



Opinia nr 48/2019

z dnia 18 czerwca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumabum), roztwór do podania dożylnego, fiołka à 130 mg, Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, fiołka à 90 mg, we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumabum), roztwór do podania dożylnego, fiołka à 130 mg, Stelara (ustekinumabum), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, fiołka à 90 mg, we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe uważa za zasadne objęcie finansowaniem ustekinumabu we wskazaniu choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono dwa przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność ustekinumabu (UST) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Crohna w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) oraz z wedolizumabem (WED).

W wyniku stosowania UST odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie wyższego odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie i z remisją choroby w porównaniu z BSC. Porównanie pośrednie UST z WED nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ocenianych punktach końcowych.



W ramach analizy profilu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic zarówno pomiędzy UST i BSC, jak i w przypadku porównania UST vs WED w analizowanych punktach końcowych.

Zidentyfikowano także badania potwierdzające skuteczność UST stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z chorobą Crohna wysoce oporną na leczenie anty-TNF.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują ustekinumab jako opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku 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, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się m.in.: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

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

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

U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynniki niepomyślnymi rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia. Długi czas trwania choroby, ponad 10 lat od wystąpienia pierwszych objawów, znacznie zwiększa ryzyko raka jelita grubego.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne dotyczące populacji osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna przy nieskuteczności preparatów anty-TNF (infliksymb, adalimumab) wskazują na możliwość zastosowania ustekinumabu lub wedolizumabu.

Aktualnie w Polsce we wskazaniu choroby Crohna (ICD10: K50.0) finansowane są następujące substancje czynne:

- azatiopryna, metyloprednizolon, prednizolon, metotreskat, budezonid, merkaptopuryna, mesalazyna, sulfasalazyna (dostępne w aptece na receptę);
- adalimumab, infliksymab (dostępne w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”).

Mając na uwadze powyższe informacje oraz tryb zlecenia, tj. RDTL założono, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne na wcześniejszych etapach leczenia. Ponadto, w aktualnie ocenianym wniosku wskazano, iż zastosowano terapię nierefundowaną tj. wedolizumab.

Zatem jako technologię alternatywną przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, ang. *best supportive care* BSC).

Wedolizumab został uwzględniony jako komparator dodatkowy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania do stosowania obejmują w przypadku leku Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce:

- łuszczycę plackowatą – lek 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);
- łuszczycę plackowatą u dzieci i młodzieży – lek 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.
- łuszczycowe zapalenie stawów (PsA) – lek w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) jest niewystarczająca.
- chorobę Crohna – lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Natomiast produkt leczniczy Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, jest zarejestrowany we wskazaniu:

- choroba Crohna - produkt STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne,

nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Wnioskowane wskazanie dotyczy choroby Crohna w populacji pacjentów dorosłych, zatem koresponduje ze wskazaniem rejestracyjnym ustekinumabu. Przy czym należy podkreślić, iż wskazanie rejestracyjne dotyczy umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych. Naomiast wskazanie wnioskowane nie zostało zawężone do ww. postaci choroby, zatem może także dotyczyć pacjentów z postacią łagodną chLC.

Warto także podkreślić, iż zgodnie z ChPL Stelara leczenie ustekinumabem rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara 130 mg. Zgodnie z ChPL Stelara kolejne dawki leku podaje się poprzez wstrzyknięcie podskórne. Do podania podskórnego stosuje się produkt leczniczy Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Aktualnie oceniany wniosek dotyczy leczenia indukcyjnego, które obejmuje podanie na początku terapii dożylnie leku Stelara 130 mg, a następnie po 8 tygodniach podanie podskórnie leku Stelara 90 mg.

