz. A.2 AE wnioskodawcy. W macierzach przejść dla UST i ADA zastosowano te same współczynniki dopasowania



zakładając taki sam efekt przy terapii dłuższej niż rok. Z powodu braku odpowiednich danych przyjęto również założenie o jednakowej efektywności terapii biologicznej niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów.

W AE przyjęto ponadto, że określony odsetek pacjentów może zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu. W analizie podstawowej przyjęto odsetek zabiegów na poziomie 30% na podstawie publikacji Nugent 2010 i testowano go w ramach analizy wrażliwości. Założono, że zabieg przeprowadzony jest natychmiast po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia. Na podstawie odnalezionych publikacji określono również medianę pacjentów tracących odpowiedź po zabiegu równą 24 mies.

W ramach analizy CCA wykorzystano model CUA wnioskodawcy, przy czym uśredniono wyniki dotyczące skuteczności terapii UST i ADA po zakończeniu fazy indukcji, której czas trwania został określony tak jak w badaniu klinicznym (zrównano współczynniki OR dla porównania UST vs BSC po 8 tyg. i dla porównania ADA vs BSC po 4 tyg. analizy) i w ramach programu lekowego (zrównano odsetki odpowiedzi/remisji dla UST po 16 tyg. i ADA po 12 tyg.). Uśredniono również odpowiednie macierze przejść w okresie terapii podtrzymującej.

### Działania niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z wyników analizy klinicznej, przy czym uwzględniono jedynie działania niepożądane, których średnia częstość występowania w którymkolwiek ramieniu uwzględnionym w analizie przekracza 5%. Z włączonych w ten sposób zdarzeń niepożądanych wykluczono zmęczenie ze względu na brak możliwości jednoznacznego określenia sposobów leczenia.

### Śmiertelność

W modelu uwzględniono roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2017). Rozważano również uwzględnienie danych dotyczących śmiertelności u pacjentów z ChLC pochodzących z kanadyjskiego badania populacyjnego (Bitton 2016), jednak ekstrapolacja standaryzowanego współczynnika śmiertelności z badania oszacowanego na 1,3% w 2008 r. do chwili obecnej skutkowałaby uzyskaniem wartości zbliżonej do wartości dla populacji ogólnej.

Dodatkowo uwzględniono ryzyko zgonu podczas zabiegu chirurgicznego na podstawie danych z badania Silva 2011, w którym raportowano dane dotyczące śmiertelności wewnątrzszpitalnej wśród pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego poddanych zabiegowi kolektomii z Kanady. U pacjentów włączonych do badania śmiertelność wyniosła 1,5%. Wartość tę testowano w ramach analizy wrażliwości.

### Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków, monitorowanie terapii, zabiegi chirurgiczne oraz leczenie działań niepożądanych.

#### Koszty leków biologicznych

W AE założono, że pacjenci stosujący UST lub ADA otrzymują jednocześnie BSC.

Dawkowanie leków biologicznych przyjęto na podstawie ChPL dla odpowiednich produktów.

Leczenie produktem Stelara rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki produktu Stelara 130 mg wyliczonej na podstawie masy ciała. Na podstawie średniej masy ciała pacjentów oszacowanej w oparciu o dane z badania IM-UNIT1 na 69,8 kg pojedyncza dawka dożylna UST wyniesie w przypadku przeciętnego pacjenta 390 mg, tj. 3 fiołki. Zgodnie z ChPL dla UST taka dawka jest stosowana u pacjenta > 55 kg do ≤ 85 kg.

Cenę leku Stelara uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego.


### Koszty BSC

W ramach analizy uwzględniono trzy grupy leków: aminosalicylany, leki immunosupresyjne oraz glikokortykosteroidy. Odsetki pacjentów przyjmujące poszczególne grupy leków określono na podstawie publikacji Holko 2016 (badanie ankietowe uwzględniające 200 pacjentów), a udziały poszczególnych substancji na podstawie komunikatów DGL. Dawkowanie określono na podstawie AWA dla produktu Inflectra (infliksymab; OT.4351.49.2015), ChPL dla uwzględnionych produktów oraz danych literaturowych. Przy szacowaniu kosztów danej substancji wykorzystano obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. oraz dane sprzedażowe NFZ (przyjmując mniejsze z obu otrzymanych kosztów). W wariantcie podstawowym analizy (z uwzględnieniem RSS) koszt 1 cyklu leczenia BSC oszacowano na 82,04 zł z perspektywy NFZ i 94,62 zł z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

### Koszty podania leków

Koszty podania leków biologicznych oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 68/2018 Prezesa NFZ z dn. 3 lipca 2018 r. uwzględniając fakt, że część leków jest podawana dożylnie (w ramach hospitalizacji), a część podskórnie w ramach opieki ambulatoryjnej. Założono, że 60% pacjentów otrzymujących leki biologicznie podskórnie będzie przyjmować je w trybie ambulatoryjnym, a 40% samodzielnie w domu (za AWA dla produktu Humira we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów – OT.4331.1.2018). W ramach analizy wrażliwości testowano warianty skrajne dotyczące odsetka pacjentów przyjmujących leki samodzielnie.

### Koszty monitorowania terapii

W AE wnioskodawcy założono, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta rozliczane jest w ramach diagnostyki w programie lekowym oraz że koszt monitorowania dla UST będzie taki sam jak przypadku ADA w programie B.32 (na podstawie Zarządzenia Nr 68/2018 Prezesa NFZ z dn. 3 lipca 2018 r.). Koszt monitorowania pacjentów poza programem lekowym oszacowano na podstawie danych z publikacji Holko 2016 (na podstawie wyników ankiety wśród pacjentów określono średnie miesięczne liczby hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych), zarządzeń Nr 119/2017/DSOZ i Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ oraz statystyk JGP. Koszt monitorowania w okresie 4-tygodniowym oszacowano na 591,18 zł w przypadku terapii w ramach programu lekowego, a w przypadku leczenia BSC na 670,44 zł, jeśli nastąpiła remisja lub odpowiedź lub na 2523,03 zł w przypadku wystąpienia braku odpowiedzi.

### Koszt zabiegu chirurgicznego

Koszt zabiegu chirurgicznego oszacowano na podstawie statystyk JGP oraz Zarządzenia Nr 119/2017/DGL Prezesa NFZ i w wariantcie podstawowym analizy wyniósł on 6728,17 zł.

### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie zostały uwzględnione następujące działania niepożądane: zakażenia, zaostrzenie choroby Crohn'a, ból brzucha, ból stawów, ból głowy, nudności, zapalenie nosogardzieli oraz gorączka. W analizie uwzględniono koszty hospitalizacji (oszacowane na podstawie statystyk JGP) oraz koszty leków. Przyjęte koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 3.8.5 AE wnioskodawcy na str. 66.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie bazy PubMed. Na podstawie wyszukiwania oraz referencji odnaleziono 5 publikacji spełniających zdefiniowane przez wnioskodawcę kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 3.12.1 oraz aneks A2.2 AE). W ramach wariantu podstawowego wykorzystano dane z publikacji Holko 2016, w której raportowano dane dotyczące polskich pacjentów z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (ang. *Euro-Quality of Life. Questionnaire*, kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia) i dostosowano go pod względem stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Wariant ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

**Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w AE wnioskodawcy (wariant podstawowy)**

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (SE)	Źródło
Remisja	0,908 (0,009)	Holko 2016
Odpowiedź	0,807 (0,020)	
Brak odpowiedzi / niepowodzenie terapii	0,608 (0,020)	
Zabieg chirurgiczny	0,608 (0,020)	
Po zabiegu	0,807 (0,020)	

**Dyskontowanie**

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytocznymi HTA.

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę. Zaprezentowano główne wyniki zdrowotne dotyczące użyteczności, oparte na QALY. W analizie wnioskodawcy znajdują się również wyniki dotyczące efektywności oparte na LYG (patrz rozdz. 4 i 5 AE wnioskodawcy).

Przedstawione w AE wnioskodawcy koszty z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta różnią się jedynie nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ, stąd nie przedstawiono ich w niniejszej analizie. Oceniany lek oraz aktywne komparatory są w ramach programu lekowego dla pacjenta bezpłatnie, a wyniki różnią się jedynie w zakresie kosztów leków stosowanych w ramach BSC oraz leków, które uwzględniono w leczeniu zdarzeń niepożądanych.

**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****UST vs ADA (wyniki CCA)**

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	UST	ADA	UST	ADA

**UST vs BSC (wyniki CUA)**

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	UST	BSC	UST	BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	

**5.2.2. Wyniki analizy progowej****UST vs ADA (wyniki CCA)**

W związku z brakiem wykazania przewagi leku Stelara w zakresie skuteczności nad adalimumabem i infliksymabem, które stanowią odpowiedni komparator kosztowy dla wnioskowanej interwencji w II linii leczenia biologicznego chLC w opinii analityków Agencji w tym porównaniu **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.**

**UST vs BSC (wyniki CUA)**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### UST vs ADA (wyniki CCA)

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 12 scenariuszy (wyniki przedstawiono w rozdz. 5.2.1 na str. 103). Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności UST vs ADA (CCA), perspektywa NFZ**

Wariant analizy wrażliwości				
Wariant podstawowy				
Brak dyskontowania				
Efektywność terapii w fazie indukcji na podstawie CDAI70				
Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu: 0%				
Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu: 60%				
Śmiertelność związana z zabiegiem chirurgicznym: 7,7%				
Użyteczności na podstawie Gregor 1997				
Odsetek pacjentów przyjmujących UST/ADA w postaci wstrzyknięć podskórnych ambulatoryjnie: 0%				
Odsetek pacjentów przyjmujących UST/ADA w postaci wstrzyknięć podskórnych ambulatoryjnie: 100%				
Koszty monitorowania poza programem lekowym rozliczana w ramach grupy F58E				
Koszty zabiegu chirurgicznego przyjęty w oparciu o średnią wartość grupy				
Koszty AE wyznaczone w oparciu o średnią wartość grupy				
Horyzont czasowy: 10 lat				

#### UST vs BSC (wyniki CUA)

##### Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości:

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 12 scenariuszy (wyniki przedstawiono w rozdz. 5.2.1 na str. 103). Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności UST vs BSC (CUA), perspektywa NFZ**

Wariant analizy wrażliwości		
Wariant podstawowy		
Brak dyskontowania		
Efektywność terapii w fazie indukcji na podstawie CDAI70		
Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu: 0%		
Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu: 60%		
Śmiertelność związana z zabiegiem chirurgicznym: 7,7%		
Użyteczności na podstawie Gregor 1997		
Odsetek pacjentów przyjmujących UST/ADA w postaci wstrzyknięć podskórnych ambulatoryjnie: 0%		
Odsetek pacjentów przyjmujących UST/ADA w postaci wstrzyknięć podskórnych ambulatoryjnie: 100%		
Koszty monitorowania poza programem lekowym rozliczana w ramach grupy F58E		
Koszty zabiegu chirurgicznego przyjęty w oparciu o średnią wartość grupy		
Koszty AE wyznaczone w oparciu o średnią wartość grupy		
Horyzont czasowy: 10 lat		

**Komentarz analityków Agencji:****Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:**

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 stymulacji przypisując wybrane rozkłady prawdopodobieństwa do poszczególnych parametrów. Wybór rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów/grup parametrów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 2.13 AE (str. 32).



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W analizie przyjęto w sposób właściwy komparatory ADA i BSC, jednak w związku z zajęciem okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji zasadnym było przeprowadzenie porównania kosztowego z INF. W związku z brakiem odpowiednich dowodów klinicznych dla INF w II linii leczenia chLC nie uwzględniono pełnego porównania ekonomicznego UST vs INF, ale uwzględniono INF w porównaniu kosztowym CMA (w ramach odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Porównanie UST vs BSC wykonano metodą analizy kosztów użyteczności, a porównanie UST vs ADA metodą analizy konsekwencji kosztów bazującą na modelu kosztów użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz w ramach analizy CUA probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 123 analizy ekonomicznej):

- W programie lekowym B.32 nie określono definicji odpowiedzi wymaganej do kontynuowania terapii. W oryginalnym modelu odpowiedź zdefiniowano jako CDAI100. W celu zachowania spójności danych zaimplementowanych do modelu w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dla CDAI100. W szczególności prawdopodobieństwa przejść w fazie podtrzymania określone zostały przy założeniu definicji odpowiedzi jako CDAI100. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla CDAI70.
- Przyjęto upraszczające założenie, że zabieg chirurgiczny przeprowadzany jest po niepowodzeniu dostępnych terapii biologicznych. W rzeczywistości u części pacjentów zabieg może być przeprowadzony po zakończeniu lub przerwaniu terapii jednym lekkim biologicznym, a następnie po zabiegu pacjent może być zakwalifikowany na terapię kolejnym lekiem biologicznym.

