



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

**Stelara (ustekinumab)**  
we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K 50.8)  
**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.18.2019

Data ukończenia: 13 marca 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. i Takeda Pharma A/S).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. i Takeda Pharma A/S o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. i Takeda Pharma A/S

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aPCDAI</b>	skrótowy indeks aktywności choroby Crohna u dzieci
<b>BMI</b>	Indeks masy ciała
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CFR</b>	Remisja niewymagająca stosowania kortykosteroidów (ang. corticosteroid-free remission)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami NFZ
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>IBDQ</b>	kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
<b>IQR</b>	Przedział międzykwartylowy
<b>IS</b>	Istotny statystycznie
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NChZJ</b>	Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor $\alpha$ )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>UST</b>	Ustekinumab
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana .....	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Analiza kliniczna .....</b>	<b>17</b>
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	17
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy .....	19
6.3. Wyniki.....	20
6.3.1. Analiza skuteczności .....	20
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa .....	22
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwo technologii alternatywnych .....	24
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>28</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>29</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>31</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej .....</b>	<b>33</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>38</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>39</b>
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	39
12.2. Diagram selekcji badań .....	41



## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismami z dnia 15.02.2019 r., znaki PLD.46434.773.2019.1.AK oraz PLD.46434.92.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust.1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stelara we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K 50.8) u pacjenta pediatrycznego.

Lek Stelara jest zarejestrowany do stosowania w populacji osób dorosłych. W związku z powyższym analizowane wskazanie stanowi wskazanie off-label.

Zlecenie MZ nie precyzuje wcześniejszych terapii, które byłyby stosowane u pacjentów. Biorąc jednak pod uwagę wskazanie rejestracyjne leku Stelara (lek ten może być stosowany u pacjentów, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ), lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii) oraz zapisy dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowych, oceniany lek może być zastosowany u pacjentów, u których wyczerpano wszystkie refundowane w Polsce opcje leczenia.

Produkt leczniczy Stelara był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Zlecenie dotyczyło populacji osób dorosłych – wskazanie rejestracyjne. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były warunkowo pozytywne (warunek: obniżenie kosztów stosowania ustekinumabu do porównywalnych do refundowanych leków z grupy inhibitorów TNF-alfa).

W 2017 r. ocenie m.in. we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych podlegał lek Entyvio (wedolizumab) (wskazany u pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub TNF $\alpha$ ). Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Agencji były pozytywne w zakresie zasadności finansowania powyższej technologii lekowej.

### Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50) to przewlekły 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 Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

Szacuje się, że w Unii Europejskiej choruje 40-50 osób na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Najprawdopodobniej, na rozwój choroby mają wpływ czynniki, związane z poprawą statusu ekonomicznego krajów rozwijających się. Obecnie w Polsce żyje ok. 10-15 tys. chorych (u części z nich choroba może być niezdiagnozowana). Choroba najczęściej jest rozpoznawana między 15. a 35. rokiem życia. U około 20% chorych objawy występują przed ukończeniem 18. roku życia.

### Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące dotyczących postępowania terapeutycznego w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży: ECCO/ESPGHAN 2014 oraz PANCO 2017. W wytycznych nie odniesiono się do stosowania ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014 wskazują, iż 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.

Jak wynika z opinii eksperckich najbardziej skuteczną formą terapii u pacjentów, u których zastosowano większość dostępnych terapii są leki biologiczne, w tym antyTNF $\alpha$ . Eksperci nie wskazali technologii, które mogą zostać zastosowane w przypadku wykorzystania refundowanych opcji leczenia.

Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w populacji dorosłych, w leczeniu przy nieskuteczności preparatów anti-TNF (infliksymab, adalimumab) wskazują na możliwość zastosowania wedolizumabu lub ustekinumabu.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy wedolizumab stosowany w populacji pediatrycznej poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu – Chavannes 2018.

Retrospektywne jednoramienne badanie kohortowe zostało przeprowadzone w populacji pacjentów pediatrycznych z nawrotową chorobą Crohna. U wszystkich pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TNF- $\alpha$ . W badaniu wzięło udział 44 pacjentów.

Remisję kliniczną uzyskano u 16/44 pacjentów po 3 mies. terapii, natomiast po 12 mies. terapii w stanie remisji pozostawało 17/44 pacjentów. Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania wykazała istnienie istotnego statystycznie i klinicznie efektu leczenia ustekinumabem ( $X^2 = 42,7$ ,  $p = 1,2 \times 10^{-8}$ ) z poprawą w zakresie remisji klinicznej ocenianej z zastosowaniem skróconego indeksu aktywności choroby Crohna u dzieci (aPCDAI) ( $\pm$  błąd standardowy) o 16,0 (2,7) punktów w 3 miesiącu terapii i 19,6 (2,9) punktów w 12 miesiącu. Po 12 miesiącach terapii 12/44 (27,3%) pacjentów włączonych do badania pozostawało w remisji, nie wymagającej sterydoterapii.

Odpowiedź kliniczna oceniania 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%).

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.

Dziesięciu pacjentów przerwało leczenie ustekinumabem przed zakończeniem 12 mies. okresu obserwacji.

### Skuteczność kliniczna komparatora

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa komparatora włączono trzy badania kliniczne oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z chorobą zapalną jelit, w tym chorobą Leśniowskiego-Crohna: retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne – Ledder 2017, jednośrodkowe, prospektywne badanie – Conrad 2016 oraz wielośrodkowe badanie retrospektywne Singh 2016. W wyżej wymienionych badaniach oceniono łącznie 69 dzieci z chLC.

We wszystkich badaniach oceniono wystąpienie remisji. W badaniu Ledder 2017 w 14 tyg. badania remisję kliniczną (CFR) uzyskało 3/21 (14%) pacjentów z chLC ( $p = 0,06$ ) (populacja ITT). Po 22 tyg. obserwacji CFR uzyskało 4/21 (19%) pacjentów z chLC ( $p = 0,22$ ). U dwóch pacjentów, którzy uzyskali remisję w 14 tygodni nastąpił nawrót choroby w 22 tygodniu. Niemniej 3 kolejnych pacjentów uzyskało remisję w tym okresie. Podczas ostatniej wizyty follow-up remisję kliniczną stwierdzono u 5/21 (24%) pacjentów ( $p = 0,24$ ). Remisję kliniczną stwierdzono u 42% pacjentów ( $p < 0,05$ ) biorących udział w badaniu Singh 2016. W badaniu Conrad 2016 oceniano natomiast remisję niewymagającą terapii kortykosteroidami. Wystąpiła ona u 2/16 (12,5%) pacjentów.

Występowanie odpowiedzi klinicznej oceniono w badaniu Conrad 2016. Jej wystąpienie zaobserwowano u 5/15 (33,3%) pacjentów z chLC w 6. tyg. i u 9/15 (60,0%) pacjentów przed 22. tyg.

Wyniki wpływu terapii na wyniki antropometryczne oceniano w badaniu Ledder 2017, w którym uzyskanie prawidłowego wzrostu wystąpiło u 5 pacjentów ze stwierdzoną remisją kliniczną.

Zarówno w badaniu Chavannes 2018, jak i w badaniach dotyczących skuteczności komparatora uzyskano remisję choroby części pacjentów. W badaniu Chavannes 2018 ok. 40% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie po 12 mies. terapii. W badaniu Conrad 2016 oceniono odsetek odpowiedzi w okresie do 22. tyg. W tym czasie odpowiedź na leczenie wystąpiła u 60% pacjentów.

## **Bezpieczeństwo**

### Stelara

Ciężkie zdarzenia niepożądane zareportowano w badaniu u 2/44 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.

### Entyvio

W badaniu Ledder 2017 i Singh 2016 nie zgłoszono ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu Conrad 2016 wystąpiły one u 12/21 pacjentów.

W badaniu Ledder 2017 stwierdzono wystąpienie 3 łagodnych zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z przyjmowanym lekiem.

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Koszt dla płatnika publicznego refundacji 3 miesięcy terapii inicjującej (2 podania) lekiem Stelara u jednego pacjenta wyniesie ok. [REDACTED] przy uwzględnieniu kosztu zgodnego ze zleceniem MZ.

Wydatki płatnika publicznego przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej (20 osób) będą leczeni przez 12 miesięcy lekiem Stelara wyniosą od ok. [REDACTED].

Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację ustekinumabu w analizowanej populacji, są [REDACTED] od oszacowanych dla wedolizumabu zarówno przy uwzględnieniu cen wedolizumabu z Obwieszczenia MZ, jak i przy uwzględnieniu cen z DGL.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 15.02.2019 r., znaki PLD.46434.773.2019.1.AK oraz PLD.46434.92.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Stelara (ustekinumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg;
- Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg

we wskazaniu: choroba Crohna (ICD-10: K 50.8) u pacjenta pediatrycznego.

Lek Stelara jest zarejestrowany do stosowania w populacji osób dorosłych. W związku z powyższym analizowane wskazanie stanowi wskazanie off-label.

Zlecenie MZ nie precyzuje wcześniejszych terapii, które byłyby stosowane u pacjentów. Należy jednak zauważyć, iż wskazanie rejestracyjne leku Stelara zakłada, iż lek ten może być stosowany u pacjentów, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF $\alpha$ ), lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii. Jednocześnie biorąc pod uwagę zapisy dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowych oceniany lek może być zastosowany u pacjentów, u których wyczerpano wszystkie refundowane w Polsce opcje leczenia.

Produkt leczniczy Stelara był już przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Zlecenie dotyczyło jednak jedynie populacji osób dorosłych – wskazanie rejestracyjne. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były pozytywne, jednakże jako warunek pozytywnej decyzji wskazano m.in. obniżenie kosztów stosowania ustekinumabu do porównywanych z kosztami stosowania leków z grupy inhibitorów TNF-alfa stosowanych w funkcjonującym programie lekowym B.32.

W 2017 r. ocenie m.in. we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna u pacjenta pediatrycznego (ICD-10: K50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych podlegał inny lek, który może być stosowany u pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub TNF $\alpha$  – Entyvio (wedolizumab). Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Agencji były pozytywne w zakresie zasadności finansowania powyższej technologii lekowej.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10

K50.0 Choroba Crohna

K50.1 Choroba Crohna jelita grubego

K50.8 Inne postacie choroby Crohna

K50.9 Choroba Crohna, nie określona

#### Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna 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.

Chociaż choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą mieć podobne objawy i mogą być leczone w podobny sposób to jednak są odrębnymi jednostkami chorobowymi.