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

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

- Kawalec 2017 – Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy było oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa UST stosowanego w leczeniu indukcyjnym u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF- α , w tym pacjentów z pierwotnym i wtórnym brakiem odpowiedzi oraz pacjentów z nietolerancją anty-TNF- α . Do przeglądu włączano badania RCT porównujące UST z placebo (BSC). Odnaleziono 3 badania RCT, przy czym do metaanalizy włączono 2 badania: CERTIFI (Sandborn 2012) i UNITI-1 (Feagan 2016). Liczba pacjentów włączonych do metaanalizy wyniosła łącznie 759 osób. W obu badaniach ocenę skuteczności dla fazy indukcji dokonywano po 6 tygodniach terapii. Jakość przeglądu oceniono jako niską według skali AMSTAR2;
- Kawalec 2018 – Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy było wykonanie porównania pośredniego ustekinumabu i wedolizumabu (WED) stosowanego w leczeniu choroby Crohna u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF- α . Do przeglądu włączano badania RCT obejmujące pacjentów z chorobą Crohna po niepowodzeniu terapii anty-TNF- α , w tym pacjentów z pierwotnym i wtórnym brakiem odpowiedzi oraz pacjentów z nietolerancją anty-TNF- α . Odnaleziono 5 badań RCT: 3 badania RCT (CERTIFI, UNITI-1, IM-UNITI) porównujące UST z brakiem aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care* BSC, w publikacjach określano to jako porównanie z placebo) oraz 2 badania RCT (GEMINI-2, GEMINI-3) porównujące wedolizumab z brakiem aktywnego leczenia (w publikacjach określanym jako placebo). Liczba pacjentów włączonych do przeglądu wyniosła łącznie 2 687 osób. Jakość przeglądu oceniono jako niską według skali AMSTAR2.

Ponadto jako dodatkowe źródło informacji dotyczące skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki belgijskiego badania kohortowego, zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym Liefferinckx 2019. Ww. badanie dotyczy historii leczenia pacjentów podobnej do wskazanej w ocenianym wniosku. Do wieloośrodkowego badania kohortowego włączono 163 pacjentów z chorobą Crohna oporną na leczenie anty-TNF, którzy między wrześniem 2016 a wrześniem 2017 rozpoczęli terapię ustekinumabem (dawka początkowa 6 mg/kg m.c. dożylnie, następnie 90 mg podskórnie co 8 tygodni). Średnia wieku pacjentów wyniosła 40 lat (zakres 19-74 lat), z czego leczeniu chirurgicznemu było uprzednio poddanych 61,9% pacjentów, terapii anty-TNF przynajmniej 1 lekiem – 99,4% pacjentów, terapii anty-TNF 2 lekami – 77,3%, terapii anty-TNF 2 lekami i terapii wedolizumabem – 71,2%. Okres obserwacji wyniósł rok.

W ramach oceny skuteczności praktycznej przedstawiono także wyniki publikacji Kotze 2018, wskazanej w opinii eksperta klinicznego. Publikacja opisuje niesystematyczny przegląd badań klinicznych i retrospektywnych badań kohortowych, oceniających skuteczność ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna. W przeglądzie przedstawiono wyniki badań RCT: CERTIFI, UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITY oraz kohortowych badań obserwacyjnych: Batista 2014, Kopylov 2014, Wils 2016, Khorrami 2016, Harris 2016, Ma 2017a, Ma 2017b, Battat 2017, Greenup 2017.

Do oceny punktów końcowych wykorzystano następujące skale medyczne:

- wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease activity index* CDAI) – opiera się na ocenie najważniejszych objawów klinicznych, wynikach laboratoryjnych i obecności powikłań. Wynik otrzymany w skali CDAI mieści się w skali od 0 do 600, gdzie wyższa wartość wskaźnika oznacza większe nasilenie choroby. Odpowiedź kliniczna na leczenie najczęściej definiowana jest jako spadek wartości CDAI o ≥ 100 (CDAI100) lub ≥ 70 punktów (CDAI70).

