

Rekomendacja nr 114/2018**z dnia 16 listopada 2018 r.****Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Stelara
(ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
130 mg, 1 fiol. 30 ml; Stelara (ustekinumabum), roztwór
do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk.,
1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby
Leśniowskiego-Crohna (chLC)
(ICD-10 K50)”****Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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 K50)”
pod warunkiem obniżenia kosztów stosowania ustekinumabu do porównywalnych z kosztami stosowania leków z grupy inhibitorów TNF-alfa stosowanych w funkcjonującym programie lekowym B.32 oraz doprecyzowania zapisów proponowanego programu lekowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ustekinumabu (UST) w populacji dorosłych pacjentów z ciężką postacią (CDAI >300 pkt) choroby Leśniowskiego-Crohna, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 preparatem z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z adalimumabem (ADA) oraz bezpośrednio z leczeniem objawowym (ang. best supportive care, BSC). Analizę kliniczną przeprowadzono na podstawie badań RCT, porównujących UST/ADA z BSC.

Wyniki analizy skuteczności dla 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 według skali IBDQ i SF-36. Natomiast w badaniach porównujących bezpośrednio UST z BSC odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść UST w porównaniu z BSC w niektórych punktach końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, remisji choroby i jakości życia według skali IBDQ i SF-36.

Analiza bezpieczeństwa UST i ADA wykazała, że profil bezpieczeństwa ocenianych leków wydaje się być zbliżony pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Jednakże należy zwrócić uwagę, że w badaniach dotyczących UST w fazie indukcji odsetek ten był zbliżony do odsetka w grupie BSC, natomiast w badaniu dotyczącym ADA był niższy, a różnica osiągnęła istotność statystyczną. W fazie podtrzymania zarówno w badaniach dotyczących UST, jak i w badaniach dotyczących ADA 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 oraz ból głowy, zaś w fazie podtrzymania – zakażenia, występujące u blisko połowy pacjentów, przy czym podobny odsetek zakażeń miał miejsce w grupie BSC.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie UST z adalimumabem. Zatem przeprowadzono porównanie pośrednie UST vs ADA, jednakże ze względu na dużą heterogeniczność badań włączonych do analizy, porównanie pośrednie było możliwe jedynie w przypadku oceny skuteczności UST vs ADA w fazie indukcji. Należy także zwrócić uwagę, że ze względu na brak badań nie było możliwe porównanie UST z drugim z komparatorów – infliksymabem (INF), który podobnie jak ADA jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto do analizy włączono badania obejmujące szerszą niż wnioskowana populację, co także wpływa na wiarygodność wnioskowania.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w zakresie analizy wpływu na budżet płatnika, finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wzrost wydatków płatnika publicznego we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach z perspektywy NFZ. Przy czym należy mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonej analizy ze względu na niepewność dotyczącą oszacowań liczebności populacji docelowej programu.

Najnowsze europejskie wytyczne kliniczne wskazują ustekinumab jako jedną z opcji 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 (adalimumab i infliksymab). Zgodnie z wytycznymi brytyjskimi 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. Odnaleziono także kilka pozytywnych

rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej, w tym jedną (francuską), która rekomenduje stosowanie leku w populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Ponadto należy zwrócić uwagę na niejasności i rozbieżności w zapisach dotyczących wnioskowanego programu lekowego w porównaniu z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara, co znalazło również odzwierciedlenie w opiniach ekspertów klinicznych. Najważniejsze różnice dotyczą okresu terapii indukcyjnej, sposobu podania drugiej dawki leku oraz możliwości ponownego włączenia do programu. Prezes Agencji uznaje za zasadne doprecyzowanie zapisów programu lekowego zgodnie z uwagami zawartymi w dalszej części rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o włączenie do istniejącej grupy limitowej: 1107.0 Ustekinumab. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50, 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.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5/100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50/100 tys. mieszkańców. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się. Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Według danych NFZ w latach: 2012 – 2018 odnotowano łącznie 64 287 pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10: K 50 oraz 2 658 pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10: K 50, leczonych w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10, K 50)”.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej, wśród opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna wskazują leki z grupy anty-TNF oraz wedolizumab. W opiniach ekspertów klinicznych wśród technologii opcjonalnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wymieniono leki biologiczne z grupy anty-TNF (adalimumab, infliksymab).

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. 2018 poz. 67) we wnioskowanym wskazaniu, w refundacji aptecznej, finansowane są następujące substancje czynne: azatiopryna, metyloprednizolon, prednizolon, metotreskat, budezonid, merkaptopuryna, mesalazyna, sulfasalazyna. Leki zawierające infliksymab oraz adalimumab finansowane są w ramach programu lekowego B.32 oraz B.32a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.