W chorobie Leśniowskiego-Crohna zmiany mogą występować punktowo tylko w niektórych miejscach przewodu pokarmowego. Najczęściej zmiany zapalne są obecne w końcowym odcinku jelita krętego i w jelicie grubym. U dzieci, szczególnie młodszych (poniżej 10. roku życia) zmiany zapalne często ograniczają się do jelita grubego. Typowe dla tej choroby jest zajęcie procesem zapalnym całej grubości ściany jelita.

#### Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi:

- czynniki genetyczne – w 5-10% przypadków choroba Leśniowskiego-Crohna występuje rodzinie, co przemawia za udziałem czynnika genetycznego w jej etiologii. Z chLC wiąże się obecność genu NOD2/CARD15, którego mutacja zwiększa 20-40-krotnie ryzyko zachorowania. Ryzyko zachorowania na chLC u dziecka, którego obydwój rodzice chorują na chLC lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest wysokie i sięga 40%.
- czynniki immunologiczne – w jelicie, w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna dochodzi do nasilonego, nieprawidłowego pobudzenia komórek układu immunologicznego. Komórki te uczestniczą w zapalnej odpowiedzi immunologicznej i wytwarzają zwiększone ilości substancji, które wywołują, nasilają i powodują przewlekłe utrzymywanie się zapalenia jelit. Substancje te to m.in. cytokiny. Należą do nich czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukiny, czy interferon. Inne czynniki biorące udział w zapaleniu w chLC to integryny. W terapii chLC wykorzystywane są leki skierowane przeciwko niektórym z tych substancji prozapalnych.
- czynniki środowiskowe – najważniejszym czynnikiem są bakterie zasiedlające przewód pokarmowy. Badania potwierdziły, że flora bakteryjna osób cierpiących na choroby zapalne jelit różni się od flory jelitowej osób zdrowych. Obecnie uważa się, że czynniki środowiskowe zarówno wewnętrzne (flora bakteryjna, stres) jak i zewnętrzne (palenie papierosów, niewłaściwa dieta) mają wpływ na rozwój choroby. Ponadto udowodniono, że ryzyko zachorowania jest większe u osób spożywających dużą ilość cukru i czerwonego mięsa. Sztuczne konserwanty i barwniki do żywności, utwardzane tłuszcze roślinne mogą mieć również wpływ na zachorowalność. Stres sam w sobie nie jest przyczyną chLC, natomiast ma wpływ na jej ujawnienie się i przebieg.

#### Epidemiologia

Choroba Leśniowskiego-Crohna może wystąpić w każdym wieku. Najczęściej jest rozpoznawana między 15. a 35. rokiem życia. 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. W ostatnim czasie obserwuje się obniżanie wieku rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna. Chorują zarówno mężczyźni, jak i kobiety, chłopcy i dziewczęta.

Szacuje się, że w Unii Europejskiej na chorobę Leśniowskiego-Crohna cierpi 40-50 osób na 100 000 mieszkańców. Choroba Leśniowskiego-Crohna najczęściej występuje w krajach wysokorozwiniętych.

Najprawdopodobniej, na rozwój choroby mają wpływ czynniki, związane z poprawą statusu ekonomicznego krajów rozwijających się. Obecnie w Polsce żyje ok. 10-15 tys. chorych (u części z nich choroba może być niezdiagnozowana).

### Objawy choroby

Najczęstszymi objawami choroby Leśniowskiego-Crohna to:

- przewlekła biegunka,
- chudnięcie,
- gorączka,
- bóle brzucha (prawe podbrzusze, okolica okołopępkowa), częste przewlekłe lub nawracające,
- kruczenia, przelewania i wzdęcia.
- występowanie zmian okołoodbytowych pod postacią ropni, przetok i kłykcin z odczynem zapalnym, które mogą być izolowane lub towarzyszyć zmianom zapalnym w jelitach.

Objawy ogólne takie jak:

- osłabienie,
- męczliwość,
- złe samopoczucie,
- zmniejszenie apetytu,
- utrata masy ciała,
- gorączka.

Objawy pozajelitowe choroby Leśniowskiego-Crohna występują u 6-47% chorych. Mogą one pojawić się w każdej fazie choroby, a także wyprzedzać pojawienie się zmian w przewodzie pokarmowym.

### Leczenie

Podstawowa strategia leczenia polega na stopniowym włączaniu coraz silniej działających leków w miarę nasilenia się aktywności procesu zapalnego oraz w zależności od obecności objawów jelitowych i pozajelitowych.

Postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.

#### 1) Leczenie farmakologiczne

- salicylany – stosowane w leczeniu przewlekłym w łagodnej postaci choroby zlokalizowanej w jelicie grubym, cienkim i części krętniczo-kątniczej
- glikokortykosteroidy – przeznaczone do stosowania przewlekłego w przypadku choroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (szczególnie, gdy zmiany obejmują jelito kręte i/lub kątnicę)
- leki immunosupresyjne – stosowane głównie w długotrwałym leczeniu podtrzymującym remisję
- antybiotyki – stosowane głównie w przypadku powikłań, zwłaszcza w przypadku wystąpienia przetok i ropni okołoodbytowych.

#### 2) Leki biologiczne – zarejestrowane w Polsce leki biologiczne do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wprowadzone na rynek, to leki, których działanie polega na blokowaniu działania TNF- $\alpha$ (inhibitory TNF- $\alpha$ ). Wykazują one skuteczność zarówno w fazie zaostrzenia choroby pomagając osiągnąć remisję, jak i w leczeniu podtrzymującym remisję. Stosowane są w celu:

- uzyskania oraz podtrzymania remisji u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną,
  - uzyskania zamknięcia przetok u chorych z przetokową postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną.
- 3) Leczenie chirurgiczne – leczenie chirurgiczne obejmuje głównie leczenie powikłań choroby Leśniowskiego-Crohna. Około 60% pacjentów wymaga leczenia operacyjnego w okresie pierwszych 10 lat choroby. Pacjenci z przetokami, zwężeniem światła jelita, nawracającymi krwawieniami, przy braku skuteczności leczenia farmakologicznego mogą wymagać leczenia chirurgicznego.
- 4) Leczenie żywieniowe – leczenie żywieniowe to leczenie płynną bezresztkową dietą polimeryczną. Każdy rodzaj tej diety jest skuteczny w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Wykazano, że żywienie dojelitowe jest skuteczne w zaostrzeniach i podtrzymywaniu remisji u dzieci z chLC. W przypadku aktywnych zmian okołoodbytowych dieta elementarna może zmniejszyć ilość wypróżnień przy jednoczesnym podtrzymaniu dobrego stanu odżywienia.

### Rokowanie

Przebieg chLC ma charakter przewlekły, wieloletni. W wielu przypadkach obserwuje się naprzemienne występowanie zaostrzeń (okresów aktywności choroby i nasilenia objawów) i remisji (okresów wyciszenia choroby, przy bardzo niewielkich objawach lub ich całkowitym braku), jednak często objawy mogą utrzymywać się stale, powodując znaczne obniżenie jakości życia, wystąpienie powikłań, a nawet inwalidztwa.

Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. U 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.

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.

Prof. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej w swojej opinii przekazanej podczas prac nad raportem dotyczącym stosowania leku Entyvio w populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna zaznaczyła, iż w przypadku uzyskania remisji rokowanie pacjentów jest pomyślne. W przypadku braku uzyskania remisji może być konieczność kolektomii z ostatecznym, nieodwracalnym kalectwem.

Dr hab. Małgorzata Mossakowska Prezes Honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” wyjaśniła, iż rokowanie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna *jest niepewne, a co do wyleczenia niekorzystne – każdy choruje inaczej, skoro przyczyna jest nieznana, leczenie jest objawowe. Przebieg choroby, powikłania zarówno jelitowe, jak i pozajelitowe są wypadkową wielu czynników. W przypadku choroby o ciężkim przebiegu i opornej na leczenie standardowe leczenie ratunkowe nowymi lekami może zapewnić poprawę jakości życia, wprowadzić w remisję i utrzymać ją nawet przez długi czas.*

Prof. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej zaznaczył, iż *rokowania co do wyleczenia są na dzień dzisiejszy niekorzystne, jednak współczesne leczenie (...) jest w stanie zapewnić akceptowalną jakość życia, pracę, a także aktywność fizyczną (...). Ryzyko raka jelita grubego w przy skuteczności terapii przeciwzapalnej stosunkowo niewiele odbiega pod ryzyka populacyjnego.*

Źródło: OT.422.6.2017\_Entyvio, Witanowska 2008, j-elita.org.pl, OT.4331.32.2018\_Stelara.

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk., 1 ml kod EAN: 5909997077512 Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml kod EAN: 5909991307066												
<b>Kod ATC</b>	L04AC05 Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin												
<b>Substancja czynna</b>	Ustekinumab												
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50.8) u pacjenta pediatrycznego												
<b>Dawkowanie*</b>	<p>Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest stosowanie produktu Stelara.</p> <p>Leczenie produktem Stelara rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylnych dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara 130 mg zgodnie z tabelą poniżej.</p> <p><b>Początkowe dożylnych dawkowanie produktu STELARA</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta w czasie podania</th> <th>Zalecana dawka<sup>a</sup></th> <th>Liczba fiolek produktu STELARA 130 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 55 kg</td> <td>260 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>&gt; 55 kg do ≤ 85 kg</td> <td>390 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>&gt; 85 kg</td> <td>520 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> około 6 mg/kg</p> <p>Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylnych. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.</p> <p>Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną.</p> <p>Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni.</p> <p>Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów nie wykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach leczenia, lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie co 8 tygodni.</p> <p>Podczas leczenia produktem Stelara można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem STELARA, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania.</p> <p>W razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tygodni jest bezpieczne i skuteczne.</p>	Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka <sup>a</sup>	Liczba fiolek produktu STELARA 130 mg	≤ 55 kg	260 mg	2	> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3	> 85 kg	520 mg	4
Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka <sup>a</sup>	Liczba fiolek produktu STELARA 130 mg											
≤ 55 kg	260 mg	2											
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3											
> 85 kg	520 mg	4											
<b>Droga podania</b>	Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – podanie dożylnych. Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce – wstrzyknięcie podskórne.												
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	Stelara, 130 mg – 1 podanie Stelara, 90 mg – 1 podanie												
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego.</p> <p>Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Crohna.</p> <p>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</p>												

	<p>szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p> <p>U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej.</p>
--	--

Źródło: ChPL Stelara, zlecenie MZ

Skróty: IL – interleukina, CRP – białko C-reaktywne

\*dawkowanie zgodne z ChPL Stelara – dla osób dorosłych, tożsame z dawkowaniem podanym w zleceniu dla pacjentów o masie ≤ 55 kg: Stelara 130 mg – 2 fiołki, Stalara 90 mg – 1 fio ka w 8 tygodniu terapii

#### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

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

Źródło: ChPL Stelara

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego eksperta klinicznego. Jednakże ze względu na fakt, iż w 2017 r. w tym samym wskazaniu w ramach RDTL oceniany był lek Entyvio (wedolizumab), w niniejszej analizie istotność stanu klinicznego opisano na podstawie opinii uzyskanych od 3 ekspertów klinicznych w ramach prac nad raportem OT.422.6.2017.