#### Komentarz analityków Agencji:

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności w porównaniu z BSC jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem – BSC w zakresie uzyskania i utrzymania odpowiedzi na leczenie CDAI100 oraz remisji choroby.

Zasadniczym ograniczeniem założeń modelu jest brak wystarczających danych dotyczących porównania skuteczności UST w II linii chLC z ADA (w fazie podtrzymania) INF (w fazie indukcji i podtrzymania) w AKL. Ogranicza to możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania tych leków w ramach AE w II linii leczenia chLC. Z tego powodu wybór techniki analitycznej jako analizy konsekwencji kosztów w porównaniu z ADA jest zasadny. Jednakże, w związku z zajęciem okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji, zdaniem analityków Agencji, zasadnym było przeprowadzenie porównania z INF przynajmniej w ramach dodatkowej

analizy minimalizacji kosztów (CMA) UST vs ADA i UST vs INF. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań przedstawił dodatkowo porównanie UST z ADA i INF w ramach CMA.

W związku z powyższym wyników CMA wnioskodawcy nie przedstawiono w tym rozdziale. Wyniki CMA uzyskane w ramach obliczeń własnych (uzyskane w wyniku modyfikacji kalkulatora udostępnionego przez wnioskodawcę) przedstawiono w rozdz. 5.3.4 AWA.

Należy ponadto podkreślić, że brak badań pozwalających na wiarygodne porównanie UST z ADA w fazie podtrzymania i duża heterogeniczność badań włączonych do porównania tych leków w fazie indukcji istotnie ograniczają porównanie kosztów i korzyści UST vs ADA w ramach CCA i wnioskowanie na podstawie tej analizy.

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy uwzględniono wariant alternatywny porównania wnioskowanego leku z adalimumabem, w ramach którego porównano schemat leczenia UST → ADA → BSC ze schematem ADA → BSC z wykorzystaniem metody CUA. W związku z brakiem przedstawienia dowodów klinicznych uzasadniających przeprowadzenie takiej analizy CUA oraz dużą heterogenicznością badań, na których została ona oparta, analitycy odstąpili od przedstawienia jej w niniejszym rozdziale. Wyniki tego wariantu analizy znajdują się w rozdz. 4.3 na str. 88 AE wnioskodawcy.

Wybór dożywotniego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ze względu na fakt, że chLC jest chorobą przewlekłą, a koszty terapii ponoszone są do końca życia pacjenta. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 10-letniego horyzontu. Zasadnym byłoby również przetestowanie wyników analizy w rocznym horyzoncie czasowym, równym długości trwania leczenia UST w ramach wnioskowanego programu lekowego, szczególnie w obliczu ograniczeń dotyczących danych długoterminowych uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 5.3.2 .AWA).

Za ograniczenie analizy należy uznać również ocenę odpowiedzi na leczenie w modelu przy pomocy wskaźnika CDAI100 (patrz ograniczenie powyżej zidentyfikowane przez wnioskodawcę). Zgodnie z proponowanym programem lekowym leczenie podtrzymujące UST powinno trwać do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. W programie lekowym nie przedstawiono definicji utraty odpowiedzi, jednak w związku z kryteriami zakończenia programu B.32, przyjęcie wskaźnika CDAI100 zamiast np. CDAI70 może prowadzić do przeszacowania odsetka pacjentów, którzy kończą leczenie w programie z powodu braku skuteczności, a tym samym do niedoszacowania kosztów leczenia biologicznego. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii – prof. dr hab. Jarosława Reguły – kryterium zakończenia proponowanego programu lekowego w związku z brakiem odpowiedzi na leczenie powinno opierać się o ocenę CDAI70 (patrz rozdz. 8 AWA).

Należy również zauważyć, że uwzględnienie w modelu możliwości występowania zabiegów chirurgicznych jest uproszczone. Brak jest bowiem podziału na poszczególne typy zabiegów i uwzględnienia wpływu zabiegu chirurgicznego na dalsze leczenie oraz jakość życia pacjenta, co jest standardowym uproszczeniem w modelach ekonomicznych, jednak nie odzwierciedla w pełni sytuacji rzeczywistej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 123 analizy ekonomicznej):

- *Skuteczność ADA w fazie indukcji oraz w fazie podtrzymującej modelowano w oparciu o badania w mniej obciążonej populacji, tj. populacji z wykluczeniem pacjentów z pierwotną opornością na INF.*
- *Na podstawie zidentyfikowanych badań, założono, że odsetek utraty odpowiedzi w przypadku terapii biologicznej przez okres dłuższy niż rok (tj. w przypadku ponownej kwalifikacji do programu lekowego*

z powodu nawrotu) znacząco spada. Założono przy tym, że taki sam spadek odsetka utraty odpowiedzi będzie osiągnięty przy terapii dłuższej niż rok, niezależnie od zastosowanej terapii biologicznej. Ponadto, założono, że efektywność terapii biologicznej po wystąpieniu nawrotu jest jednakowa niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów.

- Nie zidentyfikowano danych pozwalających na precyzyjne określenie odsetka pacjentów, u których wykonywany jest zabieg chirurgiczny. Przyjęto dane zgodne z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu. W celu oceny wpływu tego parametru na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości.
- Nie zidentyfikowano danych dot. jakości życia pacjentów z podziałem na stany zgodne ze strukturą zastosowanego modelu. Z tego względu użyteczności wyznaczono na podstawie odnalezionych danych z podziałem na stopień zaawansowania choroby.
- Przy szacowaniu kosztów BSC uwzględniono dane z komunikatów DGL do określenia niektórych udziałów, co może prowadzić do zaburzonych oszacowań dla kosztów BSC jako, że uwzględnione w ramach BSC leki stosowane są również w innych wskazaniach niż ChLC. Niemniej jednak brak jest innych źródeł danych pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie tych kosztów.

### Komentarz analityków agencji

Poważnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 2 lat leczenia). W AE wnioskodawcy przyjęto więc założenie o jednakowej skuteczności terapii biologicznej niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów i redukcji odsetka pacjentów z utratą odpowiedzi przy wykorzystaniu danych z publikacji Chapparo 2012 (patrz ograniczenie zidentyfikowane powyżej), co stanowi założenie upraszczające i może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości.

W AE uwzględniono możliwość intensyfikacji dawkowania w przypadku braku odpowiedzi na leczenie. Zgodnie jednak z aktualnie obowiązującym programem B.32 i proponowanym programem lekowym brak odpowiedzi na leczenie biologiczne stanowi kryterium zakończenia leczenia w ramach programu. Brak jest dowodów świadczących o tym, że u pacjentów leczonych ADA i INF w ramach programu B.32 w przypadku braku odpowiedzi zwiększana jest dawka leku oraz u jakiego odsetka pacjentów jest stosowana intensyfikacja. Wnioskodawca przyjął, że intensyfikacja leczenia dotyczy 100% pacjentów, u których utracono odpowiedź na leczenie. W AE wnioskodawcy nie odnaleziono wystarczającego uzasadnienia przyjętych założeń oraz nie testowano wariantu analizy zakładającego brak intensyfikacji leczenia. Należy zaznaczyć, że w ramach analizy ekonomicznej w ocenianym przez Agencję wniosku dotyczącym leku Inflectra (INF) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” (Nr: OT.4331.35.2018) [REDACTED]

Rozważenie przerwania leczenia w przypadku UST odbywa się co 16 tyg. w modelu (po 2 zintensyfikowanych dawkach UST – podawanych co 8 tyg.), a w przypadku ADA co 3 mies. W przypadku UST czas ten wynika z ChPL, jednak w przypadku ADA brak jest takiego zapisu, dlatego wnioskodawca założył, że rozważenie przerwania leczenia możliwe będzie dopiero podczas wizyty monitorującej. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.32 wizyty monitorujące powinny odbywać się co najmniej co 3 mies. Nie jest więc wykluczone, że będą odbywać się częściej, szczególnie po intensyfikacji leczenia.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również sposób uśrednienia wyników UST i ADA w ramach CCA. Uśredniano bowiem wyniki w różnych horyzontach czasowych, co wynika z różnicy w czasie trwania indukcji leczenia w badaniach klinicznych (8 tyg. dla UST i 4 tyg. dla ADA) oraz w programie lekowym, obecnym i z proponowanymi zmianami (16 tyg. dla UST i 8 tyg. dla ADA). Nie testowano alternatywnych podejść dotyczących uśrednienia wyników w obu ramionach analizy.

Liczbę fiolek UST rozpoczynających leczenie (podawanych dożylnie) oszacowano na 3 na podstawie średniej wagi pacjentów uwzględnionej w analizie (69,8 kg na podstawie badania IM-UNITI). Należy zaznaczyć, że u części pacjentów będzie wskazana inna dawka początkowa UST (u pacjentów z masą ciała >85 kg będą to 4 fiołki, a u pacjentów o masie ciała ≤55 kg 2 fiołki). [REDACTED]

W AE wnioskodawca założył, że odsetek pacjentów przyjmujących otrzymujących leki biologicznie podskórnie w trybie ambulatoryjnym wynosi 60%, a jedynie 40% pacjentów przyjmuje leki samodzielnie w domu. Zdaniem analityków Agencji wartość ta wydaje się zaniżona. Analitycy Agencji poprosili więc o opinię ekspertów klinicznych. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych prawie wszystkie dawki leków biologicznych podawanych podskórnie przyjmowane będą samodzielnie przez pacjenta w domu. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii – prof. dr hab. Jarosława Reguły – jedynie 10% pacjentów przyjmujących UST i ADA będzie przyjmować/przyjmuje te leki podskórnie w ramach opieki ambulatoryjnej, a po 2 tak podanych dawkach przejdą na przyjmowanie terapii w warunkach domowych. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii – prof. dr hab. n. med. Elżbiety Poniewierki – pacjenci przyjmują wszystkie dawki ADA samodzielnie w domu, a w przypadku UST przejdą na podawanie samodzielne po 2 mies., przy czym nie podano odsetka pacjentów, którego dotyczyć mogą podania UST w ramach opieki ambulatoryjnej, co uniemożliwiło zaimplementowanie tych danych do obliczeń własnych (patrz rozdz. 5.3.4 AWA).

W AE założono, że pacjenci stosujący UST lub ADA otrzymują jednocześnie BSC. Nie uwzględniono jednak ewentualnych różnic w terapii BSC pomiędzy pacjentami leczonymi lekami biologicznymi, a tymi, którzy otrzymują jedynie BSC. Należy zaznaczyć, że w ramach analizy ekonomicznej w ocenianym przez Agencję wniosku dotyczącym leku Inflectra (INF) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” (Nr: OT.4331.35.2018) [REDACTED]

W kosztach monitorowania wnioskodawca uwzględnił koszty hospitalizacji oszacowane na podstawie danych z publikacji Holko 2016. Na podstawie wyników ankiety wśród pacjentów określono średnie miesięczne liczby hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych. W publikacji Holko 2016 podkreślono jednak, że wysoki wskaźnik hospitalizacji w Polsce raportowany w publikacji może wynikać z organizacji służby zdrowia w Polsce. Niektóre procedury medyczne, tj. podanie leków biologicznych i monitorowanie leczenia biologicznego wykonuje się bowiem jedynie w ramach krótkoterminowych hospitalizacji. Dodatkowo w publikacji Holko 2016 nie raportowano osobnych wyników dla pacjentów leczonych biologicznie i otrzymujących terapię standardową. W związku z powyższym liczba hospitalizacji uwzględniona w modelu, wpływająca w istotny sposób na koszt monitorowania może nie odpowiadać rzeczywistości.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez analizę zmiennych pod kątem prawidłowości uzyskiwanych wyników przy wprowadzaniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzenia kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowania powtarzalności wyników po użyciu równoważnych wartości parametrów.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 5 analiz ekonomicznych dla UST stosowanego w chLC: CADTH 2017, NICE 2017, Azzabi Zouraq 2017, Hansson-Hedblom 2018 oraz Holko 2018.

