



## Opinia nr 22/2019

z dnia 21 marca 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K50.8) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 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.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K50.8) u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe uważa za zasadne objęcie finansowaniem ustekinumabu we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono jedno badanie retrospektywne oceniające skuteczność ustekinumabu w terapii pacjentów pediatrycznych z nawrotową chorobą Crohna. W wyniku stosowania ustekinumabu odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie remisji klinicznej ocenianej z zastosowaniem skróconego indeksu aktywności choroby Crohna u dzieci (aPCDAI). Istotne statystycznie różnice po zastosowaniu leczenia w porównaniu z wartościami na początku badania raportowano w punktach końcowych odnoszących się do wzrostu masy ciała i poprawy w zakresie wskaźnika BMI (ang. body mass index). Natomiast nie zaobserwowano różnic w zakresie wzrostu. Analiza bezpieczeństwa wykazała 2 przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali tylko 1 dawkę indukcyjną ustekinumabu, niemniej związek z podanym leczeniem został określony jako niejasny. Łagodne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6 innych pacjentów, u których kontynuowano terapię ustekinumabem po fazie indukcji.



Należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów (44 osoby) oraz zróżnicowane dawkowanie leku, co wpływa na wiarygodność i niepewność wnioskowania w zakresie skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii.

Niemniej jednak uzyskane wyniki wskazują na możliwą skuteczność stosowania ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu. Raportowane wyniki, w szczególności odnoszące się do odpowiedzi klinicznej na leczenie i remisji choroby są porównywalne dla odpowiednich, uzyskanych dla wedolizumabu, stosowanego w analizowanym wskazaniu off-label.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi dostępne strategie leczenia chLC w populacji pediatrycznej obejmują obok możliwości dołączenia do leków anty-TNF tiopuryn lub metotreksatu, również zmianę na inny lek biologiczny, zarówno w indukcji remisji, jak i w leczeniu podtrzymującym. Wytyczne nie wskazują konkretnych substancji.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K50.8) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność 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, niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się m.in.: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

Najczęściej chLC rozpoznaje się u osób między 15 a 35 r.ż. U około 20% chorych objawy występują przed ukończeniem 18. roku życia. Wśród pacjentów pediatrycznych co dziesiąte dziecko ma rozpoznanie ustalone w wieku poniżej 5 lat. Szacuje się, że w Unii Europejskiej na chorobę Leśniowskiego-Crohna cierpi 40-50 osób na 100 000 mieszkańców. W Polsce żyje ok. 10-15 tys. chorych (u części z nich choroba może być niezdiagnozowana).

Przebieg chLC ma charakter przewlekły, wieloletni. W wielu przypadkach obserwuje się naprzemienne występowanie zaostrzeń i remisji, jednak często objawy mogą utrzymywać się stale, powodując znaczne obniżenie jakości życia, wystąpienie powikłań, a nawet inwalidztwa. U większości chorych liczba zaostrzeń zwiększa się z czasem, a okresy bezobjawowe są coraz krótsze. Ponad połowa chorych w pierwszych 10 latach od rozpoznania choroby wymaga interwencji chirurgicznej. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby.

U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe 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. Długi czas trwania choroby, ponad 10 lat od wystąpienia pierwszych objawów, znacznie zwiększa ryzyko raka jelita grubego.

## Alternatywne technologie medyczne

Międzynarodowe i europejskie wytyczne kliniczne wskazują, że wybór leczenia zależy od czynników prognostycznych oraz uzyskanego efektu leczenia indukcyjnego. Wśród opcji terapeutycznych u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami anty-TNF wytyczne wymieniają infliksymab i adalimumab. Powyższe pokrywa się ze wskazaniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w opiniach odnośnie leku Entyvio (wedolizumab), który był przedmiotem oceny Agencji w analogicznym wskazaniu.