Skuteczność kliniczna

UST vs BSC (Kawalec 2017)

Wyniki metaanalizy badań w fazie indukcji terapii wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść UST w porównaniu do BSC w zakresie wyższego odsetka pacjentów leczonych UST vs BSC uzyskujących następujące punkty końcowe:

- Odpowiedź na leczenie (CDAI100)
 - ✓ w populacji pacjentów opornych na leczenie anty-TNF – ogółem: 136/380 pacjentów w grupie UST vs 84/379 w grupie BSC. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 62% większe w grupie UST vs BSC. Ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio* RR) wyniosło $RR=1,62$ 95%CI [1,28; 2,04];
 - ✓ w subpopulacji pacjentów z wtórną utratą skuteczności: 105/266 pacjentów w grupie UST vs 52/261 w grupie BSC. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 98% większe w grupie UST vs BSC. Ryzyko względne wyniosło $RR=1,98$ 95%CI [1,49; 2,63];
 - ✓ w subpopulacji pacjentów z nietolerancją na leczenie anty-TNF: 54/152 pacjentów w grupie UST vs 31/128 w grupie BSC. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 47% większe w grupie UST vs BSC. Ryzyko względne wyniosło $RR=1,47$ 95%CI [1,01; 2,13];
 - ✓ w subpopulacji pacjentów z niepowodzeniem leczenia dwoma lekami anty-TNF: 73/190 pacjentów w grupie UST vs 34/194 w grupie BSC. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 98% większe w grupie UST vs BSC. Ryzyko względne wyniosło $RR=2,19$ 95%CI [1,53; 3,14];

- Remisja choroby (CDAI <150 pkt)
 - ✓ Pacjenci oporni na leczenie anty-TNF – ogółem: 62/380 pacjentów w grupie UST vs 36/379 w grupie BSC. Prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 72% większe w grupie UST vs BSC. Ryzyko względne wyniosło RR=1,72 95%CI [1,17; 2,53].

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST i BSC w odpowiedzi na leczenie (CDAI100) w subpopulacji pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi.

UST vs WED (Kawalec 2018)

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST i WED w punktach końcowych dotyczących klinicznej odpowiedzi na leczenie i remisji choroby zarówno w fazie indukcji, jak i w fazie leczenia podtrzymującego.

Skuteczność praktyczna

Liefferinckx 2019

Po rocznym okresie obserwacji klinicznej odpowiedź na leczenie ustekinumabem odnotowano 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.

Kotze 2018

W publikacji przedstawiono wyniki poszczególnych badań włączonych do przeglądu:

- W wieloośrodkowym badaniu kohortowym Wilt 2016 obejmujących pacjentów opornych na leczenie anty-TNF (N=122) w ciągu 3 miesięcznej terapii ustekinumabem u 65% pacjentów odnotowano korzyść kliniczną.
- W wieloośrodkowym badaniu kohortowym Khorrami 2016 (N=116) korzyść kliniczną (odpowiedź na leczenie lub remisję choroby) zaobserwowano u 83,6% po fazie indukcji, po 6 miesiącach terapii korzyść kliniczna utrzymała się u 76,4% pacjentów.
- W badaniu kohortowym Ma 2017 (N=167) odpowiedź kliniczną otrzymano u 38,9% pacjentów po 3 miesiącach terapii ustekinumabem, u 60,3% pacjentów po 6 miesiącach.
- W badaniu Harris 2016 obejmujących pacjentów z oporną na leczenie chorobą Crohna z powikłaniami (N=45) odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 46% pacjentów, remisja choroby utrzymała się u 35%.
- W badaniu Batista 2014 obejmującym pacjentów z chorobą Crohna (N=18), spośród których u 89% wystąpiło niepowodzenie przynajmniej dwóch terapii anty-TNF, skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosło 11,1% w pierwszym miesiącu i 44,4% w szóstym miesiącu terapii ustekinumabem.
- W badaniu Kopyłow 2014 obejmującym pacjentów z chorobą Crohna (N=38), spośród których u 95% wystąpiło niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi, na leczenie ustekinumabem odpowiedziało 64,5% pacjentów.
- W badaniu Greenup 2017 (N=79) korzyść kliniczną, określaną w oparciu o ocenę lekarzy oraz subiektywną ocenę jakości życia, zaobserwowano u 56% pacjentów po 3 miesiącach terapii ustekinumabem.