W analizie CADTH 2017 oceniającej populację dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chLC. wykorzystano ten sam model, który w AE wnioskodawcy dostosowywany był do warunków polskich. Model obejmował jednak horyzont 25 lat, a dyskontowanie efektów zdrowotnych wynosiło 5%. W analizie rozważano między innymi pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$ , a więc zbliżoną do populacji w polskiej analizie. Po dostosowaniu horyzontu czasowego i dyskontowania w polskim modelu CUA do tych zaimplementowanych w modelu kanadyjskim porównano wartości QALY uzyskane w obu modelach. Wyniki uzyskane w modelu polskim ([REDACTED] dla UST i [REDACTED] dla BSC) były wyższe od tych uzyskanych w analizie kanadyjskiej (8,48 QALY dla UST i 8,06 QALY dla BSC). Uzyskana różnica QALY dla porównania UST vs BSC była niższa w analizie polskiej niż kanadyjskiej (odpowiednio [REDACTED] i 0,23 QALY). Jest to najprawdopodobniej związane z modyfikacją założeń dokonaną podczas adaptacji modelu do warunków polskich (tj. ograniczenie

czasowe dotyczące leczenia w programie do 12 mies. i możliwość ponownego włączenia do programu w przypadku nawrotu) oraz różnic w zakresie zaimplementowanych danych efektywności i wartości użyteczności.

W przypadku analizy NICE 2017 oceniano populację dorosłych pacjentów umiarkowaną do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – anty-TNF $\alpha$  lub terapii konwencjonalnej. W modelu przyjęto dyskontowanie oraz horyzont czasowy takie same jak w modelu polskim. Wyniki QALY w polskiej analizie ( [redacted] dla UST i [redacted] dla BSC) były wyższe niż w analizie wykonanej przez NICE (12,99 QALY dla UST i 12,76 QALY dla BSC) oraz analizie wykonanej przez ERG (12,52 QALY dla UST i 12,46 QALY dla BSC), a uzyskana różnica QALY dla porównania UST vs BSC w analizie polskiej ( [redacted] ) była niższa niż w przypadku analizy NICE (0,23 QALY) i wyższa niż w przypadku analizy ERG (0,06 QALY). Różnice w QALY w AE wnioskodawcy są bardziej zbliżone do wartości zaprezentowanych przez podmiot odpowiedzialny NICE niż do wyników ERG. W modelach włączonych do NICE 2017 założono różne dane dotyczące efektywności terapii oraz użyteczności. W modelach tych czas trwania leczenia jest taki sam jak w modelu wnioskodawcy, jednak nie uwzględniono możliwości ponownego rozpoczęcia leczenia biologicznego po nawrocie choroby. Ponadto w modelu polskim i brytyjskich zastosowano odmienne dane wejściowe.

Pełna walidacja konwergencji znajduje się w rozdz. 6.2 AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca w ramach AE przeprowadził również walidację zewnętrzną, której celem było porównanie danych wyjściowych modelu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Ponieważ jednak modelowanie w ramach AE przeprowadzono zgodnie z kryteriami programu lekowego B.32 pod względem kryteriów przerywania terapii i częstości wizyt monitorujących w Polsce, a w badaniach obserwacyjnych i klinicznych kryteria przerywania terapii określone były inaczej, nie przeprowadzono takiego porównania.

Do analizy załączono raport z walidacji, który został zweryfikowany przez analityków Agencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem wykazania przewagi leku Stelara w zakresie skuteczności nad ADA i INF, które stanowią odpowiednie komparatory dla wnioskowanej interwencji w II linii leczenia biologicznego chLC, w opinii analityków Agencji w tym przypadku (u pacjentów po nieskuteczności leczenia 1 anty-TNF $\alpha$ ) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**. Uwzględnienie wszystkich komparatorów jest więc konieczne dla porównania kosztów stosowania UST z kosztami technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wnioskodawca dostarczył kalkulator CMA uwzględniający porównanie UST z ADA i UST z INF, jednak wyniki CMA wnioskodawcy nie zostały uwzględnione w AWA ze względu na niepewne założenia przyjęte w tym wariancie i brak ich uzasadnienia (patrz rozdz. 5.3.1). W ramach obliczeń własnych Agencji zmodyfikowano kalkulator CMA dostarczony przez wnioskodawcę. Założenia przyjęte w ramach CMA wyszczególniono poniżej.

- Zastosowano roczny horyzont analizy ze względu na fakt, że proponowany program dla UST obejmuje terapię trwającą do 12 miesięcy.
- W ramach CMA Agencji uwzględniono jedynie dane kosztowe, tj. koszty leków oraz koszty ich podania, pomijając koszty monitorowania terapii oraz koszty BSC jako koszty nieróżnicujące.
- Ze względu na dużą niepewność dotyczącą przyjętych przez wnioskodawcę założeń dotyczących intensyfikacji dawki (patrz rozdz. 6.2.2 AWA) w kalkulatorze założono, że wszyscy pacjenci przyjmują dawkę zalecaną wg ChPL. [redacted]



Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując m.in. UST z BSC w ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz z ADA, refundowanym obecnie m.in. w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” w ramach analizy kosztów-konsekwencji (CCA).

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań przedstawił również dodatkowy wariant analizy wykonany metodą minimalizacji kosztów (CMA) porównujący koszty stosowania UST z ADA i INF zakładający porównywalną skuteczność tych leków. Za przeprowadzeniem takiego wariantu analizy przemawia rekomendacja refundacyjna PBAC 2017, w ramach której PBAC rekomenduje refundację UST przy uwzględnieniu analizy minimalizacji kosztów, przy czym za równoważne dawki uznano: INF 5 mg/kg podawany w tygodniu 0, tygodniu 2, tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni oraz UST podawany IV jako dawka początkowa wyznaczana z uwzględnieniem wagi pacjenta, a następnie podskórnie 90 mg co 8 tygodni (patrz rozdz. 9 AWA). W ramieniu UST uwzględniono więc dawkowanie zintensyfikowane.

Wykorzystane techniki analityczne CUA i CCA zostały uznane przez analityków Agencji za właściwe. Zasadniczym ograniczeniem założeń modelu ekonomicznego jest brak wystarczających danych dotyczących porównania skuteczności UST z ADA i INF, co ogranicza możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania tych leków w ramach AE w II linii leczenia chLC. Należy ponadto podkreślić, że brak badań pozwalających na wiarygodne porównanie UST z ADA w fazie podtrzymania i duża heterogeniczność badań włączonych do porównania tych leków w fazie indukcji istotnie ograniczają porównanie kosztów i korzyści UST vs ADA w ramach CCA i wnioskowanie na podstawie tej analizy.

Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń do konstrukcji przedłożonego przez wnioskodawcę modelu, jednak niektóre założenia budzą pewne wątpliwości. W związku z brakiem długookresowych badań dotyczących skuteczności UST, w AE wnioskodawcy przyjęto założenie o jednakowej skuteczności terapii biologicznej niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów i zmniejszeniu odsetka utraty odpowiedzi z czasem na podstawie danych literaturowych, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników. Ograniczeniem analizy jest także ocena odpowiedzi na leczenie przy pomocy wskaźnika CDAI100 bez wystarczającego uzasadnienia i odpowiedniego przetestowania takiego założenia. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, o których opinię wystąpiła Agencja, stwierdzono również, że przyjęty przez wnioskodawcę odsetek pacjentów przyjmujących leki podawane podskórnie w ramach opieki ambulatoryjnej może być przeszacowany. Zgodnie z ostateczną wersją AE wnioskodawcy 60% dawek leków podawanych podskórnie będzie przyjmowanych w ramach opieki ambulatoryjnej, a odpowiedzi ekspertów wskazują na prawie stuprocentowe przyjmowanie leków podawanych podskórnie w domu (patrz rozdz. 5.3.2 AWA). Ponadto nie odnaleziono rzeczywistych danych dotyczących intensyfikacji leczenia w ramach programu lekowego, a w AE oszacowano je wykorzystując założenia przyjęte arbitralnie. Szczegółowe zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych w AE wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 5.3.1 i 5.3.2 AWA.

W zakresie CMA, w związku z niepewnymi założeniami przyjętymi w tym wariantcie i brakiem ich uzasadnienia (patrz rozdz. 5.3.1 AWA) analitycy Agencji przeprowadzili analizę CMA w ramach obliczeń własnych (patrz rozdz. 5.3.4 AWA).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest oszacowanie konsekwencji finansowych NFZ wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) stosowanego w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia dorosłych pacjentów z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii  $\geq 1$  lekiem anty-TNF $\alpha$  lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2019-2020).

##### Populacja

Dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. w skali CDAI) postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii  $\geq 1$  lekiem anty-TNF $\alpha$  lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz istniejący

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w populacji docelowej analizy.

##### Scenariusz nowy

Zakłada refundację produktu leczniczego ustekinumabu (UST) od stycznia 2019 roku w ramach programu lekowego dot. ChLC (B.32) po uwzględnieniu zaproponowanych zmian w jego opisie tj. umożliwieniu stosowania wnioskowanej technologii medycznej w drugiej lub trzeciej linii leczenia biologicznego.

##### Analiza scenariuszy skrajnych

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, minimalnego i maksymalnego, czyli generujących największe i najmniejsze wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o parametry testowane w analizie wrażliwości.

##### Analiza wrażliwości

Oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej tj. uwzględniono alternatywne warianty dotyczące m.in. liczebności populacji docelowej, udziałów wnioskowanej technologii czy uwzględnionych kosztów. Szczegółowe zestawienie parametrów jednokierunkowej analizy wrażliwości znajduje się w tabeli 76, natomiast opis założeń wielokierunkowej AW w rodz. 4.2 AWB wnioskodawcy.

##### RSS

Wnioskodawca zaproponował następujący instrument dzielenia ryzyka polegający na:

Powyższy opis przyjęty w AWB wnioskodawcy nie jest identyczny z zaproponowanym załącznikiem do wniosku refundacyjnego. Opis RSS zacytowano w rozdz. 3.1.2.1 niniejszej AWA.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Ustalono, że populację docelową dla UST stanowią pacjenci kwalifikujący się do II linii po niepowodzeniu jednego z leków anty TNF $\alpha$  (tj. ADA lub INF) oraz pacjenci kwalifikujący się do III linii po niepowodzeniu dwóch leków anty TNF $\alpha$  (tj. ADA i INF). Do oszacowań wykorzystano następujące źródła danych dot. liczby pacjentów leczonych biologicznie w Polsce:

- analiza weryfikacyjna Humira (adalimumab) do zlecenia nr 103/2012,
- analiza weryfikacyjna Inflectra (infliximabum) do zlecenia 144/2015,
- Uchwała Nr 4/2017/III Rady NFZ,
- Uchwała Nr 2/2018/III Rady NFZ,
- pismo DAIS.052.1.2017 2017.30183.BAK.

Przy uwzględnieniu dostępnych danych wyznaczono liczbę wszystkich pacjentów leczonych ADA i INF w ramach programu lekowego w latach 2012-2016. W analizie założono, że leki te stosowano zamiennie, natomiast w przypadku niepowodzenia leczenia jednym z nich dokonywano zmiany na drugi. Rozkład pacjentów stosujących INF i ADA w latach 2017-2019 przyjęty został zgodnie z danymi dla 2017 roku, raportowanymi w Uchwale Nr 2/2018/III Rady NFZ - odsetek pacjentów leczonych INF wynosi 61,3%, a leczonych ADA 38,7%.

**Tabela 39. Liczba pacjentów w programie – dane uwzględnione w analizie podstawowej**

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba pacjentów w programie	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■	■	■	■

Uzyskane oszacowania posłużyły do wykonania prognozy liczby wszystkich pacjentów leczonych ADA i INF na lata wcześniejsze tj. 2008-2009 oraz lata późniejsze tj. 2017-2020 (ekstrapolacja metodą regresji logarytmicznej). W oszacowaniach oprócz średnich udziałów pacjentów leczonych INF i ADA (61,3% i 38,7%) uwzględniono średnie udziały osób dorosłych wśród wszystkich leczonych INF i ADA. Ponieważ wnioskowana technologia medyczna wskazana jest do stosowania u osób powyżej 18 roku życia, w dalszych oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono skalkulowane liczebności dorosłych pacjentów w programie.

**Tabela 40. Prognoza liczby pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w latach 2008-2020 – dane uwzględnione w analizie podstawowej**

Parametr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów na INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dzieci na INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych na INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów na ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dzieci na ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych na ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

W analizie przyjęto konserwatywne założenie, że oszacowana liczba pacjentów w programie w latach 2010-2020 określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku (brak jest danych dotyczących liczby pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie w danym roku oraz kontynuują terapię z poprzedniego roku).