Wytyczne dotyczące leczenia chLC w populacji pediatrycznej wskazują, iż w przypadku braku odpowiedzi na leczenie anty-TNF, dostępne strategie obejmują obok możliwości dołączenia do leków anty-TNF tiopuryn lub metotreksatu, również zmianę na inny lek biologiczny, zarówno w indukcji remisji, jak i w leczeniu podtrzymującym. Wytyczne nie wskazują konkretnych substancji.

Wytyczne kliniczne dotyczące populacji osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna przy nieskuteczności preparatów anty-TNF (infliksymab, adalimumab) wskazują na możliwość zastosowania wedolizumabu lub ustekinumabu – żaden z leków nie jest zarejestrowany do stosowania w populacji pediatrycznej.

Aktualnie w Polsce we wskazaniu obejmującym chorobę Leśniowskiego-Crohna u dzieci od 6 r.ż. refundowane są terapie biologiczne: infliksimab i adalimumab, w ramach programu lekowego B32 „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)“ obejmującego pacjentów z ciężką, czynną postacią chLC, w sytuacji niepowodzenia, przeciwwskazania lub nietolerancji standardowej terapii.

Z uwagi na tryb zlecenia, tj. RDTL i konieczność wykorzystania innych refundowanych opcji leczenia na wcześniejszych etapach, za komparatory dla ustekinumabu przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy wedolizumab stosowany w populacji pediatrycznej poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\kappa$ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R $\beta$ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, zarejestrowane wskazanie do stosowania obejmuje:

- chorobę Crohna - 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.

Analizowane wskazanie dotyczy pacjenta pediatrycznego, zatem stanowi wskazanie off-label.

Warto także podkreślić, iż zgodnie z ChPL Stelara leczenie ustekinumabem rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylną dawką wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara 130 mg. Analizowane wskazanie dotyczy pierwszego podania leku (droga dożylna).

Zgodnie z ChPL Stelara kolejne dawki leku podaje się poprzez wstrzyknięcie podskórne. Stosuje się produkt leczniczy Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylną. Następnie

zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Aktualnie w Agencji, w analizowanym wskazaniu, ocenie podlega także produkt leczniczy Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, który ma zostać zastosowany u pacjenta pediatrycznego w ramach leczenia indukcyjnego w ósmym tygodniu po dawce dożylniej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Ocenę skuteczności klinicznej ustekinumabu (UST) wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oparto na:

- Chavannes 2018 – retrospektywne, jednoramienne badanie kohortowe. Celem badania była ocena efektywności i bezpieczeństwa UST w populacji pediatrycznej z nawrotową chorobą Crohna i identyfikacja czynników ryzyka dyskontynuacji leczenia UST. Okres obserwacji: 13 miesięcy (IQR 10,3 – 21,3). W badaniu wzięło udział 44 pacjentów w wieku: (mediana) 16 lat (IQR: 13 – 17). 21 pacjentów stosowało glikokortykosteroidy w momencie rozpoczęcia terapii. U wszystkich pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TNF- $\alpha$ . 12 pacjentów (27,3%) przerwało terapię w trakcie pierwszego roku terapii. Jakość badania oceniono na 7/8 pkt według skali NICE.

Do oceny punktów końcowych wykorzystano następujące skale medyczne:

- skrócony indeks aktywności choroby Crohna u dzieci (ang. *abbreviated Paediatric Crohn's Disease Activity Index, aPCDAI*) – ocena aktywności choroby w zakresie komponentów odnoszących się do: wywiadu lekarskiego (ból brzucha, stolce na dzień, samopoczucie – punktacja w zakresie 0-10 pkt), parametrów laboratoryjnych (hematokryt, odczyn Biernackiego – punktacja w zakresie 0-5 pkt, albumina – punktacja w zakresie 0-10 pkt), badania przedmiotowego (waga, wzrost, badanie palpacyjne brzucha, zmiany okołoodbytnicze, objawy pozajelitowe – punktacja w zakresie 0-10 pkt). Zakres punktowy < 10 pkt – brak aktywności, 10 – 15 pkt – postać łagodna, 15 – 25 pkt – postać umiarkowana, > 25 pkt – postać ciężka.