W badaniach kohortowych odsetek pacjentów z 12-miesięczną odpowiedzią kliniczną wynosił od 45 do 72%.

Bezpieczeństwo

UST vs BSC (Kawalec 2017)

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego nie odnotowano zgonów.

Wyniki metaanalizy w fazie indukcji terapii w populacji pacjentów opornych na leczenie anty-TNF ogółem nie wykazały istotnych statystycznie różnic między UST a BSC w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie infekcje.

UST vs WED (Kawalec 2018)

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST a WED w odsetku pacjentów, u których w fazie indukcji wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie infekcje, reakcje w miejscu podania, ani w odsetku pacjentów, u których w fazie podtrzymania wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, infekcje, ciężkie infekcje.

Liefferinckx 2019

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 11/163 pacjentów (6,7%), z czego jeden pacjent przerwał terapię z powodu silnych bólów stawów.

Kotze 2018

Zdaniem autorów profil bezpieczeństwa ustekinumabu w retrospektywnych badaniach kohortowych był korzystny, a ciężkie zdarzenia niepożądane – nieliczne.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

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.

Ponadto odnaleziono dane WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO UMC) nt. 27 176 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ustekinumabem (Stelara). Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (8 109) oraz infekcji i porażeń (6 646), a także urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (5 683).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji w ramach wskazania: 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 α , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. Przy czym należy podkreślić, iż wskazanie rejestracyjne dotyczy umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, a wskazanie wnioskowane (tj. choroba Crohna w populacji pacjentów dorosłych) nie zostało zawężone do ww. postaci choroby i może także obejmować dorosłych pacjentów z postacią łagodną chLC.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest fakt, iż populacja uwzględniona w badaniach włączonych do przeglądów systematycznych nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną populacją pod względem historii leczenia. Jedynie u połowy pacjentów zastosowano terapię 2 lub 3 anty TNF, brak jest również informacji o wcześniejszym leczeniu chirurgicznym i o stosowaniu wedolizumabu.

Ze względu na powyższe ograniczenia dotyczące populacji, do analizy zdecydowano się włączyć wyniki badania kohortowego przedstawionego w doniesieniu konferencyjnym Liefferinckx 2019. Głównym ograniczeniem w odniesieniu do tego badania jest brak pełnego tekstu publikacji oraz brak grupy kontrolnej. Jednakże badanie to stanowi uzupełnienie wyników pochodzących z przeglądów systematycznych w zakresie wcześniejszych etapów leczenia.

W ramach informacji nt. skuteczności praktycznej ustekinumabu przedstawiono wyniki publikacji Kotze 2018, wskazanej przez eksperta klinicznego. Ww. publikacja została przygotowana w oparciu o przegląd niesystematyczny badań. W włączonych badaniach obserwacyjnych brak jest szczegółowych informacji o historii leczenia pacjentów, co pozwalałoby na ocenę zgodności populacji z populacją, której dotyczy niniejsza ocena. Ponadto autorzy publikacji zwrócili uwagę na fakt, że część uwzględnionych badań kohortowych obejmuje pacjentów leczonych przed zarejestrowaniem ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna, stąd niejednorodność dawkowania ustekinumabu i definiowania odpowiedzi na leczenie.

Nie odnaleziono badań porównujących ustekinumab z aktywnym komparatorem – wedolizumabem, zalecanym przez wytyczne kliniczne na tym samym etapie leczenia. W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w analizie przedstawiono jedynie wyniki porównania pośredniego UST vs WED.

Efektywność technologii alternatywnych

Wyniki dla wedolizumabu zaczerpnięto z opracowania dotyczącego oceny produktu leczniczego Entyvio (vedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1, fiol. w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50).