Dodatkowo prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne w latach 2017-2020 została skorygowana, ze względu na zmiany w zapisach PL B.32, wraz z dniem 1 stycznia 2017 roku, polegające na wydłużeniu maksymalnego czasu trwania leczenia INF z 12 do 24 miesięcy. W tym celu oszacowano liczbę pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia biologicznego (I, II i III linia) z zastosowaniem ADA i INF w latach 2008-2020, przy wykorzystaniu danych o efektywności (rozdz. 2.5 AWB). Do oceny wykorzystano również

**Tabela 41. Liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia biologicznego – dane skorygowane o zmianę udziałów INF i ADA w 2017 roku spowodowaną wydłużeniem czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy**

Parametr		2017	2018	2019	2020
<b>Dane uwzględnione w analizie podstawowej</b>					
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii	INF	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■
<b>Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)</b>					
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii	INF	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■
<b>Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant B1)</b>					
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii	INF	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■

Kolejnej korekty dokonano przy oszacowaniu liczebności pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia biologicznego, ponieważ niższa liczba pacjentów leczonych ADA w I linii w porównaniu z danymi nieskorygowanymi wygeneruje niższą liczbę pacjentów kwalifikujących się do II linii po ADA, co z kolei ma wpływ na liczbę pacjentów kwalifikujących się do III linii w latach 2018-2020. Wyniki oszacowań zestawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółowy opis kolejnych kroków wyznaczania populacji docelowej znajduje się w rozdziale 2.6 AWB wnioskodawcy.

Tabela 42. Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii – analiza podstawowa

Parametr	Dane uwzględnione w analizie podstawowej	
	2019	2020
<b>Scenariusz nowy</b>		
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii <sup>a</sup>	■	■
po INF	■	■
po ADA	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii <sup>b</sup>	■	■
<b>Razem</b>	■	■

a) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym cyklu rozłożona jednostajnie

b) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie na cykl wyznaczona na podstawie liczby pacjentów w II linii

Na koniec określono odsetek, a potem liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia UST spośród pacjentów, u których zakończono leczenie biologiczne (2 inhibitorami TNF- $\alpha$ ) w latach 2009-2018 (łącznie ■ chorych kwalifikujących się do III linii leczenia), uwzględniono przy tym dane pochodzące z ■. Przyjęto, że w scenariuszu nowym w 2019 roku do terapii UST zakwalifikuje się prawdopodobnie ■. Skalkulowana liczebność populacji docelowej w scenariuszu nowym (zgodna z przedłożonym modelem w MS Excel) to ■.

### Koszty

W ABW uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków biologicznych (UST, ADA, INF),
- koszt podania leków biologicznych,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii w ramach programu lekowego,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty najlepszej terapii podtrzymującej,
- koszty zabiegów operacyjnych.

#### Koszty leków biologicznych

Cenę hurtową produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Jansen-Cilag Polska Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu (lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego, kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej).

Tabela 43. Koszty preparatu Stelara (ustekinumab)

Nazwa leku	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
<b>Bez RSS</b>			
Stelara	130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	■	■
	90 mg, roztwór do wstrzykiwań	■	■
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>			
Stelara	130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	■	■
	90 mg, roztwór do wstrzykiwań	■	■

Koszt adalimumabu zaczerpnięto z AE, gdzie uwzględniono dane sprzedażowe DGL z okresu od maja 2017 r. do kwietnia 2018 r. oraz ceny z Obwieszczenia MZ.

**Tabela 44. Koszty adalimumabu**

Wariant	Koszt pierwszej dawki (80 mg)	Koszt kolejnych dawek (40 mg)
Bez RSS		
Z RSS		

W analizie założono konserwatywnie, że dawkowanie ADA odbywa się w schemacie 80/40 mg (nie uwzględniono schematu 160/80 mg).

Koszt INF (Inflixtra, Remsima) w analizie oszacowano przy wykorzystaniu Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018, danych sprzedażowych za okres maj 2017 – kwiecień 2018 (dane DGL) oraz danych z przetargów. Średni koszt podano uwzględniając dawkowanie INF na poziomie 5 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c. przy średniej masie ciała pacjentów z ChLC równej 69,8 kg.

**Tabela 45. Koszty infliksymabu**

Lek	Dawka	Bez RSS	Z RSS
INF	5 mg/kg m.c.		
	10 mg/kg m.c.		

Koszty leczenia działań niepożądanych

Przyjęte w AWB koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z AE wnioskodawcy (szczegóły w rozdz. 3.8.5 AE)

**Tabela 46. Średni koszt leczenia działań niepożądanych na pacjenta**

Terapia	Koszt leczenia AE – analiza podstawowa	
	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Średnie koszty roczne</b>		
UST	2 310,00 zł	2 310,35 zł
ADA	2 741,25 zł	2 741,71 zł
INF	2 741,25 zł	2 741,71 zł
BSC	2 678,22 zł	2 678,64 zł
<b>Średnie koszty/cykl</b>		
UST	177,69 zł	177,72 zł
ADA	210,87 zł	210,90 zł
INF	210,87 zł	210,90 zł
BSC	206,02 zł	206,05 zł

Koszty pozostałe

Koszty pozostałe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Szczegóły ich opis znajduje się w rozdz. 5.1.2 AE. AWB uzupełniono ponadto o dane dotyczące terapii INF, gdzie *koszt podania dawki INF ze względu na dożylną formę podania tego leku przyjęto zgodnie z uwzględnionym kosztem podania pierwszej dawki UST, która również podawana jest we wlewie dożylnym.*

**Tabela 47. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie**

Parametr	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Koszt terapii standardowej (BSC)	Z RSS: 82,04 zł / cykl Bez RSS: 83,07 zł / cykl	Z RSS: 94,62 zł / cykl Bez RSS: 95,64 zł / cykl
Koszt podania leków	INF, pierwsza dawka UST: 486,72 zł ADA, kolejne dawki UST: 108,16 zł (w trybie ambulatoryjnym)	
Koszt monitorowania leczenia	W programie lekowym: 591,18 zł / cykl	

Parametr	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
	<u>Poza programem lekowym:</u> Analiza podstawowa: 880,34 zł / cykl Analiza wrażliwości: 1 091,56 zł / cykl	
Koszt zabiegu chirurgicznego	Analiza podstawowa: 6 728,17 zł Analiza wrażliwości: 6 756,23 zł	

**Rozpowszechnienie INF, ADA i UST**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

### Wyniki analizy podstawowej



Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego wiąże się z podobnym do ww. wzrostem wydatków. Szczegółowe wyniki znajdują się w tab. 75 AWB wnioskodawcy.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
----------	-----------------------------	------------------------

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis założeń analizy wnioskodawcy został szczegółowo opisany i uzasadniony.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przedstawiono właściwe uzasadnienie wyboru 2-letniego horyzontu czasowego analizy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizach wnioskodawcy przedstawiono dane aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Rozpowszechnienie leków biologicznych określono przy uwzględnieniu [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W AKL wnioskodawcy wskazano ADA jako jedyny aktywny komparator, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjmuje się ADA oraz INF. W analizie ekonomicznej przeprowadzono natomiast porównanie z BSC i ADA oraz dodatkowo z INF.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ przedstawiono w rozdziale 3.3.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających określić liczebność populacji docelowej w Polsce. Została ona określona na podstawie danych NFZ o liczbie pacjentów otrzymujących terapię anty-TNF $\alpha$  w ramach programu lekowego oraz odnalezionych danych o efektywności terapii biologicznych w leczeniu ChLC. W toku szacowania wielkości populacji docelowej konieczne było przyjęcie szeregu założeń i zastosowanie danych pochodzących z różnych źródeł, co może obniżyć pewność uzyskanego wyniku. Jednocześnie starano się korzystać z danych o możliwie najwyższej jakości i najlepiej odzwierciedlających warunki polskie, posilując się w wybranych obszarach założeniami konserwatywnymi.
- Biorąc pod uwagę charakter ChLC i jej wpływ na życie pacjentów, w analizie założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej są leczeni z zastosowaniem kolejnych linii leczenia biologicznego aż do wyczerpania wszystkich dostępnych opcji, co jest założeniem konserwatywnym.
- Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz kontynuujących terapię z poprzedniego roku, przyjęto konserwatywnie, że oszacowana w analizie



liczba pacjentów w programie w latach 2010-2020 określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.

- W oszacowaniu liczebności populacji docelowej założono, że pacjenci, którzy rozpoczęli II linię leczenia biologicznego przed 1 stycznia 2019 roku i w roku 2019 kontynuują to leczenie zaliczają się do populacji docelowej dopiero po niepowodzeniu II linii leczenia. Powyższy sposób szacowania nie ma wpływu na wyniki analizy, gdyż wydatki płatnika ponoszone w wyszczególnionej grupie pacjentów kontynuujących leczenie II linii rozpoczęte przed 1 stycznia 2019 roku nie różnicują scenariuszy analizy. Podobnie pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie biologiczne w II linii przed rokiem 2019, w momencie ponownej kwalifikacji do programu w przypadku nawrotu (niezależnie od refundacji UST) otrzymają ten sam lek, który stosowali w II linii przed rokiem 2019, a zatem uwzględnienie kosztów ich leczenia nie wpłynęłoby na wyniki inkrementalne.
- Aktualny program lekowy ani wytyczne leczenia ChLC nie definiują odpowiedzi na leczenie lekami anty-TNF. W analizie, w celu oceny skuteczności ADA i INF, przyjęto definicję odpowiedzi jako poprawa wskaźnika CDAI o co najmniej 70 w porównaniu do wyjściowej wartości CDAI dla danych obserwacyjnych oraz jako poprawa wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów w przypadku danych z analizy ekonomicznej (zgodnie z podejściem zastosowanym w tej analizie). Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości. W rzeczywistości decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta.
- Ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto takie samo prawdopodobieństwo nawrotu zarówno po 12-miesięcznej jak i 24-miesięcznej terapii INF. W rzeczywistości prawdopodobieństwo to może się różnić.
- W analizie nie uwzględniono możliwości przerywania terapii z powodu uzyskania remisji. Brak takiego uwzględnienia wynika z braku informacji w zapisach aktualnego / projektu programu lekowego dotyczącego sposobu postępowania w przypadku stwierdzenia remisji choroby. Rozważanie możliwości przerywania leczenia w przypadku uzyskania remisji wynika z faktu, iż w przeszłości można było zawiesić leczenie u pacjentów z remisją. Nieuwzględnienie przerywania leczenia prowadzi najpewniej do zawyżenia wyniku oszacowania liczebności populacji docelowej co jest zgodne z podejściem konserwatywnym.
- Dane o skuteczności terapii INF i ADA, wykorzystane w oszacowaniu liczebności populacji docelowej, zaczerpnięto z badań klinicznych i obserwacyjnych. Przyjęto, że efektywność INF i ADA jest taka sama niezależnie od linii leczenia w latach 2008-2018. Efektywność w II i III linii leczenia dla lat 2018-2020 przyjęto zgodnie z wektorami efektywności z modelu ekonomicznego. Podejście takie nie tylko zapewnia zachowanie spójności oszacowań liczebności populacji docelowej oraz wydatków płatnika w kolejnych latach analizy, ale także precyzyjne ujęcie przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia biologicznego w horyzoncie czasowym analizy. Efektywność INF w II i III linii wyznaczono na podstawie danych dla ADA z modelu ekonomicznego.

- Dawkowanie leków biologicznych przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. W rzeczywistości w polskiej praktyce klinicznej wielkość stosowanej dawki uwzględnionych leków może się różnić.

#### Komentarz analityków Agencji:

- Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka istotnie wpływa na różnicę pomiędzy wariantami z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Niemniej w obu wariantach analizy istotną składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Stelara. Zatem nieznacznie większa liczba pacjentów włączonych do programu niż założono, może skutkować znacznym dodatkowym obciążeniem finansowym NFZ. Jak wskazano powyżej w analizowanym wskazaniu ograniczona jest możliwość wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości:

[Redacted content]

#### Wielokierunkowa analiza wrażliwości:

[Redacted content]

<sup>7</sup> Założenia scenariusza maksymalnego oszacowań populacji, w których uwzględniono również osoby poniżej 18 r.ż. wnioskodawca wyjaśnił w następujący sposób: *Ze względu na przewlekły charakter choroby Leśniowskiego-Crohna oraz stosunkowo długi okres istnienia programu leczenia ChLC, część spośród dzieci leczonych w programie w horyzoncie czasowym analizy mogła osiągnąć pełnoletniość i zostać zakwalifikowana do leczenia ustekinumabem w latach 2019-2020. Nie zidentyfikowano jednak, jakiej części populacji pediatrycznej leczonej biologicznie w latach 2008-2020 może to dotyczyć. Z tego względu w analizie wrażliwości uwzględniono oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie całkowitej liczby pacjentów leczonych biologicznie w Polsce w latach 2019-2020.*

<sup>8</sup> W wariantcie (E3) wykazano [Redacted content]

<sup>9</sup> Wariant E2 dotyczył parametru *Liczebność populacji docelowej – pacjenci u których zakończono leczenie biologiczne w latach 2008-2018* i zakładał, że [Redacted content]

[Redacted content] wariant K1 dotyczył parametru *Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym* i uwzględniał dane z analizy wrażliwości analizy ekonomicznej.