Dr hab. Piotr Albrecht, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej wskazał, iż *podsumowując zarysowany w tych tabelach (przyp. analityka: tabela poniżej) problem, jeśli to terapia ratunkowa, to stan pacjenta przed leczeniem z grubsza będzie zły lub bardzo zły (bardzo zróżnicowany w różnych z wymienionych aspektów).*

Z oceny stanu przed zastosowaniem leczenia dokonanej przez dr hab. Małgorzatę Mossakowską wynika, iż stan pacjentów przed leczeniem jest ciężki. *Niestety tylko taki stan pozwala na włączenie do programów leczenia biologicznego inhibitorami TNF-alfa. Omawiana terapia ma być stosowana jako ratunkowa, gdy żadne leczenie nie zadziała, co oznacza, że stan dziecka będzie ciężki lub bardzo ciężki. Nie pozwala to jednak na zaznaczenie rubryk, gdyż każde dziecko choruje inaczej i poszczególne objawy i powikłania występują z różnym nasileniem.*

Tabela 3. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
			stan przed leczeniem
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		-
	Jakieś problemy z chodzeniem		X
	Brak możliwości chodzenia		-
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		-
	Jakieś problemy z samoopieką		X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		-
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		-
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności		-
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		X
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		-
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		-
	Krańcowy ból lub dyskomfort		X
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		-
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		-
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		X

Jako konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla pacjentów prof. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska wymieniła: uporczywe biegunki, bóle brzucha, przetoki, zahamowanie rozwoju fizycznego.

Dr hab. Małgorzata Mossakowska zaznaczyła, iż *najbardziej uciążliwym objawem jest przewlekła, wyniszczająca biegunka i ból oraz występujące u znacznego odsetka pacjentów przetoki okołodobytowe, jak*

*i rzadsze, ale trudne do leczenia jelitowo-pochwowe, jelitowo-pęcherzowe. Częste są także objawy pozajelitowe (stawowe, oczne, wątrobowe, skórne). Wszystkie te objawy powodują złe samopoczucie, chroniczne zmęczenie oraz problemy natury psychologicznej. Brak remisji choroby przekłada się na codzienne funkcjonowanie nie tylko dziecka, ale i całej rodziny. Skutki są dalekosiężne: gorsza edukacja (nauczanie indywidualne) i socjalizacja dziecka (zubożone kontakty w grupie rówieśniczej, brak akceptacji), gorsza sytuacja materialna rodziny (z reguły matka nie pracuje zawodowo lub ogranicza tę aktywność, a leczenie jest drogie itp.)*

Prof. Albrecht jako najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje chLC wymienił: *ogólne i permanentne złe samopoczucie, przewlekłą biegunkę, postępujące wyniszczenie, niemożność uczęszczania do szkoły, zdobycia zawodu, osteoporozę, inwalidztwo, powtarzające się zabiegi operacyjne prowadzące w efekcie do zespołu krótkiego jelita.*



## 6. Analiza kliniczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.02.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerydy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

**Populacja:** dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Interwencja:** ustekinumab (Stelara).

**Komparator:** nie ograniczono.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. Zdecydowano, iż w przypadku odnalezienia większej liczby dowodów do analizy kwalifikowane będą badania z najwyższego stopnia dowodów naukowych.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 retrospektywne, otwarte badanie Chavannes 2018, w którym pacjentom pediatrycznym z chorobą Crohna, uprzednio leczonym przynajmniej jednym inhibitorem TNF- $\alpha$  podawano ustekinumab.

#### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Chavannes 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów	Wielośrodkowe (4 ośrodki), retrospektywne, badanie kohortowe, prowadzone w schemacie otwartym. Hipoteza: <i>nd</i> Cel badania: ocena efektywności i bezpieczeństwa ustekinumabu (UST) w populacji pediatrycznej z nawrotową chorobą Crohna i identyfikacja czynników ryzyka dyskontynuacji leczenia UST. <u>Interwencja:</u> Ustekinumab podskórnie zarówno dawka inicjująca, jak i podtrzymująca. Najczęściej stosowane dawki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia inicjująca – 90</li> </ul>	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie wystąpiła odpowiedź na wcześniejsze leczenie, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub wystąpiła nietolerancja innych terapii biologicznych,</li> <li>• pacjenci, którzy podlegali obserwacji przez okres co najmniej 12 miesięcy (stosujących lek Stelara przez 12 mies. lub, u których doszło do dyskontynuacji leczenia w okresie poprzedzającym 12 mies.)</li> <li>• &lt;18 lat;</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 44; wiek (mediana): 16 lat (IQR: 13 – 17)	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność choroby mierzona z zastosowaniem skróconego indeksu aktywności choroby Crohna u dzieci (ang. abbreviated Peaediatic Crohn's Disease Activity Index, aPCDAI) (oceny dokonywano na początku badania, po 3. i 12. mies.),</li> <li>• odsetek remisji klinicznych (oceny dokonywano na początku badania, po 3. i 12. mies.).</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek odpowiedzi</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>mg tygodniowo przez 3 tyg.;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia podtrzymująca – 90 mg co 8 tyg.</li> </ul> <p>Podczas ostatniej wizyty follow-up 13/44 pacjentów stosowało lek co 4 tygodnie, ze względu na brak ustąpienia objawów.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>13 miesięcy (IQR 10,3 – 21,3)</li> </ul> <p><u>Dodatkowe terapie:</u></p> <p>21 pacjentów stosowało glikokortykosteroidy w momencie rozpoczęcia terapii.</p>	<p>U wszystkich pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p>Dwunastu pacjentów (27,3%) przerwało terapię w trakcie pierwszego roku terapii.</p>	<p>klinicznych, definiowany jako zmniejszenie punktacji w skali aPCDAI o <math>\geq 15</math> pkt (oceny dokonywano na początku badania, po 3. i 12. mies.),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek remisji niewymagających sterydoterapii w okresie 12 mies., definiowany jako odsetek pacjentów nieprzyjmujących sterydoterapii, u których aPCDAI <math>&lt; 10</math>,</li> <li>zmiany w zakresie: wzrostu, masy ciała i wskaźnika BMI z wykorzystaniem z-score opartego na standardach WHO w okresie od rozpoczęcia leczenia i po 12 mies.,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

Skróty: IQR – przedział międzykwartylowy, PCDAI – indeks aktywności choroby Crohna u dzieci

Poniżej zamieszczono opis skali PCDAI, oraz punktację, którą wykorzystano w badaniu włączonym do AKL.

**Tabela 5. Skala PCDAI**

Komponent	Punktacja
Wywiad (ostatni tydzień):	
▪ Bóle brzucha	0–10
▪ Stolce na dzień	0–10
▪ Samopoczucie	0–10
Parametry laboratoryjne:	
▪ Hematokryt	0–5
▪ OB.	0–5
▪ Albumina	0–10
Badanie przedmiotowe:	
▪ Waga	0–10
▪ Wzrost	0–10
▪ Badanie palpacyjne brzucha	0–10
▪ Zmiany okołoodbytnicze	0–10
▪ Objawy pozajelitowe	0–10
<b>Ocena aktywności choroby w badaniu Chavannes 2018 (suma punktów):</b>	<p><b>&lt; 10 pkt – brak aktywności</b>  <b>10 – 15 pkt – postać łagodna</b>  <b>15 – 25 pkt – postać umiarkowana</b>  <b>&gt; 25 pkt – postać ciężka</b></p>

Poniżej zaprezentowano opis i wyniki oznaczające poprawę dla współczynników ocenianych w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 6. Główne punkty końcowe skuteczności uwzględnione w analizie**

Punkt końcowy	Opis	Wynik oznaczający poprawę
Aktywność choroby	Aktywność choroby mierzona z zastosowaniem skróconego indeksu aktywności choroby Crohna u dzieci (ang. abbreviated Paediatric Crohn's Disease Activity Index, aPCDAI).	Umiarkowana poprawa została zdefiniowana jako zmiana punktacji o $\geq 15$ pkt
Zaburzenia wzrastania	Zaburzenia wzrastania zdefiniowano jako spowolnienie wzrastania lub wzrostu masy ciała, przekraczający 1 percentyl dla wzrostu lub masy ciała. Masę ciała, wzrost i BMI odniesiono do wieku i płci dzieci poprzez wykorzystanie klasyfikacji według Z-score (standard deviations scores). Z-score stanowi system wyrażający wartości antropometryczne jako liczbę odchyień standardowych lub punktację Z-score powyżej lub poniżej wartości referencyjnych lub wartości średnich. Oszacowanie Z-score: $Z\text{-score} = (\text{wartość z obserwacji} - \text{mediana wartości uzyskana w populacji referencyjnej}) / \text{odchylenie standardowe wartości uzyskanej w populacji referencyjnej}$	Wynik dodatni z-score świadczy o poprawie.

<https://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html>

### 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analizy Agencji zidentyfikowały następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono RCT dotyczących ocenianej technologii medycznej;
- badanie Chavannes 2018 stanowi badanie retrospektywne przeprowadzone w populacji dziecięcej, niemniej autorzy badania wskazali na uzyskanie zbliżonych wyników do wyników uzyskanych w badaniach retrospektywnych i RCT przeprowadzonych w populacji osób dorosłych,
- w badaniu Chavannes 2018 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,
- nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. najlepszą terapią wspomagającą lub wedolizumabem stosowanym również off-label (komparator dodatkowy);
- liczba pacjentów włączonych do badania była niewielka – 44 dzieci.

Jakość badania Chavannes 2018 analitycy Agencji ocenili za pomocą narzędzia NICE, służącego do oceny badań jednoramiennych.

**Tabela 7. Ocena jakości badań wg skali NICE<sup>1</sup>**

Pytanie	Chavannes 2018
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak

<sup>1</sup> Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

Pytanie	Chavannes 2018
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

## 6.3. Wyniki

### 6.3.1. Analiza skuteczności

#### **Chavannes 2018**

##### **Istotne klinicznie punkty końcowe**

##### Przeżycie całkowite

W badaniu Chavannes 2018 nie oceniano przeżycia całkowitego.