Skuteczność

#### Istotne klinicznie punkty końcowe

W badaniu nie oceniano przeżycia całkowitego ani nie przeprowadzono analizy jakości życia pacjentów. Oceniane punkty końcowe objęły:

- Aktywność choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy)

U 4 z 44 pacjentów (9,1%) wskaźnik aPCDAI wskazywał na występowanie remisji na początku badania. Niemniej pacjenci ci zostali włączeni do analizy, ze względu na fakt, iż u 1 pacjenta wynik badania endoskopowego wskazywał, iż choroba jest aktywna, u 2 uzyskano podwyższony poziom kalprotektyny, natomiast u 1 pacjenta występowały zaburzenia wzrastania, pomimo stosowanej terapii. Powyższe objawy i wyniki uznano za wystarczające dla rozpoczęcia leczenia ustekinumabem.

Remisję kliniczną uzyskano u 16/44 pacjentów po 3 mies. terapii, natomiast po 12 miesiącach terapii w stanie remisji pozostawało 17/44 pacjentów. Analiza statystyczna z zastosowaniem testu przeprowadzona przez autorów badania wykazała istnienie istotnego statystycznie

i klinicznie efektu leczenia ustekinumabem z poprawą w zakresie aPCDAI ( $\pm$  błąd standardowy) o 16,0 (2,7) punktów w 3 miesiącu terapii i 19,6 (2,9) punktów w 12 miesiącu.

- Odpowiedź kliniczną

Odpowiedź kliniczna oceniana za pomocą aPCDAI została zaobserwowana u 21 z 44 pacjentów (47,8%) zarówno po 3, jak i po 12 mies. terapii. Spośród pacjentów pozostających na leczeniu po 12 mies. remisja występowała u 13/32 (40,6%) – dotyczy dyskontynuacji sterydoterapii. Wyniki nie były istotne statystycznie.

#### Pozostałe punkty końcowe

- Dyskontynuacja sterydoterapii

Dziesięciu pacjentów przerwało leczenie ustekinumabem przed zakończeniem 12 mies. okresu obserwacji. Spośród pacjentów, którzy pozostali na terapii 13/32 (40,6%) było leczonych kortykosteroidami na początku terapii. Po 12 miesiącach sterydoterapię stosowano u 5/32 (15,6%) pacjentów.

Po 12 miesiącach terapii 12/44 (27,3%) pacjentów włączonych do badania pozostawało w remisji, nie wymagającej sterydoterapii.

Wyniki nie były istotne statystycznie.

- Zaburzenia wzrastania

Po uzupełnieniu brakujących danych, analiza liniowego modelu mieszanego wskazała na istotny statystycznie wzrost masy ciała i BMI pacjentów w całej kohorcie. Nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy we wzroście pacjentów przed i po 12. miesiącach terapii.

Przed rozpoczęciem terapii u 18 spośród 44 pacjentów włączonych do badania stwierdzono zaburzenia wzrastania. Po przeprowadzeniu analizy liniowego modelu mieszanego stwierdzono istotny statystycznie wzrost masy i ciała i BMI. Nie zaobserwowano różnic w zakresie wzrostu.

W przypadku pacjentów, u których nie występowały zaburzenia wzrastania na początku badania nie doszło do istotnych statystycznie zmian w ocenianych parametrach antropometrycznych.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu nie odnotowano zgonów. Oceniane punkty końcowe obejmowały:

- Zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu u 2/44 pacjentów, którzy otrzymali tylko 1 dawkę indukcyjną ustekinumabu, niemniej związek z podanym leczeniem został określony jako niejasny. U jednego pacjenta wystąpił ropień okołoodbytniczy, a u drugiego doszło do pogorszenia nawracającego wieloogniskowego zapalenia kości i szpiku oraz tłuszczycy.