<sup>10</sup> Wariant B1 dotyczył parametru *Liczebność populacji docelowej*, gdzie oszacowanie wiekości populacji docelowej oparto na danych o całkowitej liczbie chorych (dorośli i dzieci) leczonych w programie lekowym w latach 2008-2020; wariant G1 dotyczył rozpowszechnienia UST w III linii (pacjenci kwalifikujący się po raz pierwszy w latach 2019-2020), który przyjęto na poziomie [Redacted content]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku refundacji preparatu Stelara (ustekinumab). Niektóre warianty analizy wskazują na większy wpływ na budżet NFZ – przykładem jest scenariusz maksymalny, w którym przetestowano alternatywne dane dotyczące wielkości populacji docelowej, wskazujący na wzrost wydatków o [redacted] w II roku refundacji. Wszystkie przytoczone powyżej wyniki dotyczą wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS.

Na uwagę zasługuje fakt, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (szczegóły rozdz. 6.1.1 i 3.1.2.1 AWA), polegający na [redacted] pomiędzy wariantami z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Niemniej w obu wariantach AWB wnioskodawcy istotną składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Stelara. Ponadto inkrementalny koszt terapii UST obliczony w CMA (rozdz. 5.3.4) w rocznym horyzoncie czasowym to ponad [redacted] w porównaniu z ADA oraz ponad [redacted] w porównaniu z INF. W konsekwencji nieznacznie większa liczba pacjentów włączonych do programu niż założono, może skutkować znacznym dodatkowym obciążeniem finansowym NFZ.

W analizowanym wskazaniu ograniczona jest możliwość wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych. Kalkulacji dokonano głównie w oparciu o dostępne dane NFZ (szczegóły w rozdz. 6.1.2 AWA). Jak wskazał wnioskodawca: *w toku szacowania wielkości populacji docelowej konieczne było przyjęcie szeregu założeń i zastosowanie danych pochodzących z różnych źródeł, co może obniżyć pewność uzyskanego wyniku. Jednocześnie starano się korzystać z danych o możliwie najwyższej jakości i najlepiej odzwierciedlających warunki polskie, posiłkując się w wybranych obszarach założeniami konserwatywnymi.*

Należy również zwrócić również uwagę na niepewność oszacowań dotyczących prognozowanego rozpowszechnienia stosowania preparatu Stelara (ustekinumab), [redacted]. Założenia przyjęte arbitralnie są niepewne, a jednocześnie kluczowe dla obliczeń. W związku z tym wpływ rozpowszechnienia leczenia ustekinumabem jest istotny do oszacowań wielkości populacji docelowej, a tym samym ma wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem ustekinumabu ze środków publicznych stanowić będzie objęcie refundacją odpowiedników generycznych/biopodobnych obecnie refundowanych preparatów oryginalnych, zawierających substancje czynne darbepoetyna i paliwizumab.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

**Tabela 51. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej**

Rok refundacji	Przyrost wydatków zgodnie z AWB wnioskodawcy	Oszczędności NFZ związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do grup 1043.1 i 1073.0	Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem zaproponowanych źródeł oszczędności
<b>Analiza z uwzględnieniem RSS dla produktu Stelara (ustekinumab)</b>			
1. rok			
2. rok			

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Stelara (ustekinumab) w 2-letnim horyzoncie czasowym będą niższe niż oszczędności związane z wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych w grupach limitowych: 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę - darbepoetyna (część B i C wykazu leków refundowanych) oraz 1073.0 palivizumab (część B wykazu leków refundowanych). Prognozowana w AR różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem dodatkowym wynikającym z refundacji preparatu Stelara znajduje się w zakresie

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki trafią do refundacji w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE dla paliwizumabu upłynął już w 2015 roku<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biologicals-patent-expiries> dostęp 08.09.2018

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 52. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii – Prof. dr hab. Jarosław Reguła	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii – Prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka
Kryteria kwalifikacji	220 punktów a nie 300 (umiarkowana i nasilona aktywność choroby)	Brak uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	-	
Monitorowanie leczenia	Zakończenie leczenia dorosłych ustekinumabem: Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku: Jest: 1) braku efektów leczenia oceniany zgodnie z zapisami CHPL Powinno być: braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako zmniejszenie CDAI o przynajmniej 70 punktów stosunku do wartości sprzed leczenia	
Monitorowanie programu	-	
Czas leczenia w programie	Powinien wynosić 24 miesiące, tak jak w programie z infliksymabem. Są już korzystne wyniki badań dwuletniego leczenia. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29797519">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29797519</a> <sup>12</sup>	
Kryteria wyłączenia	-	
Inne	Możliwość powrotu do leczenia PRZED upływem 16 tygodni od zakończenia programu u pacjentów, którzy stracą remisję po zakończeniu leczenia w ramach programu	

Tabela 53. Porównanie zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Stelara

Program lekowy	ChPL Stelara	Uwagi analityków Agencji
1.1 Kryteria włączenia (...) Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia ustekinumabem oraz w okresie <u>do 15 tygodni</u> po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu.	<u>Wpływ na płodność, ciążę i laktację:</u> Kobiety w wieku rozrodczym Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez <u>co najmniej 15 tygodni</u> po jego zakończeniu.	W ChPL 15 tygodni określono jako minimalny czas stosowania antykoncepcji po zakończeniu leczenia, natomiast wg zapisów programu lekowego jest to maksymalny wymagany czas stosowania antykoncepcji.
2. Określenie czasu leczenia (...) 1) Terapia indukcyjna trwa 16 tygodni	W schemacie leczenia pierwszą dawkę produktu leczniczego STELARA podaje się dożylnie. Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego STELARA 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną.	Zapisy programu lekowego przewidują dwukrotnie dłuższy czas terapii indukcyjnej (16 tygodni) niż przewidziano w ChPL (8 tygodni) i niż miało to miejsce w badaniach klinicznych. Wg zapisów programu lekowego w fazie indukcji ustekinumab podaje się dwa razy (w momencie rozpoczęcia terapii i po 8 tygodniach, w programie nie doprecyzowano czy druga dawka jest

<sup>12</sup> Sandborn WJ et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018, 48(1):65–77 (wyniki tej publikacji uwzględniono w AKL wnioskodawcy)

Program lekowy	ChPL Stelara	Uwagi analityków Agencji
		dożylna czy podskórna), podczas gdy ChPL przewiduje jednorazowe podanie w momencie rozpoczęcia terapii. Także wg rekomendacji refundacyjnej PBAC 2017 terapia indukcyjna wynosi 8 tygodni.
<p>3. Kryteria wyłączenie (...)</p> <p>2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne</p>	<p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <p>Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica) (...)</p> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:</u></p> <p>(...) Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego STELARA u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie</p>	<p>Kryteria wyłączenie w programie lekowym dotyczące obecności zakażeń są mniej restrykcyjne niż wskazywałby na to ChPL, gdyż obejmują tylko ciężkie zakażenia.</p>
<p>4. Zakończenie leczenia</p> <p>(...) Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku</p> <p>1) braku efektów leczenia ocenianych zgodnie z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p><u>Choroba Crohna</u></p> <p>(...) Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI <math>\geq</math> 100 punktów) w 6. tygodniu.</p>	<p>Nie zdefiniowano pojęcia braku efektów leczenia, a zapisy ChPL nie doprecyzowują kryteriów, wg których powinno to być oceniane. W ChPL jedynie w ramach opisu badań klinicznych przytoczono wartości CDAI określające odpowiedź kliniczną w tych badaniach (CDAI <math>\geq</math> 100 punktów). Jednakże zapisy programu lekowego mogą być różnie interpretowane, biorąc pod uwagę, że ekspert kliniczny, którego uwagi do programu przedstawiono wyżej, proponuje przyjęcie wartości CDAI <math>\geq</math> 70 punktów.</p> <p>Zapisy monitorowania leczenia (pkt 2) pozwalają wnioskować, że skuteczność leczenia jest oceniana w oparciu o wskaźnik CDAI, jednak nie podano wartości granicznych dla tego parametru.</p>
<p>4. Zakończenie leczenia</p> <p>(...) W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia ustekinumabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p>	<p>Zapisy ChPL Stelara nie odnoszą się do ponownego rozpoczęcia terapii po jej zakończeniu.</p>	<p>Możliwość ponownego włączenia do programu budzi wątpliwości pod względem uzasadnienia merytorycznego. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych uzasadniających to postępowanie i potwierdzających jego skuteczność. Zapis „uzasadniona względami medycznymi” jest nieprecyzyjny.</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę na brak ograniczeń co do tego, ile razy dany pacjent może być ponownie włączany do programu.</p>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego–Crohna przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: ustekinumab i Stelara. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Rekomendacje NICE, SMC, CADTH i HAS dotyczą dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, aktywnej chLC po niepowodzeniu/nietolerancji lub przeciwwskazaniach do:

- leczenia standardowego lub anty-TNF $\alpha$  w przypadku NICE i SMC oraz CADTH,
- leczenia standardowego i  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$  w przypadku HAS.

Rekomendacja PBAC 2017 dotyczy dorosłych pacjentów z ciężką chLC. Nie odnaleziono warunków dotyczących wcześniejszego leczenia.

W uzasadnieniach rekomendacji zwrócono uwagę na istniejące dowody kliniczne, które świadczą o wyższej skuteczności stosowania ustekinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu chLC pod względem uzyskania odpowiedzi oraz remisji.

W rekomendacji NICE 2017 zwrócono uwagę na fakt, że wybór leczenia we wnioskowanym wskazaniu powinien być dokonywany indywidualnie na podstawie dyskusji między pacjentem a lekarzem, a jeśli właściwy jest więcej niż jeden z dostępnych leków, powinno się wybrać tańszy z nich (biorąc pod uwagę koszty leków i podania oraz dawkę leków).

Agencja PBAC rekomenduje refundację ustekinumabu na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z infliksymabem. Jako równorzędne dawki uwzględniono: ustekinumab podawany i.v., a następnie podskórnym 90 mg co 8 tyg. oraz infliksymab 5 mg/kg podawany w tygodniu 0, tygodniu 2, tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Stelara (ustekinumab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną chLC po niepowodzeniu, nietolerancji lub przeciwwskazaniach do GKS lub leków immunosupresyjnych lub anty-TNF $\alpha$	Zaleca się stosowanie ustekinumabu w analizowanym wskazaniu. Wybór pomiędzy ustekinumabem a innym leczeniem biologicznym powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji pacjenta z lekarzem na temat zalet i wad terapii. Jeśli właściwy jest więcej niż jeden lek, powinno się wybrać tańszy z nich (po uwzględnieniu kosztu podania, dawki oraz ceny za dawkę leku). Ustekinumab powinien być stosowany do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (w tym potrzeby leczenia chirurgicznego) lub do 12 mies. od rozpoczęcia leczenia, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi wcześniej.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2017	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną chLC, z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją na leczenie standardowe lub anti-TNF $\alpha$ albo z przeciwwskazaniami do takiej terapii	<p>Produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) został zaakceptowany do stosowania w Szkocji w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Stosowanie ustekinumabu wiązało się z istotną klinicznie poprawą w zakresie odpowiedzi na leczenie i remisji w porównaniu z placebo u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną chLC po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia standardowego lub anti-TNF<math>\alpha</math>.</p> <p>Powyższa rekomendacja uwzględnia korzyści wynikające z zaproponowanego <i>Patient Access Scheme (PAS)</i>, które wpłynęły korzystnie na efektywność kosztową ustekinumabu. Rekomendacja zależy od ciągłej dostępności PAS w NHS Szkocji lub ceny, która będzie mu odpowiadać albo będzie niższa.</p>
CADTH 2017	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną chLC z nieadekwatną odpowiedzią lub jej utratą, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania immunomodulatorów lub $\geq 1$ anti-TNF $\alpha$	<p>Zaleca się refundację ustekinumabu w analizowanym wskazaniu, jeśli spełnione są poniższe warunki:</p> <p>Kryterium kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie ustekinumabu powinno być zakończone u pacjentów, którzy nie uzyskają odpowiedzi klinicznej po 8 tyg. terapii indukcyjnej ustekinumabem.</li> </ul> <p>Warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Koszt terapii ustekinumabem nie powinien przekraczać kosztu leczenia najtańszym opcjonalnym lekiem biologicznym.</li> <li>Pacjenci leczeni ustekinumabem powinni być pod kontrolą lekarza specjalisty doświadczonego w leczeniu chLC.</li> </ul> <p>W uzasadnieniu rekomendacji zwrócono uwagę na istniejące dowody kliniczne z badań UNITI-1, UNITI-2 oraz IM-UNITI, których wyniki świadczą o wyższej skuteczności stosowania ustekinumabu w porównaniu z placebo w zakresie uzyskania remisji w fazie indukcji oraz fazy podtrzymującej. Wskazano również na brak dowodów pozwalających na jednoznaczne porównanie ustekinumabu z innymi lekami biologicznymi.</p> <p>Bazując na analizach CDR oszacowano, że współczynnik ICUR dla porównania ustekinumab vs konwencjonalna terapia mieści się w zakresie od \$115,431 do \$189,403 w przeliczeniu na QALY, a w przypadku porównania z innymi lekami biologicznymi od bycia terapią zdominowaną do \$870,045 w przeliczeniu na QALY, przy czym podkreślono dużą niepewność dotyczącą skuteczności ustekinumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, które w tym przypadku ograniczają wnioskowanie z analizy kosztów-efektywności.</p>
HAS 2017	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną chLC, z niepowodzeniem leczenia standardowego (kortykosteroidami lub antysupresantami) i $\geq 1$ anti-TNF $\alpha$	<p>Opinia pozytywna.</p> <p>W leczeniu umiarkowanej do ciężkiej aktywnej chLC uznaje się, że stosowanie produktu leczniczego Stelara jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potrzebne w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu (nieodstateczna odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja) na leczenie standardowe (z zastosowaniem kortykosteroidów lub immunosupresantów) i co najmniej 1 anti-TNF<math>\alpha</math> lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia;</li> <li>- brak jest wystarczających dowodów dotyczących pacjentów nieleczonych uprzednio anti-TNF<math>\alpha</math>.</li> </ul>
PBAC 2017	chLC	<p>PBAC rekomenduje refundację ustekinumabu w leczeniu ciężkiej chLC u dorosłych pacjentów na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z infl ksymbem. Nie zaleca się refundacji ustekinumabu w leczeniu przetokowej chLC.</p> <p>PBAC uznał, że równoważne dawki w leczeniu ciężkiej chLC u dorosłych pacjentów to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab - 5 mg/kg podawany w tygodniu 0, tygodniu 2, tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni; i</li> <li>ustekinumab - podawany i.v. jako dawka początkowa wyznaczana z uwzględnieniem wagi pacjenta, a następnie podskórnie 90 mg co 8 tygodni.</li> </ul>