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wedolizumabu w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna oparto m.in. na 2 randomizowanych badaniach porównujących WED z placebo (populacja dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; aktywność choroby według skali CDAI 220-450):

- GEMINI II (Sandborn 2013; leczenie w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego): do badania włączono: 1115 pacjentów do indukcji i 307 pacjentów do leczenia podtrzymującego. Okres obserwacji wynosił dla indukcji 6 tyg., dla indukcji i leczenia podtrzymującego do 52 tyg.
- GEMINI III (Sands 2014, leczenie w ramach indukcji): do badania włączono 416 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 10 tyg.

Ryzyko błędu systematycznego dla powyżej przedstawionych badań zostało ocenione według Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen.

Wyniki w zakresie skuteczności

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji (indukcja+leczenie podtrzymujące) w zakresie:

- uzyskania remisji klinicznej (CDAI \leq 150 punktów)
 - ponad 2-krotnie wyższej szansy w populacji ogólnej, OR=2,32 (95% CI 1,40; 3,8), RD=0,17 (95% CI 0,07; 0,27), NNT=6 (95% CI 4; 15);
 - prawie 3-krotnie wyższej szansy w populacji niestosującej wcześniej inhibitorów TNF-alfa; OR=2,91(95% CI 1,42; 5,94), RD=0,25 (95% CI 0,09; 0,41); NNT=4 (95% CI 3; 12);
 - ponad 3-krotnie wyższej szansy w populacji stosującej jednocześnie kortykosteroidy, OR=3,11(95% CI 1,50; 6,43); RD=0,22(95% CI 0,09; 0,35); NNT=5 (95% CI 3; 12);
 - ponad 2-krotnie wyższej szansy w populacji stosującej jednocześnie leki immunosupresyjne i /lub wcześniejszą terapię inhibitorami TNF-alfa, OR=2,13(95% CI 1,17; 3,87), RD=0,15 (95% CI 0,03; 0,27), NNT=7 (95% CI 4; 34);
 - prawie 3-krotnie wyższej szansy w populacji niestosującej jednocześnie leków immunosupresyjnych i/lub wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa, OR=2,91, (95% CI 1,14; 7,40), RD=0,24(95% CI 0,04; 0,44), NNT=5 (95% CI 3; 25);
- uzyskania odpowiedzi klinicznej (obniżenie CDAI \geq 100 punktów w porównaniu z wartością początkową)
 - prawie 2-krotnie wyższej szansy w populacji ogólnej, OR=1,79 (95% CI 1,12; 2,87), RD=0,13 (95% CI 0,03; 0,24), NNT=8 (95% CI 5; 34);
 - ponad 2-krotnie wyższej szansy w populacji pacjentów niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, OR=2,51 (95% CI 1,26; 4,99), RD=0,23 (95% CI 0,06; 0,39), NNT=5 (95% CI 3; 17).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie:

- remisji klinicznej w podgrupach pacjentów:
 - po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi, ale bez niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa;
 - po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami;
 - niestosująca jednocześnie kortykosteroidów;
- długotrwałej remisji klinicznej;
- zmiany wyniku wg kwestionariusza IBDQ względem wyniku w 6. tygodniu badania. Kwestionariusz IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie, dlatego im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa

W grupie pacjentów otrzymujących WED odnotowano większe ryzyko wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych ogółem z wykluczeniem zaburzeń

żołądkowo-jelitowych, działań niepożądanych, działań niepożądanych z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – z wykluczeniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, ciężkich zakażeń. Należy podkreślić, że żadna z różnic nie osiągnęła istotności statystycznej.