Łagodne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6 innych pacjentów, u których kontynuowano terapię ustekinumabem po fazie indukcji. U 2 pacjentów wystąpiły migreny, u 2 zaobserwowano zaostrzenie tłuszczycy skóry głowy, u 1 występowały przemijające parestezje stóp, u 1 pacjenta stwierdzono objawy przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa.

Częstość zdarzeń niepożądanych oceniono na 12,4/1000 pacjento-miesiący.

- Przerwanie leczenia

Podczas fazy podtrzymującej 13/44 pacjentów przerwało leczenie (mediana czasu obserwacji 13 mies. (IQR 10,3 – 21,3). Występujące zdarzenia niepożądane nie stanowiły powodu rezygnacji z leczenia. Przerwanie terapii było spowodowane słabą odpowiedzią kliniczną.

Ponadto u 4 pacjentów podczas leczenia wystąpiła konieczność przeprowadzenia operacji, a 2 z nich kontynuowało terapię ustekinumabem w okresie pooperacyjnym.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Stelara najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych, dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów i choroby Crohna, były: stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu produktu leczniczego Stelara, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna.

W ChPL Stelara wskazano, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności produktu leczniczego Stelara w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych we wskazaniu łuszczycy plackowata.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie rejestracyjne dla leku Stelara obejmuje leczenie 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. Natomiast wskazanie wnioskowane dotyczy stosowania leku w populacji pediatrycznej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna jedynie w populacji osób dorosłych. Tym samym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ustekinumabu w populacji pediatrycznej pozostaje nieokreślona.

Na stronie internetowej [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) odnaleziono dodatkowo informację dotyczącą trwającego obecnie RCT nad farmakokinetyką ustekinumabu w populacji pediatrycznej z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej choroby Crohna. Planowana data zakończenia badania przypada na rok 2023.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż nie odnaleziono RCT dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Badanie uwzględnione w analizie klinicznej zostało przeprowadzone na małej populacji pacjentów pediatrycznych. W odnalezionym badaniu u pacjentów stosowano różne dawki inicjujące i podtrzymujące ustekinumabu, w zależności od ośrodka prowadzącego terapię, co nie pozwala na jednoznaczne określenie zaleceń co do stosowanych dawek. W przypadku zastosowania standaryzacji wyników względem masy ciała, wykazano, iż zastosowanie dożylniej dawki indukcyjnej wynoszącej 6 mg/kg jest bardziej uzasadnione.

Ponadto, nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. najlepszą terapią wspomagającą lub dodatkowym komparatorem – wedolizumabem stosowanym w analizowanym wskazaniu off-label.

W badaniu ocenie nie podlegała jakość życia pacjentów, wobec czego utrudniona jest ocena skuteczności leczenia w tym zakresie.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Wyniki dla wedolizumabu zaczerpnięto m.in. z opracowania Agencji dotyczącego leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: Choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50) nr: OT.422.6.2017, ocenianego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wedolizumabu w terapii dzieci z chorobą zapalną jelit, w tym chorobą Leśniowskiego-Crohna oparto m.in. na badaniach:

- Ledder 2017 – kliniczno-kontrolne (retrospektywne), wieloośrodkowe (19 ośrodków) przeprowadzone wśród dzieci w wieku 2-18 lat z chorobami zapalnymi jelit, leczonych wedolizumabem. Do badania włączono 64 dzieci (50% płci męskiej), średnia wieku  $14,5 \pm 2,8$  lat. Mediana okresu obserwacji wyniosła 24 (14-38) tygodnie. Spośród badanych 23 (36%) dzieci chorowało na chLC. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni inhibitorami TNF $\alpha$  (28% pierwotne niepowodzenie, 53% wtórne niepowodzenie);
- Singh 2016 – wieloośrodkowe (3 ośrodki) badanie retrospektywne u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem nieswoiste zapalenie jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna). Czas trwania badania: czerwiec 2014 – sierpień 2015. Interwencje: wedolizumab: 75% pacjentów otrzymywało dawkę 300 mg, pozostali pacjenci otrzymywali dawkę odpowiednią do masy ciała: 6mg/kg (maksymalnie 300 mg). Liczba pacjentów: 52 pacjentów, w tym 30 (58%) z chLC; pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła remisja po 14 tyg. definiowana jako wartość wskaźnika PCDAI (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index) < 12,5.
- Conrad 2016 – prospektywne badanie obserwacyjne. W badaniu uczestniczyły dzieci z oporną na leczenie TNF $\alpha$  chorobą zapalną jelit, u których następnie rozpoczęto terapię wedolizumabem. Spośród osób badanych 16 dzieci cierpiało na chLC. Okres obserwacji wyniósł 22 tygodnie;

