



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 159/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Stelara (ustekinumabum) we wskazaniu: choroba Crohna
(ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:*

- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, fiolka à 90 mg,*
- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do podania dożylnego, fiolka à 130 mg,*
*we wskazaniu: choroba Leśniowskiego i Crohna (ICD10: K50.0) w populacji
pacjentów dorosłych.*

Uzasadnienie

*Pismem z dnia 21.05.2019 r., znak PLD.46434.2559.2019.AK (data wpływu
do AOTMiT 21.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47 f
ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych leków:*

- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do podania dożylnego, fiolka à 130 mg,*
- *Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, fiolka à
90 mg,*

we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych.

*Dodatkowo, we wniosku załączonym do zlecenia MZ zawarto informację,
że wniosek dotyczy pacjenta, u którego zastosowano wcześniej następujące
leczenie: trzykrotnie leczenie chirurgiczne, 6-merkaptopuryna, infliksimab,
adalimumab, wedolizumab, metotreksat.*

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Choroba Leśniowskiego i Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy
proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek
przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter*



odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny.

Szacuje się, że w Unii Europejskiej na ChLC cierpi 40-50 osób na 100 000 mieszkańców. Przebieg choroby ma charakter przewlekły, wieloletni. W wielu przypadkach obserwuje się naprzemienne występowanie zaostrzeń i remisji, jednak często objawy mogą utrzymywać się stale, powodując znaczne obniżenie jakości życia, wystąpienie powikłań, a nawet inwalidztwo.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były pozytywne, jednakże jako warunek pozytywnej decyzji wskazano m.in. obniżenie kosztów stosowania ustekinumabu do porównywanym z kosztami stosowania leków z grupy inhibitorów TNF-alfa, stosowanych w funkcjonującym programie lekowym B.32 (BIP Agencji: 158/2018).

Aktualnie program lekowy z ustekinumabem nie jest refundowany. Wniosek RDTL poddany niniejszej ocenie dotyczy wskazania mieszczącego się w obrębie wskazań ujętych w powyższym programie lekowym, natomiast nie wiadomo, czy pacjent, którego dotyczy wniosek RDTL, spełniłby kryteria włączenia do programu, w przypadku podjęcia przez MZ decyzji o jego refundacji (m.in. pod względem kryterium dotyczącego wyniku w skali CDAI).

Ponadto w marcu 2019 roku lek Stelara był oceniany w ramach RDTL we wskazaniu Choroba Crohna (ICD 10: K 50.8) u pacjenta pediatrycznego (opracowanie nr OT.422.18.2019). Opinia Rady Przejrzystości, jak i rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia ww. wskazaniach, były pozytywne (BIP Agencji: 40/2019, 41/2019).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zdecydowano się przedstawić dwa przeglądy systematyczne: Kawalec 2017 – porównujący ustekinumab (UST) z brakiem aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC (w publikacji określano to jako porównanie z placebo) i Kawalec 2018 – przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim ustekinumabu i wedolizumabu (WED). Głównym powodem wyboru przeglądu Kawalec 2017 było wyodrębnienie w nim wyników dla pacjentów z niepowodzeniem leczenia dwoma lekami anty-TNF, a także to, że przeprowadzono w nim metaanalizę wyników dotyczących fazy indukcji, której to dotyczy wniosek załączony do zlecenia MZ. Przegląd systematyczny Kawalec 2018 został wybrany ze względu na przedstawienie w nim porównania pośredniego z dodatkowym komparatorem, tj. wedolizumabem.

Wyniki metaanalizy badań UNITI-1 (Feagan 2016) i CERTIFI (Sandborn 2012), przeprowadzonej w przeglądzie systematycznych Kawalec 2017, w fazie indukcji terapii w populacji pacjentów opornych na leczenie anty-TNF ogółem wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść ustekinumabu w porównaniu do BSC w odsetku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (CDAI100) oraz w odsetku pacjentów z remisją choroby. Statystycznie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wykazano także m.in. w subpopulacji pacjentów z niepowodzeniem leczenia dwoma lekami anty-TNF: RR=1,72 [95%CI: 1,17; 2,53]. Wyniki przeglądu systematycznego Kawalec 2018, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie ustekinumabu z wedolizumabem, w oparciu o badania RCT (CERTIFI, UNITI-1, IM-UNITI dla ustekinumabu, GEMINI-2 i GEMINI-3 dla wedolizumabu) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w klinicznej odpowiedzi na leczenie: RB=1,14 [95%CI: 0,65; 1,99] w fazie indukcji, a także brak istotnych statystycznie różnic w remisji choroby: RB=1,16 [0,54; 2,48] w fazie indukcji, RB=0,72 [0,30; 1,68] i w fazie leczenia podtrzymującego.

Ponadto, jako dodatkowe źródło informacji dotyczące skuteczności praktycznej, przedstawiono wyniki belgijskiego badania kohortowego zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym Liefferinckx 2019, ze względu na podobieństwo we wcześniej zastosowanych terapiach do historii leczenia pacjenta z wniosku załączonego do zlecenia MZ, stanowiącego przedmiot niniejszej oceny.

W wielośrodkowym badaniu kohortowym obejmującym 163 pacjentów belgijskich z chorobą Crohna oporną na leczenie anty-TNF, którego wyniki przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Liefferinckx 2019, dla rocznego okresu obserwacji odnotowano kliniczną odpowiedź na leczenie ustekinumabem u 42,1% pacjentów, w tym u 35,7% wystąpiła remisja choroby. Zdaniem autorów otrzymane wyniki potwierdzają skuteczność ustekinumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z chorobą Crohna wysoce oporną na leczenie anty-TNF.

Bezpieczeństwo stosowania

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 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 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu Stelara przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE.

CHMP uznał wpływ leku Stelara za istotny, w chorobie Leśniowskiego i Crohna, na ograniczanie objawów u pacjentów, u których inne leki zawiodły lub którzy nie mogli ich przyjmować, zważywszy również na niezaspokojone potrzeby medyczne tych pacjentów. Działania niepożądane leku uznano za możliwe do tolerowania i opanowania.

Konkurencyjność cenowa

Wnioskowane prezentacje produktu leczniczego Stelara nie są obecnie refundowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Według wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ koszt leczenia indukcyjnego ustekinumabem wynosi [REDACTED] (brutto). [REDACTED]

Jako terapię alternatywną dla ustekinumabu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (BSC)). Biorąc pod uwagę zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach BSC, odstąpiono od szacowania jej kosztów.

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

W zależności od wielkości populacji docelowej (oszacowanej na 5 do 12 osób) koszt wnioskowanej terapii, tj. terapii indukcyjnej ustekinumabem, może wynieść od ok. [REDACTED] do ok. [REDACTED], natomiast potencjalny roczny koszt leczenia ustekinumabem (terapia indukcyjna plus terapia podtrzymująca) może wynieść od ok. [REDACTED] do ok. [REDACTED].

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W leczeniu ChLC stosuje się wedolizumab. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, historię leczenia pacjenta, którego dotyczy wnioski, wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego, BSC).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.40.2019, „Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych”, data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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