Ograniczenia

Wnioskowanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa WED w populacji dorosłych chorych z ChLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na podstawie przedstawionych powyżej wyników jest ograniczone z uwagi na ich łączną prezentację dla fazy indukcji i leczenia podtrzymującego.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z ocenianym wnioskiem koszt 1 opakowania leku Stelara 130 mg (fiolka) wynosi [REDAKTOWANE] brutto, a leku Stelara 90 mg (amp.-strz.) wynosi [REDAKTOWANE] brutto. Łączny koszt leczenia indukcyjnego zgodnie z wnioskiem wynosi łącznie [REDAKTOWANE] brutto (obejmuje podanie 2 fiolek leku Stelara 130 mg i 1 ampułkostrzykawki leku Stelara 90 mg).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 38), aktualnie refundowana jest inna dawka leku Stelara niż obecnie oceniane tj. roztwór do wstrzykiwań 45 mg (amp.-strz.) w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Koszt leku Stelara 45 mg (amp.-strz.) wynosi zgodnie z obwieszczeniem 12 980,90 zł brutto, a według Komunikatu DGL koszt ten wynosił 9 313,92 zł brutto za okres styczeń-luty 2019 oraz 8 865,34 zł brutto za okres styczeń-grudzień 2018.

Wnoskowany koszt 1 opakowania UST w dawce 90 mg (amp.-strz.) w stosunku do kosztu 2 opakowań UST w dawce 45 mg (amp. strz.) jest [REDAKTOWANE] przy wzięciu pod uwagę aktualnego obwieszczenia MZ, natomiast w porównaniu z kosztem oszacowanym na podstawie komunikatów DGL jest [REDAKTOWANE].

Warto także zaznaczyć, że koszt leczenia indukcyjnego ustekinumabem zgodnie z ocenianym wnioskiem jest [REDAKTOWANE].

Jako terapię 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, w niniejszym raporcie odstąpiono od szacowania jej kosztów.

Ponadto przyjęto, że dodatkowym komparatorem może być także wedolizumab. Przy czym nie dotyczy to aktualnie ocenianego wniosku, którego którego wedolizumab był już stosowany, natomiast może dotyczyć ewentualnych kolejnych wniosków RDTL, które będą rozpatrywane w oparciu o niniejszą ocenę. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2019 r. cena hurtowa brutto za opakowanie 300 mg (fiolka) preparatu Entyvio (wedolizumab) wynosi 7 371,00 zł, zatem koszt terapii indukcyjnej wedolizumabem, zgodnie z dawkowaniem ChPL Entyvio (pacjenci przyjmują lek w dawce 300 mg w 0., 2. i 6 tyg.) wyniesie 22 113,00 zł brutto (19 500 zł netto).

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

Założenia dotyczące liczebności populacji docelowej przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego przedstawioną w ramach wniosku refundacyjnego dla ustekinumabu. Zdaniem eksperta ustekinumab mógłby być stosowany (po niepowodzeniu leczenia adalimumabem ADA i infliksymabem INF) u 10% - 15% pacjentów, którzy leczeni byli ADA i INF, co daje od 5 do 7 osób.

Z kolei, zgodnie z danymi NFZ w latach 2012-2018 w ramach programu lekowego B.32 „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”, 571 pacjentów było leczonych zarówno ADA jak i INF. Spośród pacjentów leczonych INF po leczeniu ADA, leczenie przerwano z powodu: działań niepożądanych u 18 pacjentów, nadwrażliwości na lek u 8 pacjentów, nieskuteczności leczenia u 10 pacjentów (łącznie u 36 pacjentów; średnio w przybliżeniu 6 pacjentów rocznie). Natomiast spośród pacjentów leczonych ADA po leczeniu INF leczenie zostało przerwane z powodu: działań niepożądanych u 10 pacjentów, nadwrażliwości na lek u 1 pacjenta, nieskuteczności leczenia u 28 pacjentów (łącznie u 39 pacjentów; średnio 6 pacjentów rocznie). Biorąc pod uwagę powyższe dane, łączna liczba pacjentów, u których leczenie obydwoma liniami leczenia zakończyło się niepowodzeniem, może wynosić ok. 12 osób rocznie.

W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu przyjęto, że populacja docelowa może wynieść od 5 do 12 pacjentów rocznie.