##### Jakość życia

W badaniu nie przeprowadzono analizy jakości życia pacjentów.

##### Aktywność choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Do badania Chavannes 2018 włączono 44 pacjentów, spośród których u 4 (9,1%) 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 ( $X^2 = 42,7$ ,  $p=1,2 \times 10^{-8}$ ) 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.

**Tabela 8. Szczegółowe wyniki dla punktu końcowego – remisja kliniczna – parametry dychotomiczne**

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	Przed leczeniem n/N (%)	Po leczeniu n/N (%)	P*
Remisja kliniczna mierzona za pomocą aPCDAI	3	4/44 (9,1)	16/44 (36,4)	0,006
	12		17/44 (38,6)	

\*wartości p oszacowano w badaniu

##### Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna oceniania 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%).

##### **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 ( $p=0,06$ ). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

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

**Tabela 9. Szczegółowe wyniki dla punktu końcowego – dyskontynuacja sterydoterapii – parametry dychotomiczne**

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	Przed leczeniem n/N (%)	Po leczeniu n/N (%)	p*
Odsetek osób pozostających na sterydoterapii	12	13/32 (40,6)	5/32 (15,6)	0,06

\*wartości p oszacowano w badaniu

#### 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – parametry antropometryczne, wyrażone za pomocą z-score**

Punkt końcowy	Przed leczeniem	Po 12 mies. terapii	Różnica (±SD)* wartość p
Wzrost, cała kohorta (IQR)	-0,68 (-1,95 – 0,23)	-0,82 (-1,95 – 0,27)	0,072 (0,044) 0,2441
Masa ciała, cała kohorta (IQR)	-0,61 (-2,16 – 0,31)	-0,05 (-1,48 – 0,69)	<b>0,48 (0,13)</b> <b>0,0008</b>
BMI, cała kohorta (IQR)	-0,66 (-1,61 – 0,38)	0,18 (-0,63 – 1,04)	<b>0,66 (0,16)</b> <b>0,0003</b>
Wzrost, w grupie pacjentów z niedoborem wzrostu (IQR)	-1,74 (-2,47 – -0,87)	-1,73 (-2,12 – -0,95)	0,16 (0,07) 0,17
Masa ciała, w grupie z niską masą ciała (IQR)	-1,76 (-2,61 – -1,25)	-0,84 (-1,75 – -0,21)	<b>0,81 (0,19)</b> <b>0,0001</b>
BMI, w grupie z obniżonym BMI (IQR)	-1,56 (-2,05 – -0,43)	0,10 (-0,59 – 1,26)	<b>1,11 (0,25)</b> <b>0,0004</b>
Wzrost, w grupie bez zaburzeń wzrostu (IQR)	-0,10 (-0,68 – 0,64)	-0,09 (-1,28 – 0,45)	0,003 (0,057) 1,0
Masa ciała, w grupie z prawidłową masą ciała (IQR)	0,07 (-0,61 – 0,59)	0,29 (-0,97 – 1,04)	0,25 (0,16) 0,62
BMI, w grupie z prawidłowym BMI (IQR)	-0,10 (-0,85 – 0,67)	0,21 (-0,38 – 0,96)	0,34 (0,20) 0,55

Skróty: IQR – przedział międzykwartyłowy

\*różnicę oszacowano z wykorzystaniem liniowego modelu mieszanego (LMM, ang. Linear Mixed Model), która uwzględniła braki danych oraz pozwala na porównanie zmian zachodzących w czasie przy użyciu ANOVA z powtarzanymi pomiarami

#### Dodatkowe informacje

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.

### 6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

#### Zgony

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

#### Zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane zareportowano 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, natomiast u drugiego doszło do pogorszenia nawracającego wieloogniskowego zapalenia kości i szpiku oraz łuszczycy.

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 łuszczycy skóry głowy, u 1 występowały przemijające parestezje stóp, 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. Przerwanie terapii było spowodowane słabą odpowiedzią kliniczną.

Ponadto u 4 pacjentów podczas leczenia wystąpiła konieczność przeprowadzenia operacji; dwóch z nich kontynuowało terapię ustekinumabem w okresie pooperacyjnym.

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

#### 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.

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

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. Pacjenci, którzy otrzymują produkt Stelara, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia;
- nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (t.j. *Bacillus Calmette-Guérin*) równocześnie z produktem Stelara.

W ChPL Stelara wskazano, iż 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.

#### Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 8 marca 2019 r. analitycy Agencji odnaleźli dane na temat 27 176 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ustekinumabem (Stelara). Większość zdarzeń dotyczyła: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (8109) oraz infekcji i porażeń (6646), a także urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (5683).

**Tabela 11. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Stelara wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8109
Zakażenia i zarażenia	6646
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	5683
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5155
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2777
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2743
Zaburzenia układu nerwowego	2507
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2058
Zaburzenia wyników badań	1894
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1352
Kwestie związane z produktem	930
Zaburzenia psychiczne	921
Zaburzenia naczyń	914
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	914
Zaburzenia serca	846
Choroby oczu	552
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	524
Zaburzenia układu immunologicznego	455
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	436
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	409
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	403
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	261
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	160
Zaburzenia ucha i błędnika	157
Funkcjonowanie społeczne	135
Zaburzenia endokrynologiczne	89
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	39

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 8.03.2019

#### Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również przeszukania bazy zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR 8 marca 2019 r. Odnaleziono informację o 8355 przypadkach zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Najwięcej zgłaszanych zdarzeń należało do następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1970), infekcje oraz zarażenia pasożytnicze (1739) oraz zaburzenia w obrębie skóry i naskórka (1592). Odnotowano 261 przypadków zaburzeń układu immunologicznego.

#### URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Stelara stosowanego w chorobie Crohna na stronach URPL.

#### EMA

Na stronie EMA odnaleziono informację o przekazaniu przez podmiot odpowiedzialny dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku Stelara w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Crohna.

W 2014 r. Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Stelara w grupie dzieci do 6 r.ż. z chorobą Crohna.

## FDA

W 2016 r. zaraportowano o wystąpieniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w 2017 r. zgłoszono natomiast występowanie śródmiąższowego zapalenia płuc.

### 6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwo technologii alternatywnych

Należy przyjąć, zgodnie z ustawową definicją RDTL, że u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce terapie refundowane w ocenianym wskazaniu, w związku z czym jako komparator dla ustekinumabu przyjęto najlepszą terapię wspomagającą. Biorąc jednocześnie pod uwagę wytyczne kliniczne dotyczące terapii osób dorosłych, w których obok terapii ustekinumabem wymieniana jest terapia wedolizumabem oraz fakt, iż finansowanie leku Entyvio (wedolizumab) w ramach RDTL w populacji dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (stosowanie wedolizumabu w populacji pediatrycznej również stanowi wskazanie off-label) uzyskało pozytywną opinię Agencji i Rady Przejrzystości w 2017 r. za komparator dodatkowy uznano również wedolizumab.

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badań dotyczących stosowania wedolizumabu w populacji pediatrycznej. Opisano badania przeprowadzone w populacji pacjentów niepoddawanych operacji jamy brzusznej, w których ocenie podlegały punkty końcowe zbliżone do ocenianych w badaniu Chavannes 2018.

Do analizy włączono trzy badania kliniczne oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z chorobą zapalną jelit, w tym chorobą Leśniowskiego-Crohna – patrz tabela poniżej.

**Tabela 12. Charakterystyka badania wedolizumabu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Ledder 2017</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne), wieloośrodkowe. Celem badania był przegląd retrospektywny wyników uzyskanych u dzieci w wieku 2-18 lat z chorobami zapalnymi jelit, leczonych wedolizumabem w 19 ośrodkach. <u>Interwencja:</u> Wedolizumab: 52 dzieci przyjmowało lek w dawce 300 mg, pozostali pacjenci otrzymywali lek w dawce 150-250 mg (u 4 pacjentów zwiększono dawkę podczas leczenia). <u>Mediana okresu obserwacji (IQR):</u> 24 (14-38) tygodnie. Pięćdziesięcioro dwoje dzieci obserwowano przynajmniej 14 tyg., 38 przynajmniej 22 tyg. i 10 przynajmniej 1 rok.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci z niepowodzeniem wcześniejszej terapii anti-TNF.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 64 dzieci; średni wiek 14,5 ± 2,8 lat. Spośród badanych 23 (36%) dzieci chorowało na chLC. Wszyscy pacjenci byli uprzednio leczeni inhibitorami TNFα (28% pierwotne niepowodzenie, 53% wtórne niepowodzenie).	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja niewymagająca stosowania kortykosteroidów i dodatkowego żywienia dojelitowego w 14. tygodniu (corticosteroid-free remission CFR) oceniona z zastosowaniem PCDAI (PCDAI&lt;12,5), nie wymagająca operacji lub stosowania nowych terapii lekowych.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek remisji w dniu ostatniej wizyty follow-up,</li> <li>zagojenie śluzówki,</li> <li>koniczność przeprowadzenia operacji,</li> <li>parametry antropometryczne: wzrost, przyrost masy ciała – z zastosowaniem z-scores,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Conrad 2016</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne. Celem badania była ocena wpływu wedolizumabu na uzyskanie odpowiedzi klinicznej i remisję kliniczną niewymagającą sterydoterapii w okresie 22 tyg. w opornych na leczenie chorobach zapalnych jelit. Dodatkowym celem była ocena bezpieczeństwa terapii. <u>Interwencja:</u> Wedolizumab 300 mg – podawany w infuzji w 0., 2. i 6. tygodniu, a także w ramach terapii podtrzymującej co 8 tyg. <u>Okres obserwacji</u> – 22 tygodnie.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci z oporną na leczenie anti-TNFα chorobą zapalną jelit, u których rozpoczęto i zakończono 22 tyg. terapię wedolizumabem.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 21 dzieci z chorobami zapalnymi jelit, w tym 16 z ChLC; wiek od 13 do 21 r.ż.	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź kliniczna oceniona z zastosowaniem PCDAI (PCDAI&lt;12,5)</li> <li>remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów.</li> </ul> <u>Drugorzędowy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba i długość hospitalizacji,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Singh 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.	Wieloośrodkowe (3 ośrodki) badanie retrospektywne. Celem badania był opis doświadczeń w stosowaniu wedolizumabu w populacji dzieci z chorobami zapalnymi jelit i ocena czynników wpływających na osiągnięcie remisji. <u>Interwencja:</u> Wedolizumab: podawany w infuzji w 0., 2. i 6. tygodniu, a także w ramach terapii podtrzymującej co 8 tyg. 75% pacjentów otrzymywało dawkę 300 mg, pozostali pacjenci otrzymywali dawkę odpowiednią do masy ciała: 6mg/kg (maksymalnie 300 mg). <u>Okres obserwacji (zakres):</u> 22 (6-70) tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni (&lt;18 r.ż.) z rozpoznaniem nieswoistych chorób zapalnych jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna), którzy otrzymali przynajmniej 6 tygodniową terapię wedolizumabem.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 52 pacjentów, w tym 30 (58%) z chLC. Dziewięćdziesiąt procent pacjentów z chLC włączonych do badania nie odpowiadało na wcześniejsze leczenie anty-TNFα. 3 pacjentów zakończyło terapię wedolizumabem pomiędzy 22 a 30 tyg. terapii ze względu na brak skuteczności.	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja kliniczna w 14. tyg. (definiowana jako wPCDAI &lt;12,5)</li> </ul> <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>kliniczna remisja choroby w 6., 22. i 30. tygodniu,</li> <li>remisja niewymagająca terapii kortykosteroidami,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

Skróty: wPCDAI – ważony indeks aktywności choroby Crohna u dzieci; chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna, CRF – remisja niewymagająca stosowania kortykosteroidów

Poniżej przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w populacji pacjentów z chorobą Crohna. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką. W badaniach nie oceniono śmiertelności i jakości życia pacjentów.