Wnioskodawca jako komparatory dla ustekinumabu w analizowanym wskazaniu przyjął adalimumab (ADA) i leczenie objawowe (ang. best supportive care BSC). Dodatkowo w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniono infliksymab (INF).

Argumentując nieuwzględnienie infliksymabu jako komparatora, wnioskodawca wskazał na brak dowodów naukowych (randomizowanych badań klinicznych) dla tego leku w populacji po niepowodzeniu terapii biologicznej oraz fakt, że

Warto zaznaczyć, że dane NFZ zdają się potwierdzać, iż w I linii leczenia preferowany jest INF. Jednakże opinie ekspertów w tym zakresie są rozbieżne. Niemniej jednak ze względu na brak dowodów naukowych oceniających skuteczność INF w populacji docelowej, przeprowadzenie porównania UST z INF byłoby niemożliwe.

Zatem w opinii Agencji wybór komparatorów można uznać za poprawny. Aczkolwiek nie została zachowana spójność w zastosowaniu komparatorów w poszczególnych analizach wnioskodawcy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Stelara zawiera substancję czynną ustekinumab, która jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , wiążym się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stelara (ustekinumab) 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, do zarejestrowanych wskazań należą:

- choroba Crohna – ww. lek 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 α , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii;
- łuszczyca plackowata – ww. lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyki 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);
- łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży – ww. lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyki 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;
- łuszczycowe zapalenie stawów (PsA) – ww. lek 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. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca.

Natomiast zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stelara (ustekinumab) 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, do zarejestrowanych wskazań należy:

- choroba Crohna – ww. lek 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 α , 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 ≥ 1 inhibitorem TNF alfa lub występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ustekinumabu (UST) we wnioskowanej populacji pacjentów przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego z adalimumabem (ADA) i bezpośredniego – UST z leczeniem objawowym (BSC). W ramach analizy klinicznej uwzględniono:

- 2 badania, w których porównywano bezpośrednio UST z leczeniem objawowym (BSC):

- CERTIFI (obejmujące fazę indukcji leczenia oraz fazę podtrzymania) – badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: faza indukcji – 8 tyg., faza podtrzymania – 28 tyg. Liczba pacjentów: faza indukcji: UST – 131, BSC – 132, faza podtrzymania: UST – 181, BSC – 183. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenie niepełne dane na temat wyników, a w pozostałych domenach jako niskie;
- UNITI-1 (obejmujące leczenie indukcyjne) – badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: 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). Liczba pacjentów: UST – 249, BSC – 247. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenie niepełne dane na temat wyników, a w pozostałych domenach jako niskie;

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także badanie IM-UNITI (obejmujące fazę podtrzymania po badaniu UNITI-1 i po badaniu UNITI-2). Jednak ostatecznie nie zostało ono uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy ze względu na niezgodność populacji - w kryteriach włączenia do badania nie wymagano uprzedniego leczenia ≥ 1 anty-TNF α .

- 4 badania, w którym porównywano bezpośrednio ADA z BSC:

- GAIN (obejmujące fazę indukcji leczenia) – badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: 4 tyg. Liczba pacjentów: ADA – 159, BSC – 166. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenie niepełne dane na temat wyników, a w pozostałych domenach jako niskie;
- Watanabe 2012 (obejmujące fazę indukcji oraz podtrzymania leczenia) – badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: brak. Okres obserwacji: faza indukcji - 4 tyg., faza podtrzymania 52 tyg. Liczba pacjentów: ADA 80/40 mg – 34, ADA 160/80 mg – 33, BSC – 23. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenach: ukrycie kodu alokacji, zaślepienie pacjentów i personelu, zaślepienie wyników, niepełne dane na temat wyników, a w pozostałych domenach jako niskie;
- EXTEND (faza randomizowana badania obejmowała podtrzymanie leczenia) – badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: faza podtrzymania 48 tyg. Liczba pacjentów: ADA – 64, BSC – 65. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenach: ukrycie kodu alokacji, zaślepienie pacjentów i personelu, proces randomizacji, niepełne dane na temat wyników, a w pozostałych domenach jako niskie;
- CHARM/ADHERE (faza randomizowana badania obejmowała podtrzymanie leczenia) - badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: faza podtrzymania 52 tyg. Liczba pacjentów: ADA 40 mg co dwa tygodnie (ang. every other week, EOW) – 260, ADA 40 mg co tydzień (ang. every week, EW) – 257, BSC – 261. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenach: ukrycie kodu alokacji, zaślepienie pacjentów i personelu, niepełne dane na temat wyników, a w pozostałych domenach jako niskie.