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	poziom refundacji 100 %, po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	Tak
Belgia	Tak	poziom refundacji 75 %	Nie
Bułgaria	Nie	nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	Tak	poziom refundacji 100 %	Tak
<b>Cypr</b>	Nie	nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	poziom refundacji 100%, refundacja indywidualna	Tak
Dania	Tak	poziom refundacji 100 %, po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	Tak
<b>Estonia</b>	Tak	poziom refundacji 100 %	Tak
Finlandia	Tak	poziom refundacji 40 %	Nie
Francja	Tak	poziom refundacji 65% (dodatkowe ubezpieczenie skutkujące brakiem dopłaty dla pacjenta), po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	Tak
<b>Grecja</b>	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Tak	poziom refundacji 100 %, po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	Tak
Holandia	Tak	poziom refundacji 100 %	Tak
Irlandia	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Tak	poziom refundacji 100 %	Nie
<b>Litwa</b>	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	poziom refundacji 100 %	Nie
Malta	Nie	nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	dla pacjentów dorosłych 10% dopłaty od ceny publicznej (minimum 5 Euro - maksimum 10 Euro)	Nie
Norwegia	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	Nie	nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie	nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Tak	poziom refundacji 100 %, po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	Tak
<b>Słowenia</b>	Tak	poziom refundacji 100 %	Tak
Szwajcaria	Tak	poziom refundacji 100 %	Nie
Szwecja	Tak	poziom refundacji 100 %	Tak
<b>Węgry</b>	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	poziom refundacji 100 %, po niepowodzeniu anti-TNF $\alpha$	Tak
Włochy	Tak	nie dotyczy	Nie dotyczy

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 09.08.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 12 krajach są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.08.2018 r., znak PLR.4600.1601.2017.PB.11 oraz PLR.4600.1600.2017.PB.11 (data wpływu do AOTMiT 2.08.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Stelara (ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml, kod EAN: 5909991307066;
- Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml, kod EAN: 5909997077512,

W ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”.

Wskazanie zarejestrowane dotyczące ChLC brzmi następująco: „Produkt STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.” Wnioskowane wskazanie refundacyjne, definiowane przez kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”, jest węższe od wskazania zarejestrowanego zarówno pod względem stopnia ciężkości choroby (tylko pacjenci z ciężką czynną postacią ChLC), jak i pod względem rodzaju wcześniejszych terapii, ograniczonych tylko do inhibitorów TNF alfa (brak odpowiedzi na leczenie  $\geq 1$  inhibitorem TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia).

### Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

Wśród nieswoistych, ogólnych objawów ChLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

Naturalny przebieg choroby: ChLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różne długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie, zaś chorobowość na 40-50 na 100 tys. mieszkańców.

### Alternatywne technologie medyczne

W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia ChLC dostępne są dwa preparaty należące do grupy anty-TNF $\alpha$  tj. adalimumab (ADA) i infliksymab (INF), przy czym w przypadku nieskuteczności jednego z nich istnieje możliwość zastosowania drugiego preparatu. Zgodnie z europejskimi wytycznymi ECCO-EFCCA 2017 wszystkie obecnie dostępne terapie anty-TNF wydają się mieć podobną skuteczność w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i podobne profile zdarzeń niepożądanych, więc wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta i kosztu.

W analizach wnioskodawcy zdecydowano się nie uwzględniać infliksymabu jako komparatora ze względu na: „Brak dowodów naukowych (randomizowanych badań klinicznych) w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej (ADA) – brak dowodów potwierdzających skuteczność INF po niepowodzeniu innego anty-TNF $\alpha$ ” oraz fakt, że „

Komparatory wskazane przez wnioskodawcę to adalimumab i najlepsza terapia wspomagająca (BSC). Dodatkowo w AE i BIA uwzględniono koszty infliksymabu.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Wyniki porównania pośredniego UST vs ADA przeprowadzone dla fazy indukcji terapii nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w odsetku pacjentów z remisją choroby ani też w średniej zmianie jakości życia wg skali IBDQ i skali SF-36, komponenta fizyczna (PCS). Zarówno w badaniach dotyczących UST jak i w badaniu dotyczącym ADA w grupie przyjmującej lek odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i w odsetek pacjentów z remisją choroby był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie BSC.

Wyniki badania Sandborn 2018 potwierdzają utrzymywanie się remisji w fazie podtrzymania trwającej do 92 tygodni u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie ustekinumabem w 8-tygodniowej fazie indukcji.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Profil bezpieczeństwa UST i ADA wydaje się być zbliżony pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, że w badaniach dotyczących UST w fazie indukcji odsetek ten był zbliżony do odsetka w grupie BSC (64% vs 67%), natomiast w badaniu dotyczącym ADA był niższy, a różnica osiągnęła istotność statystyczną (57% vs 73%). W fazie podtrzymania zarówno w badaniach dotyczących UST jak i w badaniach dotyczących ADS odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane był wyższy niż w fazie indukcji i wynosił 80-90%.

W fazie indukcji w grupie UST najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia: UST vs BSC: 24% vs 24% (ADA vs BSC: 16% vs 24%), a także ból głowy: UST vs BSC: 9% vs 8% (ADA vs BSC: 5% vs 7%).

W fazie podtrzymania w grupie UST najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia występujące u blisko połowy pacjentów, jednakże podobny odsetek zakażeń miał miejsce w grupie BSC (UST vs BSC: 46-48% vs 50%). W badaniach dotyczących ADA zakażenia występowały u 44% do 60% pacjentów, podczas gdy w grupie BSC u 34-37% (w dwóch z czterech porównań różnica osiągnęła istotność statystyczną na niekorzyść ADA). Ból głowy występował w grupie UST występował u zbliżonego odsetka pacjentów jak w grupie BSC: UST vs BSC: 11-12% vs 11% (ADA vs BSC: 10-14% vs 6-9%, w jednym z trzech porównań różnica osiągnęła istotność statystyczną na niekorzyść ADA).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując m.in. UST z BSC w ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz z ADA, refundowanym obecnie m.in. w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” w ramach analizy kosztów-konsekwencji (CCA).

Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań przedstawił również dodatkowy wariant analizy wykonany metodą minimalizacji kosztów (CMA) porównujący koszty stosowania UST z ADA i INF zakładający porównywalną skuteczność tych leków. W zakresie CMA, w związku z niepewnymi założeniami przyjętymi w tym wariantcie i brakiem ich uzasadnienia analitycy Agencji przeprowadzili jednak analizę CMA w ramach obliczeń własnych.

W zależności od linii leczenia biologicznego ciężkiej, czynnej chLC zdaniem analityków Agencji można wyróżnić różne technologie opcjonalne w zależności od linii leczenia biologicznego:

- w ramach II linii leczenia: ADA i INF;
- w ramach III i dalszych linii leczenia: BSC.

Ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami dotychczas refundowanymi w II linii leczenia biologicznego, w tym przypadku spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku refundacji produktu leczniczego Stelara (ustekinumab). Warianty minimalny i maksymalny wykazały wydatki NFZ w zakresie [redacted] w I roku oraz w zakresie [redacted] w II roku refundacji wnioskowanej technologii medycznej. Wszystkie powyższe wyniki dotyczą wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS.

W analizowanym wskazaniu ograniczona jest możliwość wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych. Niepewne są również założenia dotyczące prognozowanego rozpowszechnienia stosowania ustekinumabu. Przyjęcie szeregu założeń oraz zastosowanie danych pochodzących z różnych źródeł, [redacted], może mieć wpływ na wiarygodność wyników uzyskanych w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zapisy programu lekowego przewidują dwukrotnie dłuższy czas terapii indukcyjnej (16 tygodni) niż przewidziano w ChPL (8 tygodni) i niż miało to miejsce w badaniach klinicznych. Wg zapisów programu lekowego w fazie indukcji ustekinumab podaje się dwa razy (w momencie rozpoczęcia terapii i po 8 tygodniach, w programie nie doprecyzowano czy druga dawka jest dożylna czy podskórna), podczas gdy ChPL przewiduje jednorazowe podanie w momencie rozpoczęcia terapii.

Możliwość ponownego włączenia do programu budzi wątpliwości pod względem uzasadnienia merytorycznego. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych uzasadniających to postępowanie i potwierdzających jego skuteczność. Zapis „uzasadniona względami medycznymi” jest nieprecyzyjny. Ponadto należy zwrócić uwagę na brak ograniczeń co do tego, ile razy dany pacjent może być ponownie włączany do programu.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla ustekinumabu w leczeniu chLC. Wszystkie rekomendacje były pozytywne. Spośród pięciu odnalezionych rekomendacji trzy (NICE 2017, SMC 2017, CADTH 2016) dotyczą dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej chLC po niepowodzeniu leczenia standardowego, a jedna (HAS 2017) dodatkowo po niepowodzeniu  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$ . Rekomendacja PBAC 2017 dotyczy dorosłych pacjentów z ciężką chLC (nie odnaleziono warunków dotyczących wcześniejszego leczenia). W uzasadnieniach rekomendacji zwrócono uwagę na istniejące dowody kliniczne, które świadczą o wyższej skuteczności stosowania ustekinumabu w porównaniu z placebo w leczeniu chLC pod względem uzyskania odpowiedzi oraz remisji.

### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej (AKL):</b>		
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją wskazaną w wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W ramach przedłożonych analiz populacja zdefiniowana w schemacie PICO, czyli populacja, w której będzie stosowana wnioskowana interwencja, została określona jako „Dorośli pacjenci z ciężką (&gt;300 pkt. CDAl) postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie <math>\geq 1</math> anty-TNF<math>\alpha</math>”. Jednakże zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do terapii ustekinumabem będą kwalifikowani również pacjenci, u których występują przeciwwskazania lub objawy nietolerancji leczenia inhibitorami TNF-alfa</p>	<b>TAK</b>	W ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawiono stosowne wyjaśnienie i doprecyzowano zapisy AKL.
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera błędne zestawienia wyników uzyskanych w badaniach, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W AKL zidentyfikowano błędy w przedstawionych wynikach (...).</p>	<b>TAK</b>	Skorygowano zidentyfikowane omyłki.
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracji Stanów Zjednoczonych Ameryki (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie klinicznej (AKL) nie uwzględniono danych pochodzących z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Ponadto nie uwzględniono danych pochodzących ze strony WHO, która wskazywana jest jako źródło informacji o bezpieczeństwie przez aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych.</p>	<b>TAK</b>	Przedstawiono stosowne uzupełnienia.
<b>W ramach analizy ekonomicznej (AE):</b>		
<p>1. Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5 ust. 3 i 4 Rozporządzenia.</p> <p>Wyjaśnienie: Ze względu na refundację infliksymabu w programie lekowym B.32 należy uwzględnić ten lek jako technologię opcjonalną dla ustekinumabu po nieskuteczności adalimumabu stosowanego w I linii leczenia biologicznego. Ze względu na brak dowodów naukowych odznaczających się wysoką jakością umożliwiających wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu z infliksymabem w analizowanym wskazaniu, można odstąpić od przeprowadzenia takiego porównania w ramach AKL.</p> <p>(...) W AE można (...) dokonać porównania kosztów terapii ustekinumabem z infliksymabem.</p> <p>Należy przy tym wziąć pod uwagę fakt, iż w powyższej sytuacji spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Uwzględnienie wszystkich komparatorów jest więc konieczne dla porównania kosztów stosowania ustekinumabu z kosztami technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p>	<b>TAK</b>	<p>Zdaniem wnioskodawcy dokonanie wiarygodnego porównania skuteczności UST i INF nie jest możliwe z powodu braku odpowiednich dowodów we wnioskowanym wskazaniu po niepowodzeniu innego TNF-alfa. Ponadto brak jest wytycznych klinicznych na poziomie europejskim i krajowym, które wskazywałyby INF jako zalecaną terapię po niepowodzeniu innego leku TNF-alfa. Zwrócono również uwagę na dłuższe stosowanie INF w programie lekowym B.32 (24 mies.) niż w proponowanym programie dla UST (12 mies.)</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>[redacted] Niemniej jednak, wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w formie załącznika do pisma dotyczącego uzupełnienia wymagań minimalnych.</p>
<b>W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</b>		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie wnioskodawcy wyjaśniono, iż [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Proszę o wskazanie, czy pacjenci z przeciwwskazaniami stwierdzonymi przed wdrożeniem terapii biologicznej lub nietolerancją leczenia biologicznego zostali uwzględnieni w analizach wnioskodawcy. W przypadku braku uwzględnienia powyższych kryteriów w ramach oszacowań należy wskazać, iż niespełnione są również zapisy § 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia. W przypadku pominięcia części populacji, należy uwzględnić dodatkowych pacjentów w oszacowaniach.</p>	<b>TAK</b>	Przedstawiono odpowiednie uzasadnienie.
<p>2. AWB nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w § 6. ust. 1 pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Ze względu na wątpliwości związane z oszacowaniami dotyczącymi populacji, która będzie stosowała lek Stelara po objęciu go refundacją, zasadnym jest przedstawienie obliczeń minimalnej oraz maksymalnej inkrementalnej zmiany wydatków w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych.</p>	<b>TAK</b>	Przedstawiono odpowiednie uzasadnienie oraz uzupełniono analizę wrażliwości.
<b>W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</b>		
<p>1 Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>2. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie:</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości ustekinumabu nad lekami z grupy TNF-alfa stosowanymi w II linii leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna: adalimumabem i infliksymabem. Nie przedstawiono również wystarczających dowodów naukowych umożliwiających stwierdzenie podobnej skuteczności tych leków. Co więcej wytyczne kliniczne nie wskazują na wyższą skuteczność którejkolwiek z analizowanych technologii. W związku z powyższym sporządzenie analizy kosztów-konsekwencji jest zasadne.</p> <p>Niemniej zgodnie z Wytycznymi AOTMiT analiza kosztów-konsekwencji „oznacza tabelaryczne przedstawienie wartości średnich wraz z miarą rozrzutu dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• konsekwencji/wyników zdrowotnych;</li> <li>• składowych kosztów zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt opieki itd.).”</li> </ul> <p>Analiza konsekwencji-kosztów nie powinna więc bazować na dostosowaniu analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z zastosowaniem modelu ekonomicznego. Ze względu na fakt, iż wyniki uzyskane w procesie modelowania przeprowadzonego w AE zostały wykorzystane do oszacowań przeprowadzonych w AWB, istnieje konieczność wdrożenia zmian w obydwu analizach. Ponadto proszę o przedstawienie analizy konsekwencji-kosztów, oddzielnie dla fazy indukcji i fazy podtrzymania oraz łącznie dla obu</p>	<b>TAK</b>	<p>Przedstawiono stosowne uzupełnienia i wyjaśnienia.</p> <p>Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko odnośnie przedstawienia analizy konsekwencji kosztów na podstawie analizy kosztów użyteczności.</p> <p>Nie przedstawiono wyników analizy kosztów konsekwencji oddzielnie dla fazy indukcji i fazy podtrzymania, ponieważ wnioskowane wskazanie i zapisy programu lekowego dla UST dotyczą 12 mies. terapii. Ponadto analizę wykonano w horyzoncie dożywności.</p> <p>Odsetek pacjentów stosujących samodzielnie adalimumab w chorobie Leśniowskiego-Crohna przyjęto na podstawie AWA dla produktu Humira we wskazaniu: reumatologiczne zapalenie stawów. Zdaniem analityków Agencji, na</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>faz.</p> <p>W analizie podstawowej Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet nie uwzględniono faktu, iż ze względu na łatwość podania ustekinumabu i adalimumabu w ramach terapii podtrzymującej pacjenci mają możliwość przyjmowania obydwu leków w warunkach domowych. Dlatego zasadnym jest przyjęcie w scenariuszach podstawowych analiz, iż część pacjentów korzysta z możliwości przyjmowania leków samodzielnie i nie są w związku z tym ponoszone koszty związane z podaniem leku przez personel medyczny.</p> <p>Niezasadnym wydaje się przyjęcie, iż koszt monitorowania pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna u pacjentów stosujących terapię BSC z odpowiedzią na leczenie będzie wyższy niż w przypadku pacjentów w programie lekowym. Zasadnym wydaje się przyjęcie, że koszt ten będzie taki sam.</p>		<p>podstawie opinii ekspertów klinicznych w leczeniu chLC odsetek ten może być wyższy (patrz rozdz. 5.3.2 AWA).</p>
<b>W ramach wskazania źródeł danych</b>		
<p>1. Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. nieopublikowanego badania (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>[REDACTED]</p>	<b>TAK</b>	-

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono informacji o konflikcie interesów każdego z autorów analiz.

Analiza problemu decyzyjnego: nd

Analiza kliniczna: nd

Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości testującej niepewne założenia dotyczące intensyfikacji leczenia, kosztów monitorowania leczenia oraz efektywności terapii w fazie indukcji i podtrzymania na podstawie CDAI70.

Analiza wpływu na budżet: nd.



## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Colombel 2007	Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. <i>Gastroenterology</i> 132(1):52–65.
Colombel 2017a	Colombel J, Sloan S, Gasink C, Gao LL. (2017) Response and remission after 16 weeks of ustekinumab-an all patients analysis from the uniti crohn's studies. <i>United european gastroenterology journal</i> 5(5 Supplement 1):A308.
Colombel 2017b	Colombel J, Sloan S, Gasink C, Gao LL. (2018) Response and remission after 16 weeks of ustekinumab- An all patients analysis from the UNITI Crohn's studies. <i>American Journal of Gastroenterology</i> 113:S3.
Colombel 2018	Colombel J, Sloan S, Gasink C, Gao LL. Response and remission after 16 weeks of ustekinumab: An all patients analysis from the uniti Crohn's studies. <i>American Journal of Gastroenterology</i> 112:s397.
Feagan 2016	Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, i in. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> 375(20):1946–1960.
Feagan 2017	Feagan B, Gasink C, Pollack P, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J. P549 Effect of maintenance Ustekinumab on corticosteroid-free clinical outcomes in patients with Crohn's disease. <i>Poster presentations: Clinical: Therapy and observation (2017)</i> .
Feagan 2017c	Feagan B, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Chiou C., Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers W. de, Panaccione R, Greenberg G, i in. (2017) Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase2b study of ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease . Abstract P300. <i>Journal of crohn's &amp; colitis</i> 6:S129–S130.
Gasink 2014a	Gasink C, Chan D, Gao LL, Schenkel B, Han C. (2014) Assessment of sleep impairment in patients with crohn's disease: results from the ustekinumab certifi study. <i>Gastroenterology</i> 144:S231.
Hibi 2010	Hibi T, Watanabe M, Camez A, Alam S, Chao J, Mulani P, Yang M. (2010) Japanese patients with moderately to severely active Crohn's disease experience improved quality of life with adalimumab treatment. <i>Gastroenterology</i> (138):S321.
Kamm 2011	Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, Pollack PF, Zhou Q, Robinson AM. (2011) Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 34(3):306–317.
Li 2017	Li K, Chan D, Pollack P, Jacobstein D, Brodmerkel C, Gasink C. (2017) Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease P465. <a href="https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2017/item/p465-efficacy-of-ustekinumab-for-induction-and-maintenance-of-histological-healing-in-patients-with-crohn-s-disease-2.html?highlight=YToxOntpOjA7czoxMToidXN0ZWtpbnVtYWliO30=">https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2017/item/p465-efficacy-of-ustekinumab-for-induction-and-maintenance-of-histological-healing-in-patients-with-crohn-s-disease-2.html?highlight=YToxOntpOjA7czoxMToidXN0ZWtpbnVtYWliO30=</a>
Loftus 2008	Loftus EV, Feagan BG, Colombel J-F, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, Pollack PF, Chao J, Mulani P. (2008) Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. <i>Am. J. Gastroenterol.</i> 103(12):3132–3141.
Loftus 2009a	Loftus EV, Colombel JF, Rugeerts P, Rubin DT, Chen N, Mulani P, Chao J. (2009) Quality-of-life improvements in patients with Crohn's disease treated for 3 years with adalimumab in an open-label extension of CHARM. <i>Gastroenterology</i> (136):A179.
Naessens 2016	Naessens, Johanns J, Gasink C. (2016) Different induction response criteria do not influence 1-year response and remission rates of ustekinumab 90 mg Q8W in phase III program. <i>American Journal of Gastroenterology</i> 111(S303):.
Panaccione 2009	Panaccione R, Colombel JF, Sandborn W, Rutgeerts P, D'Haens G, Lomax K, Li J, Pollack P. (2009) Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active crohn's disease through 2 years. <i>Gastroenterology</i> (23):A-134.
Panaccione 2009c	Panaccione R, Colombel J, Sandborn W, Rutgeerts P, D'Haens G, Lomax K, Li J, Pollack P. (2009) Adalimumab therapy maintains remission for up to 3 years in patients with moderately to severely active Crohn's disease: Results from an open-label extension of CHARM. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> (15):S43.