Jakość badań włączonych do analizy klinicznej oceniono jako niską.

#### Wyniki analizy w zakresie skuteczności:

- Ledder 2017  
W 14 tygodniu badania remisję bez udziału kortykosteroidów (ang. corticosteroid-free remission, CFR) uzyskano u 14% pacjentów z chLC. W przypadku ostatniej obserwacji CFR uzyskano u 24% pacjentów z chLC. Uzyskanie prawidłowego wzrostu wystąpiło u 5 pacjentów, u których stwierdzono remisję podczas ostatniej wizyty follow-up – wzrost po leczeniu oceniany z zastosowaniem z-score wynosił 5,96 (IQR 1,9 – 5,96), niemniej różnica pomiędzy oceną przed i po leczeniu nie była istotna statystycznie.  
U 1 z 6 dzieci poddanych ocenie endoskopowej zaobserwowano wyleczenie błony śluzowej po zastosowanym leczeniu.
- Singh 2016  
Współczynnik remisji w 14. tygodniu wyniósł 42% dla pacjentów z chLC i wynik osiągnął istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ).
- Conrad 2016  
Odpowiedź kliniczna uległa poprawie w 14 tyg. i wystąpiła u 9/15 (60,0%) pacjentów przed 22. tygodniem.  
Remisję niewymagającą terapii kortykosteroidami zaobserwowano u 2/16 (12,5%) pacjentów z chorobą Crohna. Remisja wystąpiła u pacjentów w 6 i 14 tyg. terapii..

#### Wyniki w zakresie bezpieczeństwa

- Ledder 2017

W badaniu nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono wystąpienie 3 łagodnych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z przyjmowanym lekiem.

- Conrad 2016

Nie zaobserwowano reakcji na wlew. Terapię wedolizumabem przerwano u 2 pacjentów z powodu ciężkiego zapalenia okrężnicy wymagającego interwencji chirurgicznej, w tym u 1 pacjenta z chorobą Crohna.

- Singh 2016

Nie stwierdzono reakcji na wlew lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym infekcji. Nie stwierdzono żadnego przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej.

### Ocena konkurencyjności cenowej

Jak wspomiano, w analizowanym wskazaniu, w ramach terapii indukcyjnej, oceniana jest, oprócz wnioskowanej dawki leku – 130 mg (2 fiołki, do podania dożylnego na początku terapii) także dawka 90 mg (1 fiołka do podania podskórnego w 8 tyg. terapii). Powyższe postępowanie wynika ze sposobu dawkowania według ChPL Stelara. Koszt 1 opakowania leku brutto, zgodnie z wnioskiem, wynosi [REDACTED] za prezentację zawierającą 90 mg oraz [REDACTED] za 130 mg substancji czynnej.

Jako terapię alternatywną we wnioskowanym wskazaniu przyjęto produkt leczniczy Entyvio (wedolizumab). Lek jest dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce 300 mg. Zgodnie z ChPL Entyvio zalecana dawka w leczeniu chLC wynosi 300 mg we wlewie dożylnym w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. Koszt 1 opakowania brutto leku Entyvio (300 mg) przyjęto według komunikatu DGL (dane za okres od stycznia do listopada 2018 r.) w wysokości 3 324,99 zł.

W ramach oszacowań przyjęto, iż pacjent przyjmie 3 podania leku Stelara (2 dawki 130 mg na początku terapii i 1 dawka 90 mg po 8 tyg.) oraz 3 podania leku Entyvio (dawka 300 mg w 0., 2. i 6. tygodniu).