Na podstawie badań dla ustekinumabu przedstawiono także wyniki oceny skuteczności dla porównania UST vs BSC, z uwagi na fakt iż UST i BSC mogą być stosowane w III linii leczenia.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 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. Przy czym, w przeglądzie Kawalec 2017 uwzględniono populację pacjentów zgodną z wnioskowaną tj. po uprzednim niepowodzeniu leczenia antagonistami TNF- α .

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego stosowano następujące skale i kwestionariusze:

- Wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) – obejmuje ocenę 7 parametrów (luźne stolce, bóle brzucha, samopoczucie, powikłania pozajelitowe, leki antyprystałtyczne, guz w jamie brzusznej, hematokryt, masa ciała) w skali punktowej od 0 do 600 pkt. Interpretacja liczby uzyskanych punktów: < 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; > 450 pkt. – duża aktywność. Odpowiedź kliniczna na leczenie najczęściej definiowana jest jako spadek wartości CDAI o ≥ 100 (CDAI100) lub ≥ 70 punktów (CDAI70);
- Kwestionariusz IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) – jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Kwestionariusz składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się

na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie. Wynik otrzymany w skali IBDQ mieści się w skali od 32 do 224 punktów, przy czym wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia;

- Kwestionariusz SF-36 – wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę 8 aspektów: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. Physical Component Score) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. Mental Component Score), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowano m.in. następujące parametry:

- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- MD – ang. mean difference, różnica średnich.

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie UST vs ADA (II linia leczenia)

Faza indukcji terapii

W wyniku porównania pośredniego UST z ADA w fazie indukcji terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych:

- jakość życia pacjentów pod względem średniej zmiany punktacji w skali IBDQ;
- jakość życia pacjentów pod względem średniej zmiany punktacji w skali SF-36;
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI100;
- odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI70;
- odsetek pacjentów z remisją choroby.

Faza podtrzymania terapii

Dla fazy podtrzymującej porównanie pośrednie UST vs ADA nie było możliwe do przeprowadzenia ze względu na heterogeniczność badań.

Porównanie bezpośrednie UST vs BSC (III linia leczenia)

Faza indukcji terapii

- jakość życia pacjentów pod względem średniej zmiany punktacji w skali IBDQ i w skali SF-36

W badaniach CERTIFINI (okres leczenia 6 tyg.) i UNITI-1 (okres leczenia 8 tyg.) w fazie indukcji terapii dla porównania UST vs BSC w grupie UST zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą według skali IBDQ:

- okres leczenia 6 tyg. – 55% pacjentów w grupie UST vs 33% w grupie BSC; 2,44 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,44 95%CI (1,48; 4,02);
- okres leczenia 8 tyg. – 55% pacjentów w grupie UST vs 36% w grupie BSC; 2,11 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,11 95%CI (1,47; 3,03); MD=10,20 95%CI (5,33; 15,07).

W badaniu UNITI-1 zaobserwowano także statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą według skali SF-36 dla komponenty psychicznej (MCS) – 42% pacjentów

w grupie UST vs 30% w grupie BSC; 1,70 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=1,70 95%CI (1,16; 2,51); MD=2,67 95%CI (1,03; 4,31).

W przypadku komponenty fizycznej, ocenianej według skali SF-36, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

- odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI100 i CDAI70 i remisję choroby

UST istotnie statystycznie częściej prowadzi do zmiany CDAI ≥ 100 pkt, ≥ 70 pkt i uzyskania remisji CDAI <150:

- CDAI100: spadek wyniku w CDAI ≥ 100 pkt
 - okres leczenia 6 tyg. – 36% pacjentów w grupie UST vs 22% w grupie BSC; 1,96 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=1,96 95%CI (1,42; 2,70);
 - okres leczenia 8 tyg. – 40% pacjentów w grupie UST vs 19% w grupie BSC; 2,76 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,76 95%CI (1,99; 3,83);
- CDAI70: spadek wyniku w CDAI ≥ 70 pkt
 - okres leczenia 6 tyg. – 45% pacjentów w grupie UST vs 30% w grupie BSC; 1,93 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=1,93 95%CI (1,43; 2,60);
 - okres leczenia 8 tyg. – 51% pacjentów w grupie UST vs 28% w grupie BSC; 2,73 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,73 95%CI (1,54; 4,84);
- remisja choroby: CDAI <150
 - okres leczenia 6 tyg. – 16% pacjentów w grupie UST vs 9% w grupie BSC; 1,85 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=1,85 95%CI (1,20; 2,87);
 - okres leczenia 8 tyg. – 20% pacjentów w grupie UST vs 8% w grupie BSC; 2,71 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,71 95%CI (1,74; 4,21).