Koszt wnioskowanej terapii przyjęto zgodnie z wnioskiem. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile wniosek dotyczy terapii indukcyjnej ustekinumabem, to wskazanie nie jest ograniczone do terapii indukcyjnej (choroba Crohna w populacji pacjentów dorosłych). Dlatego dodatkowo zdecydowano się przedstawić koszt terapii podtrzymującej i oszacować potencjalne roczne wydatki płatnika publicznego, przy założeniu, że pozytywne rozpatrzenie wniosku dotyczącego terapii indukcyjnej będzie skutkowało również pozytywnym rozpatrzeniem kolejnych wniosków danego pacjenta, dotyczących terapii podtrzymującej ustekinumabem.

W celu oszacowania prognozowanych rocznych wydatków płatnika publicznego wykorzystano informacje dotyczące dawkowania na podstawie ChPL Stelara. Według ChPL w ramach terapii podtrzymującej pacjent otrzymuje 90 mg leku Stelara podskórnie co 12 tyg. Zgodnie z powyższym przyjęto, iż po zakończeniu terapii indukcyjnej, w ramach terapii podtrzymującej w ciągu kolejnych miesięcy danego roku pacjenci przyjmą jeszcze 3 dawki leku w dawce 90 mg.

Koszt dodatkowego komparatora przyjęto według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia, Dawkowanie wedolizumabu przyjęto na podstawie ChPL Entyvio – początkowo pacjenci przyjmują lek w dawce 300 mg w 0., 2. i 6 tyg. (terapia indukcyjna), a następnie co 8 tyg. (terapia podtrzymująca). Zgodnie z powyższym przyjęto, iż w ciągu pierwszego roku pacjenci przyjmą łącznie 8 dawek wedolizumabu: 3 dawki w ramach indukcji oraz 5 dawek w ramach terapii podtrzymującej.

Podsumowując, koszt wnioskowanej terapii, tj. terapii indukcyjnej ustekinumabem, może wynieść od [REDACTED] (5 pacjentów) do [REDACTED] (12 pacjentów). Natomiast potencjalny roczny koszt leczenia ustekinumabem (terapia indukcyjna plus terapia podtrzymująca) może wynieść od ok. [REDACTED] (5 pacjentów) do [REDACTED] (12 pacjentów).

Dla porównania, koszt terapii indukcyjnej wedolizumabem wynosi od ok. 0,1 mln zł (5 pacjentów) do ok. 0,26 mln zł (12 pacjentów). Roczny koszt terapii wedolizumabem wynosi od ok. 0,3 mln zł (5 pacjentów) do ok. 0,7 mln zł (12 pacjentów).

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania obarczone są niepewnością związaną z przyjętymi założeniami odnośnie dawkowania leków oraz liczebności populacji docelowej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu, w tym 2 polskie:

- American College of Gastroenterology (ACG) 2018, USA;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017, Wielka Brytania;

- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2014, Europa;
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E) 2017, Polska;
- Grupa Robocza PTG-E ds. nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) /Fundacja Ekspertów dla Zdrowia 2017, Polska.

W przypadku oporności na leczenie inhibitorami TNF-alfa w wytycznych ACG 2018 i ECCO 2016 jako opcja terapeutyczna wskazywany jest wedolizumab. Ustekinumab jest wymieniony w wytycznych ECCO 2016 jako opcja leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których zawiodło wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem lub inhibitorami anty-TNF lub którzy nie mieli wcześniej ekspozycji na inhibitory anty-TNF (czyli adalimumab i infliksymab).

Według polskich wytycznych z 2017 r. opracowanych przez Grupę Roboczą PTG-E ds. NChZJ we współpracy z Fundacją Ekspertów dla Zdrowia, w leczeniu przy nieskuteczności preparatów anty-TNF (infliksymab, adalimumab) rozważyć należy wedolizumab lub ustekinumab. Ustekinumab jest także wymieniany w polskich wytycznych PTGE-2017 („Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego”) wśród leków stosowanych w chorobie Crohna w przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS.

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

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.05.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2559.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 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 oraz raportu nr OT.422.20.2019 Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.