Zgodnie z przyjętymi założeniami koszt leczenia ustekinumabem wyniesie łącznie [REDACTED] (w tym podanie 2 fiołek 130 mg – [REDACTED]; podanie 1 fiołki 90 mg – [REDACTED])

Natomiast koszt leczenia wedolizumabem (podanie 3 fiołek 300 mg) oszacowano na 9 974,97 zł.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań jest przyjęcie założenia odnośnie dawkowania leku u dzieci na podstawie danych z ChPL leków Stelara i Entyvio, które dotyczą dawkowania w populacji dorosłej. Przy czym powyższy sposób dawkowania leków jest również najczęściej stosowanym dawkowaniem w badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej.

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

Oszacowanie wpływu wnioskowanej technologii medycznej na roczne wydatki płatnika publicznego przeprowadzono na podstawie następujących założeń:

- liczebność populacji docelowej oszacowano na 20 osób rocznie na podstawie opinii ekspertów klinicznych dotyczących finansowania leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniach: choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Dane dotyczące liczebności pacjentów z chLC kwalifikujących się do leczenia lekiem Stelara uznano za zbliżone do liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Entyvio, ze względu na fakt, iż leki te są wymieniane przez wytyczne kliniczne na tym samym etapie leczenia;
- dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Stelara – 2 dawki 130 mg na początku terapii, a następnie dawki 90 mg co 8 tyg. (łącznie w ciągu jednego roku 2 dawki 130 mg i 4 dawki 90 mg);



- koszt 1 opakowania leku brutto, zgodnie z wnioskiem, wynosi ██████████ za dawkę 90 mg oraz ██████████ za 130 mg substancji czynnej.

Podsumowując, koszt terapii ustekinumabem 20 pacjentów rocznie wyniesie z perspektywy płatnika publicznego ok. ██████████ (roczny koszt terapii 1 pacjenta oszacowano na ok. ██████████).

Dla porównania, roczny koszt terapii wedolizumabem, przy założeniu identycznej liczebności populacji docelowej (20 pacjentów), dawkowania zgodnego z ChPL Entyvio (dawka 300 mg w 0., 2. i 6 tyg., a następnie co 8 tyg. – łącznie w ciągu jednego roku 8 dawek 300 mg) oraz kosztu leku na podstawie danych DGL (za okres styczeń-listopad 2018 r.), wyniesie z perspektywy płatnika publicznego ponad 500 tys. zł (roczny koszt terapii 1 pacjenta oszacowano na ok. 26 tys. zł).

Jednakże należy podkreślić, że powyższe oszacowania obarczone są niepewnością związaną z przyjętymi założeniami odnośnie dawkowania leku oraz liczebności populacji docelowej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się bezpośrednio do ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Natomiast odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży:

- European Crohn's and Colitis Organization/European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ECCO/ESPGHAN) 2014;
- de la Pan American Crohn's and Colitis Organization (PANCO) 2017.

Wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014 wskazują, że w dalszych liniach leczenia zaleca się stosowanie leków anty-TNF. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie anty-TNF, dostępne strategie obejmują obok możliwości dołączenia do leków anty-TNF tiopuryn lub metotreksatu, również zmianę na inny lek biologiczny, zarówno w indukcji remisji, jak i w leczeniu podtrzymującym. Wytyczne nie wskazują konkretnych substancji.

Podobnie na stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  u pacjentów opornych na leczenie sterydami lub sterydozależnych wskazują wytyczne PANCO 2017. Rekomendacje w leczeniu chLC u dzieci wymieniają infliksymab oraz adalimumab.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.92.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K50.8) u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 68/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stelara (ustekinumabum) we wskazaniu: Choroba Crohna (ICD 10: K 50.8) u pacjenta pediatrycznego oraz raportu nr OT.422.18.2019 Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K 50.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 13 marca 2019 r.