Faza podtrzymania terapii

- jakość życia pacjentów pod względem średniej zmiany punktacji w skali IBDQ i w skali SF-36

W badaniach dotyczących fazy podtrzymania terapii dla porównania UST vs BSC w grupie UST zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą:

- według skali IBDQ – w dwóch z pięciu porównań
 - dawka co 8 tyg. – 68% pacjentów w grupie UST vs 50% w grupie BSC; 2,08 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,08 95%CI (1,22; 3,55); MD=11,60 95%CI (2,04; 21,16);
 - dawka co 12 tyg. MD=12,60 95%CI (3,12; 22,08);
- wg skali SF-36 – w jednym z czterech porównań dotyczących komponenty fizycznej (PCS)
 - dawka co 8 tyg. – 52% pacjentów w grupie UST vs 35% w grupie BSC; 2,04 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,04 95%CI (1,22; 3,43); MD= 2,63 95%CI (0,55; 4,71);
- wg skali SF-36 – w dwóch z czterech porównań dotyczących komponenty psychicznej (MCS)

- dawka co 8 tyg. – 48% pacjentów w grupie UST vs 29% w grupie BSC; 2,26 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,26 95%CI (1,33; 3,85); MD=2,70 95%CI (0,06; 5,34);
- dawka co 12 tyg. – 47% pacjentów w grupie UST vs 29% w grupie BSC; 2,15 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,15 95%CI (1,26; 3,66); MD=2,50 95%CI (-0,51; 5,51).

W większości pozostałych przypadków nie można było oszacować różnicy ze względu na brak danych odnośnie grupy BSC.

- odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie CDAI100 i remisję choroby

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.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść UST vs BSC odnotowano w odniesieniu do punktów końcowych:

- CDAI100: spadek wyniku w CDAI \geq 100 pkt
 - okres obserwacji 52 tyg.
 - ✓ dawka co 8 tyg. – 1,84 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=1,84 95%CI (1,12; 3,01);
 - ✓ dawka co 12 tyg. – 1,75 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=1,75 95%CI (1,07; 2,86);
- remisja choroby: CDAI <150
 - okres obserwacji 52 tyg.
 - ✓ dawka co 8 tyg. – 2,03 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=2,03 95%CI (1,23; 3,33);
 - ✓ dawka co 12 tyg. – 1,71 razy większa szansa uzyskania punktu końcowego w grupie leczonej UST vs BSC, OR=1,71 95%CI (1,04; 2,80).

W przypadku pozostałych okresów obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic lub brak jest danych nt. istotności statystycznej wyników.

Wyniki dla podgrupy pacjentów leczonych uprzednio \geq 1 anty-TNF α dotyczące remisji choroby dla fazy podtrzymania

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 (30% pacjentów w grupie UST vs 13% w grupie BSC). Szansa uzyskania remisji choroby (CDAI <150 pkt) w 22. tyg. terapii w grupie leczonej UST była 2,9 razy większa w porównaniu z grupą otrzymującą BSC, OR=2,9 95%CI (1,0; 8,4). Natomiast wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej w podgrupie CDAI \leq 300.

Wnioski z przeglądu systematycznego Kawalec 2017

Autorzy przeglądu wskazali, że w odniesieniu do wyników dla UST vs PLC wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność UST w porównaniu z PLC u pacjentów z ChLC po uprzednim niepowodzeniu leczenia antagonistami TNF- α odnośnie uzyskania indukcji odpowiedzi na leczenie.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań nt. skuteczności praktycznej UST, spełniających warunki włączenia do przeglądu systematycznego.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych odnotowanych zarówno w fazie indukcji, jak i w fazie podtrzymania w badaniach dotyczących odpowiednio UST i ADA.

Faza indukcji terapii

W przypadku badań dotyczących UST (analiza zbiorcza wyników badań CERTIFI, UNITI-1) w fazie indukcji terapii odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w 8 tyg. okresie obserwacji wyniósł 64% i był porównywalny do grupy BSC (67%). W badaniu dotyczącym ADA odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w 4 tyg. okresie obserwacji wyniósł 57% i był niższy niż w grupie BSC (73%), a różnica między ADA vs BSC była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 7% pacjentów przyjmujących UST, podobnie w grupie BSC. W przypadku ADA ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 1% pacjentów z grupy ADA (w grupie BSC 5%).

W grupie UST najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany 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.

Faza podtrzymania terapii

W przypadku badań 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 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%).

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 grupie UST najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany były zakażenia występujące u blisko połowy pacjentów, jednakże podobny odsetek zakażeń miał miejsce w grupie BSC (UST vs BSC: 46-48% vs 50%). W przypadku ADA zakażenia występowały u 44% do 60% pacjentów, podczas gdy w grupie BSC u 34-37%.

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa UST

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków, ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków, ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu.