#### Analiza skuteczności

- **Ledder 2017**

##### Remisja kliniczna

W 14 tygodniu badania remisję kliniczną (CFR) uzyskało 3/21 (14%) pacjentów z chLC ( $p = 0,06$ ) (populacja ITT). Po 22 tyg. obserwacji CFR uzyskało 4/21 (19%) pacjentów z chLC ( $p = 0,22$ ). U dwóch pacjentów, którzy uzyskali remisję w 14 tygodni nastąpił nawrót choroby w 22 tygodniu. Niemniej 3 kolejnych pacjentów uzyskało remisję w tym okresie. Podczas ostatniej wizyty follow-up remisję kliniczną stwierdzono u 5/21 (24%) pacjentów ( $p=0,24$ ).

**Tabela 13. Szczegółowe wyniki dla punktu końcowego – remisja kliniczna – parametry dychotomiczne**

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tyg.)	Po leczeniu n/N (%)	p*
Remisja kliniczna	14	3/21 (14)	0,06
	22	4/21 (19)	0,22
	Ostatnia wizyta follow-up	5/21 (24)	0,24

\*wartości p oszacowano w badaniu

##### Pozostałe punkty końcowe

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 IS ( $p=0,18$ ).

U 1 z 6 dzieci poddanych ocenie endoskopowej zaobserwowano wyleczenie błony śluzowej po zastosowanym leczeniu.

- **Conrad 2016**

##### Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 5/15 (33,3%) pacjentów z chLC w 6. tygodniu. Odpowiedź kliniczna uległa poprawie w 14 tyg. i wystąpiła u 9/15 (60,0%) pacjentów przed 22. tygodniem.

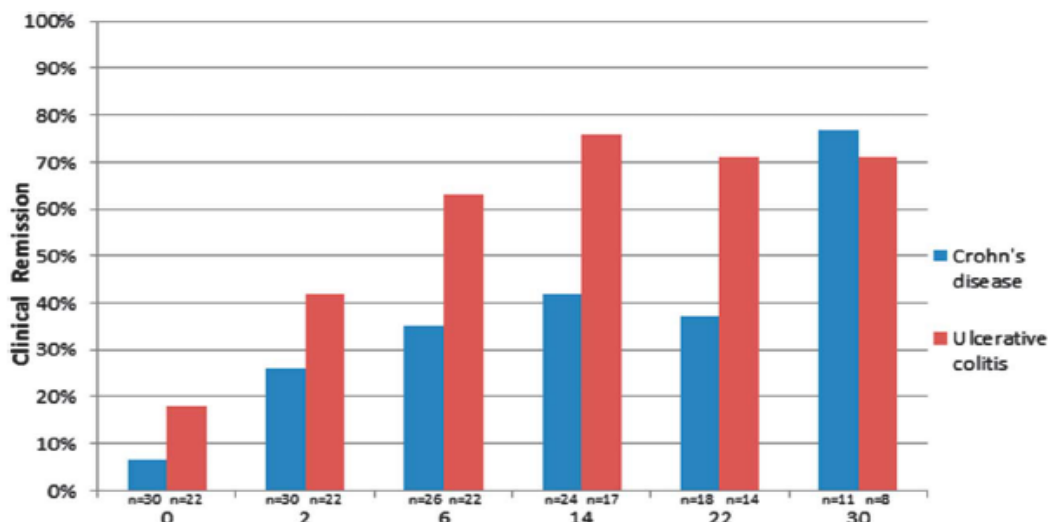
### Remisja niewymagająca sterydoterapii

Remisję niewymagającą terapii kortykosteroidami zaobserwowano u 2/16 (12,5%) pacjentów z chorobą Crohna. Remisja wystąpiła u pacjentów w 6 i 14 tyg. terapii.

- Singh 2016

### Remisja kliniczna

Współczynnik remisji w 14. tygodniu wyniósł 42% dla pacjentów z chLC ( $p < 0,05$ ). Współczynnik aktywności choroby uległ znacznemu zmniejszeniu w czasie 30 tyg.



Rysunek 1. Częstość występowania remisji u pacjentów z WZJG i chLC leczonych wedolizumabem

Tabela 14. Odpowiedź kliniczna podczas terapii wedolizumabem u pacjentów pediatrycznych z chLC na podstawie Singh 2016

Parametr	Tydzień					
	0	2	6	14	22	30
ChLC (N)	30	30	26	24	18	11
Liczba pacjentów w remisji (n (%))	2(7)	bd	9(35)	10(42)	bd	bd
wPCDAI mediana (zakres)	32,5 (17,5 – 45,0)	18,75 (9,3 – 32,5)	15 (5,6 – 27,5)	20 (0 – 35)	16,25 (3,75 – 28,1)	7,5 (0 – 22,5)

### Bezpieczeństwo

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych badań.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, bez względu na rodzaj choroby zapalnej jelit.

- Ledder 2017

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

Dziesięcioro (17%) dzieci wymagało operacji; spośród nich sześcioro wymagało interwencji chirurgicznej w postaci kolektomii.

- Conrad 2016

Nie zaobserwowano reakcji niepożądanych związanych z wlewem. Podczas badania wystąpiło 12 ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji. Terapię wedolizumabem przerwano u 2 pacjentów (u 1 pacjenta z chorobą Crohna) z powodu ciężkiego zapalenia okrężnicy wymagającego interwencji chirurgicznej.

Podczas badania do zdarzeń niepożądanych raportowanych 5 krotnie (najczęściej) należały: zapalenie górnych dróg oddechowych, mdłości.

- Singh 2016

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

#### ChPL Entyvio

Produkt leczniczy Entyvio oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania.

Jako bardzo częste działania niepożądane leku Entyvio ChPL wymienia: zapalenie jamy nosowogardłowej, ból głowy i bóle stawów.

Entyvio (wedolizumab) nie jest zarejestrowany do stosowania w populacji pediatrycznej. Według ChPL Entyvio nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat, brak jest dostępnych danych.

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Entyvio w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobie Leśniowskiego-Crohna.

## 7. 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. Wskazanie wnioskowane obejmuje stosowanie leku w populacji pediatrycznej. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jedynie w populacji osób dorosłych jako pozytywna.

Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Stelara u pacjentów z chorobą Crohna**

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Terapię lekiem Stelara w populacji pacjentów z chorobą Crohna oceniano w porównaniu z placebo w dwóch głównych badaniach klinicznych, do których włączono 1369 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna. W obydwu badaniach głównym parametrem oceniającym skuteczność była liczba pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię 6 tygodni po iniekcji. W pierwszym badaniu około 34% pacjentów, którzy otrzymali lek Stelara (w dawce skalkulowanej odpowiednio do masy ciała) odpowiedziało na leczenie, podczas gdy odpowiedź zaobserwowano u 21% pacjentów przyjmujących placebo. W drugim badaniu uzyskano odpowiedź u 56% pacjentów stosujących lek Stelara i 29% pacjentów przyjmujących placebo.</p> <p>Niektórzy pacjenci po włączeniu do dwóch ww. badań stosowało lek Stelara lub placebo co 8 lub 12 tygodni. Po 44 tygodniach od rozpoczęcia leczenia podskórnymi wstrzyknięciami 53% pacjentów stosujących lek Stelara co 8 tyg. i 49% pacjentów stosujących lek Stelara co 12 tyg. uzyskało redukcję objawów w porównaniu z 36% osób przyjmujących placebo.</p>	<p>Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Stelara (obserwowane u ponad 5% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych) to: ból głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie nosa i gardła). Większość tych działań uznano za łagodne i nie wymagały przerwania leczenia. Najcięższym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas stosowania leku Stelara była ciężka nadwrażliwość (reakcja alergiczna). Pełen wykaz wszystkich działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania leku Stelara znajduje się w ulotce dla pacjenta.</p> <p>Leku Stelara nie należy stosować u pacjentów z czynną infekcją, którą lekarz uzna za ważną. Pełen wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.</p>	<p>Europejska Agencja Leków uznała, iż Stelara stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, dzięki wykazaniu skuteczności u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci aktywnej choroby Crohna, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF<math>\alpha</math>, lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.</p> <p>Nowy sposób podania leku (w fazie indukcji – podanie dożylnie, natomiast w leczeniu podtrzymującym – podanie podskórne) może być rozważane jako korzyść kliniczna w porównaniu z terapiami podawanymi dożylnie.</p> <p>Osiągnięcie remisji klinicznej u pacjentów z chorobą Crohna nieodpowiadających na dotychczas stosowane terapie wraz z redukcją ekspozycji na gl kortykosteroidy przewyższa niekorzystne działania, przede wszystkim biorąc pod uwagę fakt, iż niekorzystne działania są uznawane za możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiednich środków.</p>

## 8. Konkurencyjność cenowa

Zlecenia MZ dotyczą terapii indukcyjnej lekkiem Stelara. Koszt tej terapii według informacji zawartych w zleceniach MZ oraz informacjach uzupełniających do zleceń obejmuje podanie produktu Stelara w postaci:

- 2 fiolek w dawce 130 mg w ramach indukcji terapii (jednorazowo),
- 1 fiołki w dawce 90 mg w 8 tyg. terapii w ramach indukcji.