Panaccione 2010	Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, Chao J, Mulani PM, Pollack PF. (2010) Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 31(12):1296–1309.
Panaccione 2013	Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. (2013) Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 38(10):1236–1247.
Panaccione 2018	Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa J-F, Petersson J, Robinson AM. (2018) Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. <i>J Crohns Colitis</i> 12(8):930–938.
Raport CSR UNITI-1	Clinical Study Report Summary. UNITI-1. <a href="http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct01369329.pdf">http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct01369329.pdf</a>
Raport CSR CERTIFI	Clinical Study Report Summary. CERTIFI. <a href="http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00771667.pdf">http://yoda.yale.edu/sites/default/files/nct00771667.pdf</a>
Raport CSR GAIN	Raport dla badania GAIN. M04-691 Clinical Study Report. Abbvie <a href="https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M04-691.pdf">https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M04-691.pdf</a>
Raport CSR Watanabe	Clinical Study Report Summary. Watanabe. <a href="https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M04-729.pdf">https://www.abbvie.com/wp-content/uploads/2016/10/adalimumab_M04-729.pdf</a>
Raport EMA dotyczący adalimumabu	EMA. (2012) Humira (adalimumab) Assessment report. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500133080.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500133080.pdf</a>
Raport EMA dotyczący ustekinumabu	EMA. (2016) Assessment report. Stelara. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000958/WC500217159.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000958/WC500217159.pdf</a>
Raport FDA dotyczący adalimumabu	FDA. Humira (Adalimumab) Full label Prescribing information. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s0276lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125057s0276lbl.pdf</a>
Raport FDA dotyczący ustekinumabu	FDA. (2016) STELARA® (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous full prescribing information. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761044lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761044lbl.pdf</a>
Raport NICE dotyczący ustekinumabu	NICE. (2017) Ustekinumab for previously treated moderate to severe active Crohn's disease [ID843]. Final appraisal determination. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10098/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10098/documents/final-appraisal-determination-document</a>
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00077779)	Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease NCT00077779. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00077779">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00077779</a>
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00445432)	A Study of Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease NCT00445432. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00445432">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00445432</a>
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00445939)	A Study of Adalimumab for the Induction of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease NCT00445939. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00445939?term=NCT00445939&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00445939?term=NCT00445939&amp;rank=1</a>
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00771667)	A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab in Patients With Moderate to Severe Active Crohn's Disease Who Have Been Previously Treated With Anti-TNF Therapy CERTIFI_NCT00771667. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00771667">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00771667</a>
Raport z clinicaltrials.gov (NCT1369329)	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonist Therapy (UNITI_1) NCT01369329. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01369329?sect=X4301256">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01369329?sect=X4301256</a>
Raport z clinicaltrials.gov (NCT1369355)	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (IM_UNITI) NCT01369355. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01369355?sect=X4301256">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01369355?sect=X4301256</a>
Raport z clinicaltrials.gov (NCT00195715)	Long-term Safety and Tolerability Study of Adalimumab in Subjects With Crohn's Disease NCT00195715. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00195715">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00195715</a>

Rutgeerts 2009c	Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P., D'Haens G, Lomax K, Li J, Pollack P. (2009) Maintenance of long-term remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease treated for 3 years with Adalimumab: Results from the open-label ADHERE study. <i>Gastroenterology</i> (136):A652.
Rutgeerts 2012	Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, Reinisch W, EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. (2012) Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. <i>Gastroenterology</i> 142(5):1102–1111.e2.
Rutgeerts 2016a	Rutgeerts P, Gasink C, Blank M, Lang Y, Johanns J, Gao LL, Sands B, Hanauer S, Feagan B. (2016) A multicenter, double-blind, Placebo (PBO)-controlled PH3 study of Ustekinumab (UST), A human IL-12/23p40 MAB, in moderate-severe Crohn's Disease (CD) refractory to anti-TNFA: uniti-1. <i>Gut. Conference: british society of gastroenterology annual general meeting 2016</i> 65:A3–A4.
Rutgeerts 2016b	Rutgeerts P, Gasink C, Blank M, Lang Y, Johanns J, Gao LL, Sands B, Hanauer S, Feagan B, Targan S, Ghosh S. (2016) A multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ustekinumab, a human interleukins-12/23p40 mab, in moderate-severe Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor $\alpha$ : UNITI-1. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 10:S11–S12.
Sanborn 2007a	Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. <i>Ann. Intern. Med.</i> 146(12):829–838.
Sanborn 2018	Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Ghosh S, Villiers WJS de, Colombel J-F, Feagan BG. (2018) Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 48(1):65–77.
Sandborn 2012a	Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers WJS de, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, i in. (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. <i>CERTIFI. N. Engl. J. Med.</i> 367(16):1519–1528.
Sandborn 2013b	Sandborn WJ, Colombel J-F, Panés J, Castillo M, Robinson AM, Zhou Q, Yang M, Thakkar R. (2013) Exploring the use of adalimumab for patients with moderate Crohn's disease: subanalyses from induction and maintenance trials. <i>J Crohns Colitis</i> 7(12):958–967.
Sandborn 2014b	Sandborn W, Wolf D., Colombel JF, Panes J, Eichner S, Iezzi A, Zhou Q, Robinson A, Castillo M, Thakkar R. (2014) Adalimumab achieves efficacy in mucosal healing regardless of baseline disease severity in patients with crohn's disease: Data from extend. <i>Gastroenterology</i> (146):S-589.
Sandborn 2016a	Sandborn W, Feagan B, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S. (2016) A PH3 randomised, multicenter, double-blind, Placebo (PBO)-controlled study of Ustekinumab (UST) maintenance therapy in moderate-severe Crohn's Disease (CD) PTS: results from IM-Uniti. <i>Gut</i> 61(1):A32–A34.
Sandborn 2016b	Sandborn W, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Hanauer S, Wolf G. (2016) Endoscopic healing in induction and maintenance with ustekinumab in the phase 3 uniti crohn's disease program. <i>The american journal of Gastroenterology</i> 111(Supplement 1):S278–S289.
Sandborn 2016c	Sandborn W, Blank M, Lang Y, Johanns J, Gao LL, Sands B, Hanauer S. (2016) A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase3 study of ustekinumab, a Human IL-1-/-3p40 mAB, in moderate-service Crohn's disease refractory to anti-TFN $\alpha$ : UNITI 1. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> . 2(S1):.
Sandborn 2016d	Sandborn W, Feagan B, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S, Targan S. (2016) A phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab maintenance therapy in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from im-uniti. <i>Gastroenterology</i> 150:S157–S158.
Sandborn 2017a	Sandborn W, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S, Targan S, Ghosh S, Villiers W. de, Colombel J., Feagan B. (2017) Long-term efficacy and safety of ustekinumab for crohn's disease: results from im-uniti long-term extension through two years. <i>Gastroenterology</i> 152(5):S585.
Sandborn 2017b	Sandborn W, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Sands B, Hanauer S, Targan S, Ghosh S, Villiers W. de, Colombel J., Feagan B. (2017) OP010 Long term efficacy and safety of Ustekinumab for Crohn's disease: results from IM-UNITI long-term extension through 2 years. <i>Oral ECCO presntations 2017</i> .
Sandborn 2017c	Sandborn W, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johanns J, Guzzo C. (2017) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase2b study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results through week 22 from the CERTIFI trial. <i>Gastroenterology</i> 140:S109.

Sandborn UEGW 2018 abstrakt	Sandborn W, Rutgeerts P, <i>et al.</i> Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: Results from IM-UNITI long-term extension through 3 years. <i>United European Gastroenterology Week (UEGW 2018)</i> 20–24 October, 2018; Vienna, Austria. <a href="https://www.marketwatch.com/press-release/janssens-stelara-ustekinumab-demonstrates-sustained-efficacy-in-improving-clinical-remission-rates-in-patients-with-moderate-to-severe-crohns-disease-throughout-three-years-2018-10-24">https://www.marketwatch.com/press-release/janssens-stelara-ustekinumab-demonstrates-sustained-efficacy-in-improving-clinical-remission-rates-in-patients-with-moderate-to-severe-crohns-disease-throughout-three-years-2018-10-24</a>
Sands 2014	Sands B, Gasink C, Gao LL, Blank M, Johans J, Guzzo C, Chiou C., Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers W, Panaccione R, Greenberg G, <i>i in.</i> (2011) Health related quality of life results through week 22 from the CERTIFI study, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase2b study of Ustekinumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease. p-39. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> (17):S24.
Sands 2016a	Sands B, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johans J, Szapary P, Colombel J., Targan S, Ghosh S, Sandborn W. (2016) Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from the im-uniti maintenance study. <i>American Journal of Gastroenterology, Supplements</i> 111:S302–S303.
Sands 2016b	Sands B, Han C, Gasink C, Szapary P, Gao LL, Feagan B. (2016) Ustekinumab improves general health status and disease-specific health related quality of life of patients with moderate to severe crohn's disease: Results from the uniti and IMUNITI phase 3 clinical trials. <i>Gastroenterology</i> 150:S1004.
Sands 2018	Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L-L, Lang Y, Targan S, Sandborn WJ, Feagan BG. (2018) The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. <i>J Crohns Colitis</i> 12(8):883–895.
Watanabe 2012	Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Camez A, Study Investigators. (2012) Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis</i> 6(2):160–173.
Watanabe 2014	Watanabe M, Hibi T, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Petersson J, Thakkar R. (2014) Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. <i>J Crohns Colitis</i> 8(11):1407–1416.
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
ACG 2018	Lichtenstein G <i>i wsp.</i> , ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. <i>Am J Gastroenterol</i> 2018; 113:481–517.
AGA 2013	Terdiman J <i>i wsp.</i> American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- $\alpha$ Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. <i>Gastroenterology</i> 2013;145:1459–1463.
CADTH 2017	CADTH 2017. Final recommendation for ustekinumab (Stelara). Indication: Crohn's disease. U.S. Department of Health and Human Services <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501_complete_Stelara_Mar-23-17.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0501_complete_Stelara_Mar-23-17.pdf</a>
ECCO-EFCCA 2017	Gomollon F <i>i wsp.</i> 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2017, 3–25.
Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii i PTG-E 2012	Łodyga M <i>i wsp.</i> Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. <i>Prz Gastroenterol</i> 2012; 7 (6): 317–338.
Grupa Robocza PTG-E ds. NChZJ /Fundacja Eksperti dla Zdrowia 2017	Rydzewska G, Dobrowolska A, Eder P, Gonciarz M, Kłopocka M, Łodyga M, Małecka-Panas E, Radwan P, Szkudłapski D, Panufnik P, Głuszek-Osuch M, Golik M, Gryglewicz J, Domańska-Sadynica M. Model opieki koordynowanej nad pacjentem z nieswoistymi Chorobami Zapalnymi Jelit. Warszawa, 2017. <a href="http://www.ptg-e.org.pl/Model-koordynowanej-opieki-nad-pacjentem-z-nieswoistymi-chorobami-zapalnymi-jelit.201.html">http://www.ptg-e.org.pl/Model-koordynowanej-opieki-nad-pacjentem-z-nieswoistymi-chorobami-zapalnymi-jelit.201.html</a>
HAS 2017	HAS 2017. Commission De La Transparence. Ustekinumab. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15849_STELARA_PIC_EI_CROHN_Avis1_CT15849&amp;15850.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15849_STELARA_PIC_EI_CROHN_Avis1_CT15849&amp;15850.pdf</a>
HAS 2017b	HAS 2017. Brief summary of the Transparency Committee Opinion. Stelara (ustekinumab), immunosuppressive interleukin inhibitor. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/stelara_psoado_summary_ct14846.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/stelara_psoado_summary_ct14846.pdf</a>

NICE 2012/2016	NICE 2012 (aktualizacja: 2016). Crohn's disease: management. Clinical guideline [CG152]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/chapter/Recommendations#infliximab-and-adalimumab">https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/chapter/Recommendations#infliximab-and-adalimumab</a>
NICE 2017	NICE 2017. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/resources/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-previous-treatment-pdf-82604848449733">https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/resources/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-previous-treatment-pdf-82604848449733</a>
PBAC 2017	PBAC 2017. March 2017 PBAC meeting – positive recommendations. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-03/positive-recommendations-2017-03.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-03/positive-recommendations-2017-03.pdf</a>
SMC 2017	SMC 2017. Final recommendation for ustekinumab (Stelara). Indication: moderately to severely active Crohn's disease. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ustekinumab_Stelara_FINAL_June_2017_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ustekinumab_Stelara_FINAL_June_2017_for_website.pdf</a>
WGO 2015	Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, Gearry R, Goh K-L, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey J-F, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A. (2015) WGO Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. <a href="http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015-update.pdf">http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015-update.pdf</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
AWA Humira	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 11/2018. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/011/AWA/11_AWA_OT.4331.1.2018_AWA_Humira_MIZS_RZS.09.03.2018.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/011/AWA/11_AWA_OT.4331.1.2018_AWA_Humira_MIZS_RZS.09.03.2018.pdf</a>
AWA Inflectra 2015	Inflectra (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/AW/144_AW_OT_4351_49_INFLECTRA_infliksymab_AE_2015.12.10.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/AW/144_AW_OT_4351_49_INFLECTRA_infliksymab_AE_2015.12.10.pdf</a>
Azzabi Zouraq 2017	Azzabi Zouraq I, Wilson M, Hather G, Curtis R, Luo M, Khalid J, Minda K. Cost-Effectiveness of Vedolizumab Compared with Ustekinumab as Treatment for Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease in the United States. <i>ISPOR 22nd Annual International Meeting</i> ; 2017; Boston, USA.
CADTH 2017	CDR Pharmacoeconomic Review Report - Ustekinumab (Stelara). <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0501_Stelara_PE_Report.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0501_Stelara_PE_Report.pdf</a>
Hansson-Hedblom 2018	Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enkusson D, Troelsgaard Buchholt A, Karlsson L. (2018) Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. <i>Cost Eff Resour Alloc</i> 16:28.
Holko 2016	Holko P, Kawalec P, Mossakowska M, Pilc A. (2016) Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland. <i>PLoS One</i> 11(12)
Holko 2018	Holko P, Kawalec P, Pilc A. (2018) Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ Antagonist. <i>Pharmacoeconomics</i> 36(7):853–865.
NICE 2017	NICE. Single Technology Appraisal. Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy [ID843]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10098/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10098/documents/committee-papers</a>

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna Ustekinumab (Stelara) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wersja 2.0. HTA Consulting, październik 2018.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Stelara - pismo znak JC/MEA/157/10/2018 z dn. 8.201.2018 r.