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa ustekinumabu przedstawiono wyniki długoterminowe badania IM-UNITI (publikacja Sandborn 2018), które wskazują na porównywalną częstość

występowania w grupie UST i grupie BSC zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse event, SAE) ogółem oraz ciężkich zakażeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat w okresie obserwacji wynoszącym do 104 tygodni. W badaniu IM-UNTI dla okresu obserwacji wynoszącego do 156 tygodni, w grupie przyjmującej UST odnotowano łącznie 3 zgony, w grupie BSC nie odnotowano zgonów.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Stelara w trakcie leczenia 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 twarzonego 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.

W ChPL Stelara przedstawiono specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności:

- 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.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Stelara w następujących bazach:

- Baza WHO - na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) odnaleziono 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 porażen, a także urazów, zatruc i powikłań proceduralnych;
- Baza ADRR - w bazie ADRR odnaleziono informację o 7 453 przypadkach zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Najwięcej zgłaszanych zdarzeń należało do następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1 634), infekcje oraz zarażenia pasożytnicze (1 556) oraz zaburzenia w obrębie skóry i naskórka (1 377). 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z adalimumabem. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie UST z ADA. Przy czym porównanie pośrednie w zakresie oceny skuteczności było możliwe do przeprowadzenia dla fazy indukcji terapii. 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 α i niepowodzenie takiej terapii) oraz czasu trwania badań (UST – 8 tyg., ADA – 4 tyg.). Natomiast ze względu na dużą heterogeniczność badań (w zakresie punktów końcowych, schematu leczenia, okresu leczenia, wyników dla ramienia BSC) niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego w zakresie skuteczności dla fazy podtrzymania terapii. Analogicznie, z powodu różnic we włączonych badaniach, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego w przypadku oceny bezpieczeństwa zarówno w fazie indukcji, jak i podtrzymania;
- w większości badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy kryteria włączenia/wykluczenia definiowały populację szerszą od wnioskowanej w zakresie wcześniejszego leczenia anty-TNF α oraz odsetka braku odpowiedzi na takie leczenie. Jedynie część chorych w badaniach (w szczególności w badaniach dla ADA) była leczona wcześniej inhibitorami TNF α . Ponadto nie u wszystkich spośród tych pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia. Tylko w przypadku oceny UST w fazie indukcji wszyscy pacjenci mieli stwierdzone niepowodzenie leczenia anty-TNF α przed badaniem. Ponadto 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), co może mieć wpływ na raportowane u nich wyniki terapii.
- brak możliwości porównania UST z drugim z leków anty-TNF α , tj. infliksymabem, ze względu na brak dowodów naukowych dotyczących jego skuteczności po niepowodzeniu innego TNF α . Z tego powodu, a także w oparciu o opinię eksperta klinicznego, nie był on w analizie klinicznej 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 analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie z ADA może być reprezentatywne także dla porównania z INF, jednakże należy pamiętać o jego ograniczeniach;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego;
- 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);
- w badaniach nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów.