Jako terapie alternatywne w stosunku do ustekinumabu przyjęto wedolizumab. Zgodnie z ChPL Entyvio, wedolizumab stosuje się w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych.

W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Stelara oszacowanej na podstawie zleceń MZ, ponieważ lek Stelara we wnioskowanych dawkach nie podlega refundacji. Należy jednak zaznaczyć, iż proponowane obecnie ceny zbytu netto leków ( [REDACTED] za prezentację zawierającą 90 mg substancji czynnej i [REDACTED] za lek zawierający 130 mg substancji czynnej) są [REDACTED] od propozycji przedstawionych we wniosku o refundację leku w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” z 2018 r. Proponowane wówczas ceny zbytu netto wynosiły:

- Stelara 130 mg – [REDACTED]
- Stelara 90 mg – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na fakt, iż lek Entyvio w analizowanej dawce podlega refundacji we wskazaniu wrzodzące zapalenie jelita grubego wykorzystano obecnie obowiązujące ceny według obwieszczenia MZ oraz ceny wynikające z danych DGL.

W zleceniu z 2017 r. dotyczącym stosowania leku Entyvio (wedolizumab) w chLC w populacji pediatrycznej wskazano, iż pacjent otrzyma 2 dawki leku za łączną kwotę netto [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym w oszacowaniach pominięto koszt wynikający ze zlecenia z 2017 r.

Zalecana dawka w ww. wskazaniu to 300 mg we wlewie dożylnym w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie co 8 tyg. we wlewie dożylnym. Wedolizumab jest dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce 300 mg. Dawkowanie to dotyczy osób dorosłych, jednak zarówno w opisanych wcześniej badaniach, jak i w zleceniu z 2017 r. dawką wymienianą do stosowania w populacji pediatrycznej była dawka 300 mg.

Do poniższych oszacowań cenę wedolizumabu przyjęto wg ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL od stycznia do listopada 2018 r. Przyjęto, iż w przypadku ubiegania się o finansowanie leku Entyvio jako terapii indukcyjnej w ramach RDTL planowany okres terapii będzie zbliżony do wskazanego w obecnych zleceniach MZ tj. ok. 8 tyg. Tym samym przyjęto, iż pacjent przyjmie 3 dawki leku w tygodniu 0., 2. i 6.

Koszt 3 podań leku Stelara dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. [REDACTED] netto ([REDACTED] brutto). Dla porównania koszt 3 podań wedolizumabu dla 1 pacjenta wyniesie ok. 22,11 tys. zł przyjmując ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 9,97 tys. zł przyjmując ceny wg komunikatu DGL.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii ustekinumabem i wedolizumabem.

**Tabela 16. Koszty terapii ustekinumabem oraz wedolizumabem, wg cen na podstawie zlecenia MZ, Obwieszczenia MZ oraz komunikatu DGL za październik 2018 r.**

Dane kosztowe	Stelara (ustekinumab) [zł brutto]	Entyvio (wedolizumab) [zł brutto]
---------------	--------------------------------------	--------------------------------------

	Koszt wg zlecenia MZ		Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (do listopada 2018 r.)
	1 fiolka 130 mg	1 fiolka 90 mg	300 mg	
Koszt opakowania (CHB)	██████████	██████████	7 371,00	3 324,99
Koszt 1 mg leku*	██████████		24,57	11,08
Koszt analizowanej terapii	Podanie 2 fiolek	Podanie 1 fiołki	Podanie 3 fiolek	
	██████████	██████████	22 113,00	9 974,97
<b>Razem</b>	██████████			

\*cena hurtowa brutto; CHB – cena hurtowa brutto

Do ograniczeń oszacowań konkurencyjności cenowej należą:

- przyjęcie dawkowania leku u dzieci na podstawie danych z ChPL leków dotyczących dawkowania w populacji dorosłej. Założenie to jest częściowo uzasadnione najczęściej stosowanym dawkowaniem w badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej.

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowań populacji pediatrycznej, która może kwalifikować się do terapii produktem leczniczym Stelara we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna wykorzystano informacje dotyczące populacji pochodzące z opinii ekspertów przekazanych podczas prac nad raportem dotyczącym finansowania leku Entyvio (wedolizumab) w chLC oraz wrzodziejącym zapaleniu 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.

Wg opinii ekspertów klinicznych (prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej i dr hab. Piotr Albrecht, Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii dziecięcej), populacja docelowa dla leku Entyvio mogłaby liczyć ok. 20 pacjentów/rok.

Z kolei według dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej liczbę tę *trudno oszacować, ale w obu wskazaniach (przyp. analityka: analiza dotyczyła stosowania leku w populacji dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) liczba dzieci nie powinna przekraczać parędziesięciu chorych. Należy podkreślić, że przerywanie skutecznej terapii antyTNF zwiększa szansę wytworzenia przeciwciał i braku odpowiedzi na kolejne włączenie leczenia. Dlatego leczenie antyTNF nie powinno być ograniczone wymogami programu, a wynikać z uwarunkowań klinicznych. Również wcześniejsze włączenie terapii biologicznej u dzieci z grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby ograniczy grupę, u której stosowanie wedolizumabu będzie konieczne.*

W związku z powyższymi opiniami, jako prawdopodobny wariant liczebności populacji docelowej przyjęto odpowiednio 20 osób.

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje podanie 2 fiolek leku w dawce 130 mg oraz 1 fiolki leku w dawce 90 mg. Przyjęto, iż początkowo pacjent otrzymuje 2 fiołki ustekinumabu w dawce 130 mg, następnie kolejna dawka leku w dawce 90 mg podawana jest po 8 tyg. Zgodnie z ChPL Stelara w ramach terapii podtrzymującej pacjent otrzymuje 90 mg leku Stelara podskórnie co 12 tyg. Zgodnie z powyższym przyjęto, iż w ciągu pierwszego roku terapii pacjenci w ramach terapii inicjującej przyjmą 2 fiołki leku Stelara w dawce 130 mg i 1 fiolkę leku Stelara w dawce 90 mg. W ciągu kolejnych miesięcy danego roku pacjenci przyjmą jeszcze 3 dawki leku w dawce 90 mg.

Cenę wedolizumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za okres styczeń –listopad 2018 r. (lek Entyvio jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”). Dawkowanie przyjęto za ChPL dla leku Entyvio stosowanego w chLC, ze względu na fakt, iż takie dawki były stosowane w badaniach prowadzonych w populacji pediatrycznej włączonych do niniejszej analizy. Tym samym przyjęto, iż początkowo pacjenci przyjmują lek w dawce 300 mg w 0.,2. i 6 tyg., a następnie co 8 tyg. Zgodnie z powyższym przyjęto, iż w ciągu pierwszego roku pacjenci poza dawkami inicjującymi otrzymają 5 podań leku Entyvio.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii ustekinumabem dla płatnika publicznego wyniesie: ok. ████████.

Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację ustekinumabu w analizowanej populacji są ████████ od oszacowanych dla wedolizumabu zarówno przy uwzględnieniu ceny wedolizumabu z Obwieszczenia MZ, jak i ceny obliczonej na podstawie danych DGL. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wpływ na budżet płatnika publicznego terapii lekiem Stelara i Entyvio**

Dane kosztowe	Stelara (ustekinumab)	Entyvio (wedolizumab)	
	Koszt wg zlecenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ (mln zł)	Koszt wg ceny z komunikatu DGL (styczeń – listopad 2018 r.) (mln zł)

	130 mg	90 mg	300 mg	
<b>1 pacjent</b>				
Koszt 3-mies. terapii inicjującej	████████	████████	22 113,00	9974,97
Razem	████████			
Koszt rocznej terapii (1. rok terapii)	████████	████████	58 968,00	96 599,92
Razem	████████			
<b>20 pacjentów</b>				
Koszt 3-mies. terapii inicjującej w populacji docelowej	████████	████████	442 260,00	199 499,40
Razem	████████			
Koszt rocznej terapii populacji docelowej (1. rok terapii)	████████	████████	1 179 360,00	531 998,40
Razem	████████			

Do ograniczeń oszacowań wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń należą:

- przyjęcie dawkowania leku u dzieci na podstawie danych z ChPL leków dotyczących dawkowania w populacji dorosłej. Założenie to jest częściowo uzasadnione najczęściej stosowanym dawkowaniem w badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej;
- przyjęcie liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w ramach prac nad raportem dotyczącym finansowania w ramach RDTL leku Entyvio (wedolizumab) w populacji pediatrycznej z chorobą Leśniowskiego-Crohna.



## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

### Wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov/));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, ([http://www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk/));
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Tripdatabase. (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
  - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii <http://www.ptg-e.org.pl/>;
  - European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO);
  - European Crohn's and Colitis Organisation <https://www.ecco-ibd.eu/>;
  - European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations <http://www.efcca.org/>;
  - World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease.
  - American College of Gastroenterology <https://gi.org/>;
  - American Gastroenterological Association <https://www.gastro.org/>;
  - World Gastroenterology Organisation <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/>;
  - Canadian Association of Gastroenterology <https://www.cag-acg.org/>;
  - Gastroenterological Society of Australia <http://www.gesa.org.au/>.