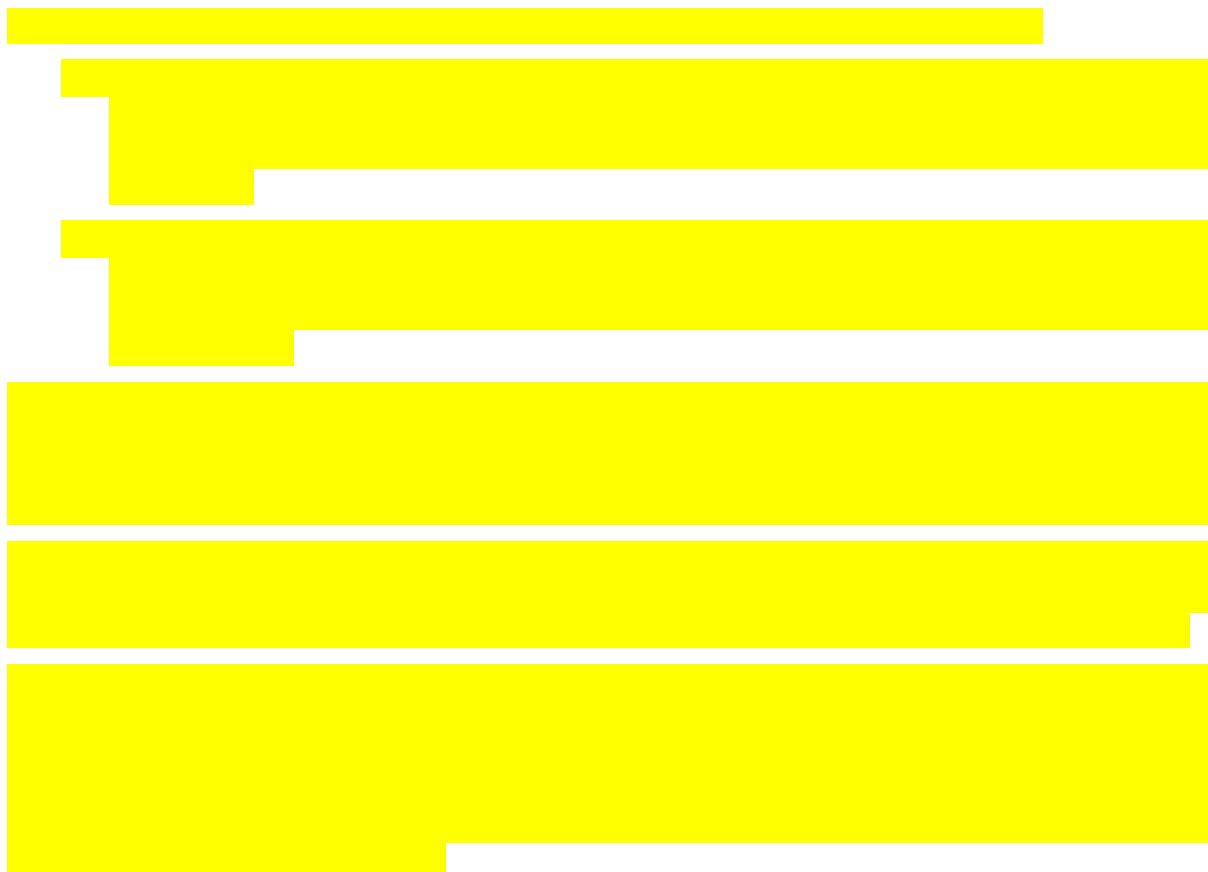
Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące czynniki:

- do faz randomizowanych badań dla UST w leczeniu podtrzymującym włączano jedynie pacjentów, którzy uzyskali już odpowiedź na leczenie UST w fazie indukcji, co prawdopodobnie mogło zadziałać na korzyść interwencji w porównaniu z BSC i w porównaniu jakościowym z ADA. W 2 z 3 badań dla ADA randomizowano pacjentów leczonych wcześniej ADA 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;

- badanie Watanabe 2012 (dotyczące adalimumabu w fazie indukcji i podtrzymania) przeprowadzone było wśród pacjentów z populacji azjatyckiej (wnioskodawca nie odniósł się do tego, czy może mieć to wpływ na przekładalność wyników na populację polską);
- 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%) (Geary 2018).
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita. Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną m.in. przy wykorzystaniu

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania UST z BSC;
- analizy kosztów-konsekwencji (CCA) dla porównania UST z ADA.

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Przy czym koszty z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ w zakresie kosztów leków stosowanych w ramach BSC oraz leków, które uwzględniono w leczeniu zdarzeń niepożądanych. Zatem w niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki analizy z perspektywy NFZ.

W analizach CUA i CCA przyjęto dożywotni horyzont czasowy [REDACTED].

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty medyczne: leków i podania leków, monitorowania terapii, zabiegów chirurgicznych oraz leczenia działań niepożądanych.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania UST z BSC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji (CCA) dla porównania UST z ADA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów:

Najważniejszym czynnikiem, wpływającym na niepewność wnioskowania jest brak wystarczających danych dotyczących porównania skuteczności UST w II linii chLC z ADA (badania nie obejmowały fazy podtrzymania) oraz INF (nie odnaleziono żadnych dowodów nakowych zarówno dla fazy indukcji jak i podtrzymania). Ogranicza to możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania tych leków w ramach analizy ekonomicznej w II linii leczenia chLC. Zatem 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, zasadnym było przeprowadzenie również porównania w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównań 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 odstąpiono od przedstawienia wyników CMA wnioskodawcy w niniejszej rekomendacji i przeprowadzono obliczenia własne Agencji.

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest także brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 2 lat leczenia). W 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, co stanowi założenie upraszczające i może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące czynniki:

W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są 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.

Za ograniczenie analizy należy uznać również ocenę odpowiedzi na leczenie w modelu przy pomocy wskaźnika CDAI100. 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 eksperta klinicznego – kryterium zakończenia proponowanego programu lekowego w związku z brakiem odpowiedzi na leczenie powinno opierać się o ocenę CDAI70.

W analizie uwzględniono możliwość intensyfikacji dawkowania w przypadku braku odpowiedzi na leczenie. Wnioskodawca przyjął, że intensyfikacja leczenia dotyczy 100% pacjentów, u których utracono odpowiedź na leczenie. W analizie 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)” [REDAKTOWANE]. Warto mieć na uwadze, że zgodnie z aktualnie obowiązującym programem B.32 i proponowanym programem lekowym brak odpowiedzi na leczenie biologiczne stanowi kryterium zakończenia leczenia w ramach programu.