W dniu 1.03.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w chorobie Crohna u pacjentów pediatrycznych. Ograniczono się do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ECCO/ESPGHAN 2014 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy wytycznych przedstawili potencjalne konflikt y interesów</p>	<p><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania ustekinumabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z chorobą LC. Wytyczne wskazują, iż w przypadku braku odpowiedzi na leczenie anty-TNF, należy rozważyć możliwość zastosowania innego leku biologicznego zarówno w indukcji remisji oraz w leczeniu podtrzymującym.</b></p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży:</p> <p><b>Kortykosteroidy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustne kortykosteroidy są rekomendowane u dzieci w indukcji remisji w chorobie aktywnej ze zwężeniami, postaci umiarkowanej do ciężkiej w przypadkach, kiedy nie można zastosować wyłącznie dojelitowego żywienia (poziom dowodów: 2*; konsensus w 96%).</li> <li>• U dzieci z chorobą w postaci umiarkowanej do ciężkiej obejmującą okolicę krętniczko-kątniczą można stosować budesonid jako alternatywę dla ogólnoustrojowych kortykosteroidów w indukcji remisji (poziom dowodów: 2*; konsensus w 96%).</li> <li>• Kortykosteroidy nie powinny być stosowane jako terapia podtrzymująca (poziom dowodów: 4*; konsensus w 100%).</li> </ul> <p><b>Tiopuryny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiopuryny (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) są rekomendowane w terapii podtrzymującej remisję bez sterydów u dzieci z ryzykiem słabej odpowiedzi na leczenie (poziom dowodów: 2*;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>konsensus w 96%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiopurny w monoterapii nie są zalecane jako terapia indukcyjna (poziom dowodów: 3*; konsensus w 100%).</li> </ul> <p><b>Metotreksat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotreksat jest rekomendowany w terapii podtrzymującej remisję bez sterydów u dzieci z ryzykiem słabej odpowiedzi na leczenie (poziom dowodów: 4*; konsensus w 96%).</li> <li>• Metotreksat może być stosowany jako pierwotna terapia podtrzymująca lub w przypadku niepowodzenia leczenia tiopurynami (poziom dowodów: 4*; konsensus w 92%).</li> </ul> <p><b>Terapie biologiczne (anty-TNF)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia anty-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu remisji u dzieci z przewlekłą aktywną zwiężającą postacią chLC pomimo wcześniejszej zoptymalizowanej terapii immunomodulującej (poziom dowodów: 2*; konsensus w 100%).</li> <li>• Terapia anty-TNF jest rekomendowana w indukcji remisji u dzieci z aktywną, oporną na sterydy chLC (poziom dowodów: 2*; konsensus w 100%).</li> <li>• Terapia anty-TNF jest rekomendowana jako pierwotna terapia indukująca i podtrzymująca u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołodbytniczymi w połączeniu z odpowiednim leczeniem chirurgicznym (poziom dowodów: 2*; konsensus w 84%).</li> <li>• Należy stosować regularne a nie epizodyczne leczenie anty-TNF w podtrzymaniu remisji u pacjentów odpowiadających na terapię indukcyjną lekami anty-TNF (poziom dowodów: 2*; konsensus w 100%).</li> <li>• Przed terapią any-TNF należy obowiązkowo wykonać badanie na gruźlicę, test skórny pochodnej białka (PPD) i / lub test wydzielania interferonu gamma.</li> <li>• Terapia anty-TNF może stanowić pierwotnej terapii indukcyjnej u dzieci, u których istnieje wysokie ryzyko niepowodzenia leczenia</li> <li>• Dostępne dane sugerują, że u pacjentów wcześniej nie leczonych preparatami any-TNF zarówno infliksymab (IFX), jak i adalimumab (ADA) wykazują porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa i mogą być stosowane wymiennie w zależności od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta, kosztów i lokalnych przepisów.</li> <li>• IFX należy podawać w dawce 5 mg / kg, 3 indukcyjne dawki do 6-go tygodnia (tydzień 0-2-6), a następnie dawkę podtrzymującą 5 mg / kg co 8 tygodni. Większe dawki do 10 mg / kg i / lub podanie leku w krótszych odstępach czasu do 4-go tygodnia mogą być wymagane w przypadku osób, które nie odpowiadają na leczenie lub gdy poziom leku jest niski. Lekarz powinien rozważyć zmniejszenie dawki IFX, gdy stężenie IFX wynosi powyżej 8-10 µg / ml i osiągnięto remisję.</li> <li>• ADA powinien być podawany jako terapia indukcyjna w dawce 2,4 mg / kg (maksymalnie 160 mg) na początku terapii, 1,2 mg / kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu, a następnie 0,6 mg / kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Alternatywnie, dla pacjentów ważących poniżej 40 kg w dawkach 80-40-20 mg, a dla pacjentów powyżej 40 kg w dawkach 160-80-40 mg. Co tygodniowe zastrzyki powinny być stosowane u pacjentów, którzy tracą odpowiedź lub z niskim poziomem odpowiedzi.</li> <li>• W przypadku częściowej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi, pomiar poziomu przeciwciał zarówno IFX, jak i ADA w surowicy może ułatwić podjęcie decyzji o optymalizowaniu lub przerwaniu terapii.</li> <li>• Możliwa jest zmiana z jednego preparatu anty-TNF na inny u pacjentów z nietolerancją lub tych, którzy utracili odpowiedź.</li> <li>• Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą remisję powinni kontynuować zaplanowaną terapię anty-TNF, albo przejść na leczenie tiopuryną lub MTX.</li> <li>• W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie anty-TNF dostępne strategie obejmują: dołączenie do leków anty-TNF tiopuryn lub metotreksatu, intensyfikacja dawki, <b>zmiana leku biologicznego</b>.</li> </ul> <p><b>Talidomid</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak jest wystarczających dowodów na rekomendowanie talidomidu w opornej na leczenie chLC u dzieci (poziom dowodów: 4*; konsensus w 88%).</li> </ul> <p><b>Aminosalicylany</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwas 5-aminosalicylowy jest rekomendowany w wybranych pacjentów z łagodną postacią choroby (poziom dowodów: 2*; konsensus w 88%).</li> </ul> <p><b>Terapia podtrzymująca po leczeniu chirurgicznym</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia podtrzymująca jest rekomendowana u dzieci i młodzieży po remisji osiągniętej dzięki leczeniu chirurgicznemu (poziom dowodów: 2*; konsensus w 92%).</li> <li>• Tiopuryny mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru w post-operacyjnej terapii podtrzymującej (poziom dowodów: 3*), można też stosować leki anty-TNF u wybranych pacjentów (poziom dowodów: 3*; konsensus w 88%).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PANCO 2017</b> <b>Ameryka Środkowa</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy wytycznych przedstawili potencjalne konflikt y interesów</p>	<p><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania ustekinumabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z chorobą LC.</b></p> <p>Jako główne rekomendacje dotyczące terapii choroby LC u dzieci wskazano:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy rozważyć wyłączenie żywienia enteralnego, jako terapię pierwszego rzutu, stosowaną w celu indukcji remisji, u pacjentów pediatrycznych z chorobą chLC, ze względu na podobną efektywność do terapii sterydami, lecz bez działań niepożądanych związanych z rozwojem pacjenta (poziom dowodów: 2; konsensus w 83%).</li> <li>2. Należy rozważyć stosowanie doustnego prednizonu lub prednizolonu w monoterapii, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chLC, w indukcji remisji, jeżeli wyłączenie żywienia enteralnego nie jest opcją.</li> <li>3. Aminosalicylany stanowią leczenie pierwszego wyboru w terapii podtrzymującej. Leczenie tiopurynami (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) w terapii podtrzymującej jest zalecana u pacjentów z ciężką postacią choroby lub wykazujących sterydozależność lub nietolerancję na aminosalicylany.</li> <li>4. Stosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> należy także rozważyć w celu indukcji terapii u pacjentów pediatrycznych z chLC, niezależnie od wcześniejszych terapii immunomodulujących a także w przypadku choroby odpornej na leczenie sterydami (poziom dowodów: 1; konsensus w 100%).</li> </ol> <p>Zazwyczaj wskazane jest stosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów opornych na leczenie sterydami lub sterydozależnych. Wykazano skuteczność infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby w populacji pediatrycznej z lub bez skojarzenia z terapią immunosupresantami. Adalimumab wykazał skuteczność u pacjentów pediatrycznych cierpiących na chLC oraz u pacjentów nieodpowiadających na leczenie infl ksymbem, lek ten może być także stosowany u pacjentów uprzednio nieleczonych infliksymbem w celu indukcji remisji.</p>

\*Poziom rekomendacji, dowodów: zgodny z <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opracowania wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w chorobie Leśniowskiego Crohna u dzieci i młodzieży: ECCO/ESPGHAN 2014 (European Crohn's and Colitis Organization/European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) oraz PANCO 2017 (de la Pan American Crohn's and Colitis Organization). W wytycznych nie odniesiono się do stosowania ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne ECCO/ESPGHAN 2014 wskazują, iż 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.

Wytyczne kliniczne opisane w AWA dotyczącej stosowania leku Stelara w populacji osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – ACG 2018 i ECCO-EFCA 2017 dotyczące terapii osób dorosłych w przypadku oporności na leczenie inhibitorami TNF-alfa jako opcję alternatywną wskazują wedolizumab. Ustekinumab jest wymieniony w wytycznych ECCO-EFCA 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. Według polskich wytycznych z 2017 r. opracowanych przez Grupę Roboczą PTGE ds. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit we współpracy z Fundacją Ekspertki dla Zdrowia w leczeniu przy nieskuteczności preparatów anty-TNF (infliksymb, adalimumab) rozważyć należy wedolizumab lub ustekinumab.

(Źródło: AWA Stelara: OT.4331.32.2018)

### Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u pacjentów pediatrycznych z chorobą Leśniowskiego-Crohna po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania opcji leczenia zaczerpnięto z opracowania dotyczącego ratunkowego dostępu do leku Entyvio (wedolizumab) dla pacjentów z ww. populacji – OT.422.6.2017.

Tabela 19. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Dr hab. Piotr Albrecht, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Dr hab. Małgorzata Mossakowska Prezes Honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Leczenie biologiczne antyTNF: infliximab, adalimumab.	Żywienie enteralne, sterydoterapia ogólna i miejscowa, ew. mesalazyna doustnie i doodbytniczo, tiopuryny, metotreksat, przeciwciała anty-TNF-alfa (infliksimab, adalimumab, golimumab), antybiotykoterapia, probiotyki, eksperymentalnie transplantacja mikrobioty jelitowej, leczenie chirurgiczne (opracowanie przetok, resekcje, poszerzenie zwężeń).	Z metod niestandardowych stosuje się żywienie pozajelitowe, przeszczepy flory bakteryjnej i leki immunosupresyjne poza wskazaniami np. talidomid, mykofenolan mofetylu. W przypadku chLC zabiegów chirurgiczne, które nie prowadzą do wyleczenia powinny być stosowane tylko w ostateczności jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem, zarówno krótko, jak i długoterminowym.
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Kortykosteroidy.	Sterydoterapia ew. z mesalazyną.	Kortykosterydoterapia ogólna – skuteczna u pacjentów, którzy nie wykształcili sterydooporności, ale o wielu działaniach niepożądanych i odległych konsekwencjach szczególnie u dzieci. To terapia tania na początku, a droga w aspekcie leczenia powikłań.
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Leczenie biologiczne antyTNF: infliximab, adalimumab.	(...)W ciężkich rzutach choroby, w przypadku sterydozależności lub sterydooporności, przy nietolerancji tiopuryn alternatywa w indukcji remisji i jej podtrzymaniu jest stosowanie przeciwciał anty TNF-alfa	(...)Zaczynać się powinno od leczenia żywieniowego enteralnego, sterydoterapii miejscowej, sekwencyjnie tiopuryny i antyTNF-alfa. Skuteczność leczenia może nieestety spadać i konieczna jest jego intensyfikacja. W Polsce ze względu na sztywne reguły programów lekowych stosuje się zawsze strategię step-up, mimo, że w określonych sytuacjach klinicznych strategia top-down przynosi więcej korzyści(...)
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	- Całkowite leczenie żywieniowe, - leki biologiczne anty-TNF: infliksimab, adalimumab.	Zgodnie z wytycznymi ESPGHAN i ECCO.	Zgodnie z wytycznymi ESPGHAN i ECCO.

### Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W Polsce we wskazaniu obejmującym chorobę Leśniowskiego-Crohna u dzieci refundowane są terapie biologiczne: infliksimab i adalimumab. Leki te refundowane są w populacji pediatrycznej od 6 r.ż.

Jak wynika z opinii eksperckich najbardziej skuteczną formą terapii u pacjentów, u których zastosowano większość dostępnych terapii są leki biologiczne, w tym antyTNF $\alpha$ . Eksperci nie wskazali technologii, które mogą zostać zastosowane w przypadku wykorzystania refundowanych opcji leczenia.

Wytyczne dotyczące leczenia chLC w populacji pediatrycznej ECCO/ESPGHAN 2014 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.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy wedolizumab stosowany w populacji pediatrycznej poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

## 11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Chavannes 2018</b>	Chavannes M., Martinez-Vinson C., Hart L., et.al. Management of paediatric patients with medically-refractory Crohn's disease using Ustekinumab: A multi-centred cohort study, Journal of Crohn's and Colitis, 2018
<b>Conrad 2016</b>	Conrad MA: Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases 2016; 22(10):2425-2431.
<b>Ledder 2017</b>	Ledder O: Vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-center experience from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2017
<b>Singh 2016</b>	Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, Phan BL, Hyams JS, Dubinsky MC: Multi-Center Experience of Vedolizumab Effectiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases 2016; 22:2121-2126.
Rekomendacje kliniczne	
<b>PANCO 2017</b>	Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P, De Paula JA, Etchevers J, Galiano MT, et al. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Segunda parte). Revista de Gastroenterología de México. 2017;82:134–155.
<b>ECCO/ESPGHAN 2014</b>	Ruemmelea F.M. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, for the European Crohn's and Colitis Organisation/ The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1179–1207.
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Stelara</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Stelara
<b>ChPL Entyvio</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Entyvio
<b>EPAR Stelara</b>	Assessment report Stelara International non-proprietary name: ustekinumab Procedure No. EMEA/H/C/000958/X/0049/G
<b>AOTMiT.OT.422.6.2017</b>	AOTMiT. Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: Choroba Leśniowskiego-Crohna u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: K50). Nr: OT.422.6.2017.
<b>EMA Stelara</b>	European Medicines Agency: Stelara (ustekinumab) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara</a> (dostęp dnia 11.03.2019 r.)
<b>Witowska 2008</b>	Witowska A, i in. Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2008
<b>j-elita.org.pl</b>	<a href="https://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/05/Choroba-Le%C5%9Bniowskiego-Crohna-Co-warto-wiedzie%C4%87.pdf">https://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/05/Choroba-Le%C5%9Bniowskiego-Crohna-Co-warto-wiedzie%C4%87.pdf</a>
<b>OT.4331.32.2018_Stelara</b>	Analiza weryfikacyjna dla leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniu : "Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD 10 K 50)"

## 12. Załączniki

### 12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 26.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((((((Crohn's disease, pediatric[Title/Abstract] OR Pediatric onset Crohn's disease[Title/Abstract] OR Crohn's Enteritis[Title/Abstract] OR Regional Enteritis[Title/Abstract] OR Crohn's Disease[Title/Abstract] OR Crohns Disease[Title/Abstract] OR Inflammatory Bowel Disease 1[Title/Abstract] OR Enteritis, Granulomatous[Title/Abstract] OR Granulomatous Enteritis[Title/Abstract] OR Enteritis, Regional[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR Colitis, Granulomatous[Title/Abstract] OR Granulomatous Colitis[Title/Abstract] OR Ileitis, Terminal[Title/Abstract] OR Terminal Ileitis[Title/Abstract] OR Ileitis, Regional[Title/Abstract] OR Regional Ileitides[Title/Abstract] OR Regional Ileitis[Title/Abstract] OR crohn disease[Title/Abstract] OR colon Crohn disease[Title/Abstract] OR colonic crohn disease[Title/Abstract] OR regional enterocolitis[Title/Abstract] OR enteritis regionalis[Title/Abstract] OR colon regional enteritis[Title/Abstract] OR morbus crohn[Title/Abstract]))) OR (((Croh*[Title/Abstract] AND diseas*[Title/Abstract]))) OR (((("Crohn Disease"[Mesh]) OR "Pediatric Crohn's disease" [Supplementary Concept]))) AND (((("Ustekinumab"[Mesh]) OR ((Stelara[Title/Abstract] OR CNTO 1275[Title/Abstract] OR CNTO-1275[Title/Abstract] OR ustekinumab[Title/Abstract])))	234
2	Search (((((((Crohn's disease, pediatric[Title/Abstract] OR Pediatric onset Crohn's disease[Title/Abstract] OR Crohn's Enteritis[Title/Abstract] OR Regional Enteritis[Title/Abstract] OR Crohn's Disease[Title/Abstract] OR Crohns Disease[Title/Abstract] OR Inflammatory Bowel Disease 1[Title/Abstract] OR Enteritis, Granulomatous[Title/Abstract] OR Granulomatous Enteritis[Title/Abstract] OR Enteritis, Regional[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR Colitis, Granulomatous[Title/Abstract] OR Granulomatous Colitis[Title/Abstract] OR Ileitis, Terminal[Title/Abstract] OR Terminal Ileitis[Title/Abstract] OR Ileitis, Regional[Title/Abstract] OR Regional Ileitides[Title/Abstract] OR Regional Ileitis[Title/Abstract] OR crohn disease[Title/Abstract] OR colon Crohn disease[Title/Abstract] OR colonic crohn disease[Title/Abstract] OR regional enterocolitis[Title/Abstract] OR enteritis regionalis[Title/Abstract] OR colon regional enteritis[Title/Abstract] OR morbus crohn[Title/Abstract]))) OR (((Croh*[Title/Abstract] AND diseas*[Title/Abstract]))) OR (((("Crohn Disease"[Mesh]) OR "Pediatric Crohn's disease" [Supplementary Concept])))	52949
3	Search (((("Crohn Disease"[Mesh]) OR "Pediatric Crohn's disease" [Supplementary Concept]))	36698
4	Search ((Croh*[Title/Abstract] AND diseas*[Title/Abstract])	43344
5	Search ((Crohn's disease, pediatric[Title/Abstract] OR Pediatric onset Crohn's disease[Title/Abstract] OR Crohn's Enteritis[Title/Abstract] OR Regional Enteritis[Title/Abstract] OR Crohn's Disease[Title/Abstract] OR Crohns Disease[Title/Abstract] OR Inflammatory Bowel Disease 1[Title/Abstract] OR Enteritis, Granulomatous[Title/Abstract] OR Granulomatous Enteritis[Title/Abstract] OR Enteritis, Regional[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR Colitis, Granulomatous[Title/Abstract] OR Granulomatous Colitis[Title/Abstract] OR Ileitis, Terminal[Title/Abstract] OR Terminal Ileitis[Title/Abstract] OR Ileitis, Regional[Title/Abstract] OR Regional Ileitides[Title/Abstract] OR Regional Ileitis[Title/Abstract] OR crohn disease[Title/Abstract] OR colon Crohn disease[Title/Abstract] OR colonic crohn disease[Title/Abstract] OR regional enterocolitis[Title/Abstract] OR enteritis regionalis[Title/Abstract] OR colon regional enteritis[Title/Abstract] OR morbus crohn[Title/Abstract]))	45177
6	Search (("Ustekinumab"[Mesh]) OR ((Stelara[Title/Abstract] OR CNTO 1275[Title/Abstract] OR CNTO-1275[Title/Abstract] OR ustekinumab[Title/Abstract]))	1504

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 26.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(cnto 1275 or cnto1275 or monoclonal ant body cnto 1275 or stelara or ustekinumab).ab,kw,ti.	2977
2	exp ustekinumab/ or ustekinumab.mp.	5258
3	1 or 2	5263
4	exp Crohn disease/ or crohn disease.mp.	82799
5	(Crohn's disease or crohn disease or Crohns Disease Oor colon Crohn disease or colonic crohn disease or Crohn's Enteritis or regional enterocolitis or Regional Enteritis or enteritis regionalis or colon regional enteritis or regional ileitis or Granulomatous Enteritis or Ileocolitis or Granulomatous Colitis or Terminal Ileitis or Regional Ileitides or Regional Ileitis or Inflammatory Bowel Disease 1 or morbus crohn or cleron disease).ab,kw,ti.	70806
6	exp disease/	20005873
7	diseas\$.ab,kw,ti.	4703873
8	4 or 5	20329908
9	croh\$.ab,kw,ti.	73504

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
10	6 and 7	73444
11	4 or 5 or 10	93350
12	exp child/ or exp "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities"/ or exp infant/ or exp adolescence/ or exp infant, newborn/ or exp child, preschool/ or (pediatric* or paediatric* or child* or newborn* or congenital* or infan* or baby or babies or neonat* or pre-term or premature birth or NICU or preschool* or preschool* or kindergarten* or elementary school* or nursery school* or schoolchild* or toddler* or boy or boys or girl* or middle school* or pubescen* or juvenile* or teen* or youth* or high school* or adolesc* or pre-pubesc*).mp. or (child* or adolesc* or pediat* or paediat*).jn.	4837415
13	11 and 12	19742
14	3 and 12	179

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 26.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	115
2	(CNTO-1275 or CNTO 1275 or Stelara or ustekinumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	407
3	#1 or #2	407
4	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1360
5	(Granulomatous Colitis or Colitis, Granulomatous or Regional Ileitides or Ileitis, Regional or Terminal Ileitis or Regional Ileitis or Ileitis, Terminal or Enteritis, Regional or Granulomatous Enteritis or Enteritis, Granulomatous or Regional Enteritis or Crohns Disease or Inflammatory Bowel Disease 1 or Crohn's Enteritis or Crohn's Disease or Ileocolitis or morbus crohn or cleron disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4755
6	(crohn*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3432
7	(diseas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	294435
8	#6 and #7	3397
9	#4 or #5 or #8	4759
10	#3 and #9	105



## 12.2. Diagram selekcji badań