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 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). [REDAKTOWANE]

W analizie wnioskodawca założył, że odsetek pacjentów otrzymujących leki biologiczne podskórnie w trybie ambulatoryjnym wynosi 60%, a jedynie 40% pacjentów przyjmuje leki samodzielnie w domu. Zdaniem Agencji wartość ta wydaje się zaniżona. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych prawie wszystkie dawki leków biologicznych podawanych podskórnie przyjmowane będą samodzielnie przez pacjenta w domu. 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. Według opinii innego eksperta klinicznego 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.

W analizie wnioskodawcy 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)”

Ponadto należy zaznaczyć, że wygaśnięcie patentu dla Humiry (adalimumab), wobec czego prawdopodobne jest, że producenci leków generycznych będą ubiegać się o refundacje, co będzie skutkowało obniżeniem kosztów adalimumabu o 25%. Aktualnie jest kilka produktów leczniczych z rejestracją centralną, będących odpowiednikami Humiry - Amgevita, Cyltezo, Hyrimoz, Imraldi, Solymbic.

Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w ograniczeniach, zdaniem Agencji, uwzględnienie wszystkich komparatorów jest konieczne dla porównania kosztów stosowania UST z kosztami technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wnioskodawca przeprowadził oszacowania metodą CMA, uwzględniając porównanie UST z ADA i UST z INF, jednak wyniki CMA wnioskodawcy nie zostały przedstawione ze względu na niepewne założenia przyjęte w tym wariantcie i brak ich uzasadnienia. W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto następujące założenia:

- 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 w kalkulatorze założono, że wszyscy pacjenci przyjmują dawkę zalecaną wg ChPL.

- [redacted], a po 2 tak podanych dawkach przejdą na przyjmowanie terapii w warunkach domowych.

Ograniczenie analizy stanowi fakt, że INF może być stosowany w ramach programu lekowego przez 2 lata i w rzeczywistości koszt pełnej (dwuletniej) terapii z zastosowaniem tego leku będzie dwukrotnie wyższy niż wynikający z CMA obejmującej 1 rok.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.



Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Stelara (w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty: leków biologicznych (UST, ADA, INF), podania leków biologicznych, kwalifikacji i monitorowania terapii w ramach programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, najlepszej terapii podtrzymującej oraz zabiegów operacyjnych. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na: ■■■■ pacjentów w I roku i ■■■■ pacjentów w II roku analizy.



Oszacowania wnioskodawcy dotyczące wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy wspólnej są na podobnym poziomie.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości

Ograniczenia analizy

Główne ograniczenia analizy są związane z następującymi aspektami:

- zaproponowany instrument dzielenia ryzyka pomiędzy wariantami analizy z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Niemniej jednak w obu wariantach analizy istotną składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Stelara. Ponadto inkrementalny koszt terapii UST obliczony w CMA w rocznym horyzoncie czasowym to ponad w porównaniu z ADA oraz ponad w porównaniu z INF. W konsekwencji nieznacznie większa liczba pacjentów włączonych do programu niż założono, może skutkować znacznym dodatkowym obciążeniem finansowym NFZ;
- ograniczona jest możliwość wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej w analizowanym wskazaniu ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych. Kalkulacji dokonano głównie w oparciu o dostępne dane NFZ. Jednak w analizie wnioskodawcy przyjęto szereg założeń i zastosowano dane pochodzące z różnych źródeł, co może wpływać na niepewność oszacowań;
- niepewność oszacowań dotyczących prognozowanego rozpowszechnienia stosowania preparatu Stelara (ustekinumab). 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;
- w analizie wpływu na budżet jako komparatory przyjęto ADA i INF, co nie jest spójne z komparatorami uwzględnionymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.

Ponadto należy zaznaczyć, że wygasł patent dla Humiry (adalimumab), wobec czego istnieje prawdopodobieństwo, że producenci leków generycznych będą ubiegać się o refundacje, co będzie skutkowało obniżeniem kosztów adalimumabu o 25%. Aktualnie jest kilka produktów leczniczych

z rejestracją centralną, będących odpowiednikami Humiry - Amgevita, Cyltezo, Hyrimoz, Imraldi, Solymbic.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Porównując zapisy wnioskowanego programu lekowego i CHPL Stelara oraz biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych, należy zwrócić uwagę na następujące aspekty:

- w zakresie kryteriów włączenia do programu kobiet w wieku rozrodczym - w ChPL Stelara minimalny czas stosowania antykoncepcji po zakończeniu leczenia określono na 15 tygodni, natomiast według zapisów programu lekowego jest to maksymalny wymagany czas stosowania antykoncepcji;
- w odniesieniu do określenia czasu leczenia – 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. Według 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. Czas trwania terapii indukcyjnej wynoszący 8 tygodni został także wskazany w rekomendacji refundacyjnej PBAC 2017;
- w zakresie kryteriów wyłączenia – kryteria wyłączenia w programie lekowym dotyczące obecności zakażeń są mniej restrykcyjne niż wskazywałby na to ChPL, gdyż obejmują tylko ciężkie zakażenia;
- w odniesieniu do zakończenia leczenia
 - nie zdefiniowano pojęcia braku efektów leczenia, a zapisy ChPL nie doprecyzowują kryteriów, według których powinno być oceniane. W ChPL jedynie w ramach opisu badań klinicznych przytoczono wartości CDAI określające odpowiedź kliniczną w tych badaniach (CDAI \geq 100 punktów). Jednakże zapisy programu lekowego mogą być różnie interpretowane. Ekspert kliniczny proponuje przyjęcie wartości CDAI \geq 70 punktów. Zapisy dotyczące monitorowania leczenia wskazują, że skuteczność leczenia

jest oceniana w oparciu o wskaźnik CDAI, jednak nie podano wartości granicznych dla tego parametru;

- o możliwość ponownego włączenia do programu budzi wątpliwości pod względem uzasadnienia merytorycznego. W analizie klinicznej 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.

Mając na uwadze powyższe, zdaniem Agencji zasadne jest rozważenie proponowanych uwag do zapisów programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacją preparatu Stelara (ustekinumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego, we wszystkich uwzględnionych wariantach analizy.

Jednakże w opinii Agencji brak jest rzeczywistych podstaw, że ww. odpowiedniki trafią do refundacji w najbliższym czasie z uwagi na fakt, iż termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE dla paliwizumabu upłynął już w 2015 r.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 rekomendacji odnoszących się do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna:

- europejskie – European Crohn and Colitis Organisation- European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (ECCO-EFCCA 2017),
- 2 amerykańskie – American College of Gastroenterology (ACG 2018) oraz American Gastroenterological Association (AGA 2013),
- brytyjskie – National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012/2016, 2017),
- światowe – World Gastroenterology Organisation (WGO 2015),

oraz 2 polskie:

- Grupy Roboczej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2017),
- Grupy Roboczej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2012).

Wytyczne wskazują, że leczenie pacjentów z chLC powinno być uzależnione od aktywności i lokalizacji występowania choroby. Rekomendacje AGA 2013 oraz NICE 2012 zwracają uwagę na odmienne leczenie w celu wywołania i utrzymania remisji choroby.

Według odnalezionych wytycznych zalecaną terapią początkową indukującą remisję są leki steroidowe. Rekomenduje się także skojarzenie glikokortykosteroidów z lekami immunosupresyjnymi, tj. merkaptopuryny lub azatiopryny lub z metotraksetem. W przypadku oporności, nawrotów choroby, występowania przeciwwskazań lub nietolerancji na leczenie konwencjonalne zalecane jest zastosowanie schematu leczenia opartego na lekach anty-TNF (infliksymab i adalimumab, wytyczne ACG 2018 wymieniają także certolizumab pegol). Według wytycznych ECCO-EFCCA 2017 wszystkie obecnie dostępne terapie anty-TNF wydają się mieć podobną skuteczność w leczeniu chLC i podobne profile zdarzeń niepożądanych, więc wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta i kosztu. W przypadku oporności na leczenie inhibitorami TNF-alfa wytyczne ACG 2018 i ECCO-EFCCA 2017 jako opcję alternatywną wskazują 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 (adalimumab i infliksymab). Zgodnie z polskimi wytycznymi (PTG-E 2017) w leczeniu chLC, 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 (merkaptopuryny 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji odnoszących się do ustekinumabu w leczeniu chLC:

- National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2017 – Wielka Brytania;
- Scottish Medicines Consortium, SMC 2017 – Szkocja;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2016 – Kanada;
- Haute Autorité de Santé, HAS 2017 – Francja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2017 – Australia.

Rekomendacje NICE 2017, SMC 2017, CADTH 2016 dotyczą dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej chLC po niepowodzeniu leczenia standardowego, zaś rekomendacja HAS 2017 uwzględnia także pacjentów po niepowodzeniu ≥ 1 anty-TNF α . Natomiast w rekomendacji PBAC 2017 odnoszącej się do 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.

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. Oceniany lek jest refundowany w 8 krajach o zbliżonym do Polski PKB (na 11 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1601.2017.PB.11, PLR.4600.1600.2017.PB.11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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 (ICD-10: K50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”.
2. 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: 05.11.2018 r.