



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

**Stelara (ustekinumab)**

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

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.40.2019

Data ukończenia: 12 czerwca 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.).

**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:** Alvogen Poland.

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>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CDAI</b>	wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's disease activity index)
<b>ChLC</b>	Choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<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>HR</b>	Hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>IS</b>	Istotny statystycznie
<b>ITT</b>	Intencja leczenia (ang. intention to treat)
<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>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<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>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. 2019 r., poz. 784 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>WED</b>	wedolizumab
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<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>8</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
6.3. Dodatkowe informacje.....	17
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>18</b>
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	19
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>22</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>26</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>30</b>
<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>31</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>33</b>
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	33
14.2. Diagram selekcji badań .....	34

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

21.05.2019 r., znak pisma: PLD.46434.2559.2019.AK

---

Wnioskowana technologia:

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

- Wnioskowane wskazanie:

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

---

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / roztwór do podawania dożylnego, 130 mg, 2 fiolki

██████████ / roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułkostrzykawka

Łącznie: ██████████ / 1 cykl (8 tygodni), leczenie indukcyjne

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) we wskazaniu choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. 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.

### Problem zdrowotny

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 (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. Często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

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

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. Leczenie farmakologiczne obejmuje: salicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, antybiotyki (stosowane głównie w przypadku powikłań, zwłaszcza w przypadku wystąpienia przetok i ropni okołoodbytowych, leki biologiczne (inhibitory TNF- $\alpha$ : infliksymab i adalimumab).

### Technologie alternatywne

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). Jako komparator dodatkowy wybrano wedolizumab.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w niniejszym opracowaniu 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.

Ponadto jako dodatkowe źródło informacji dotyczące skuteczności praktycznej zdecydowano się przedstawić 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.

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.

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**

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 nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ustekinumabem a BSC w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem (64% vs 67%, RR=0,96 [0,86; 1,06]), ciężkie zdarzenia niepożądane (7% vs 7%, RR=1,03 [0,61; 1,73]), ciężkie infekcje (3% vs 1%, RR=2,98 [0,97; 9,13]).

Wyniki porównania pośredniego Kawalec 2018 nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ustekinumabem a wedolizumabem 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.

W wielośrodkowym badaniu kohortowym Liefferinckx 2019 (abstrakt konferencyjny), obejmującym 163 pacjentów belgijskich z chorobą Crohna oporną na leczenie anty-TNF, zdarzenia niepożądane odnotowano u 11 pacjentów (6,7%), z czego jeden pacjent przerwał terapię z powodu silnych bólów stawów.

### **Wpływ na wydatki NFZ**

Wartość netto wnioskowanej terapii, obejmujące leczenie indukcyjne ustekinumabem (8 tygodni) wynosi łącznie: ██████████ (na co składa się koszt 2 fiolek 130 mg do podania dożylnego - ██████████ oraz koszt 1 ampułkostrzykawkę 90 mg do podania podskórnego po 8 tygodniach - ██████████). Koszt leczenia indukcyjnego ustekinumabem 1 pacjenta wynosi ██████████ brutto.

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



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

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 zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- 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.

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.

Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu zarejestrowanym. Zgodnie z ChPL: *Produkt STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.*

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 porównywalnych 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).



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10

K50.0 Choroba Crohna

#### 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 (Opracowanie Stelara OT.422.18.2019).

#### Etiologia i patogenez

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi (Opracowanie Stelara OT.422.18.2019).

#### Epidemiologia

Choroba Leśniowskiego-Crohna może wystąpić w każdym wieku. Najczęściej jest rozpoznawana między 15. a 35. rokiem życia. 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).

#### 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, przewlekle 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.

Zdaniem eksperta klinicznego, dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej, Prezes honorowej Polskiego Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita choroba Crohna „jest chorobą nieuleczalną trwająca przez całe życie (...) u pacjentów nieodpowiadających na stosowane terapie rokowanie jest złe”

Źródło: Opracowanie Stelara OT.422.18.2019

## 4.2. 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, inh bitory interleukin												
<b>Substancja czynna</b>	Ustekinumab												
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych												
<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 dożylną 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><i>Początkowe dożylną dawkowanie produktu STELARA</i></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>	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											

	<p>Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. 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>
<b>Droga podania</b>	<p>Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji – podanie dożylne.</p> <p>Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce – wstrzyknięcie podskórne.</p>
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	<p>Stelara, 130 mg – 1 podanie</p> <p>Stelara, 90 mg – 1 podanie</p>
<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 cytotoxyczności 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 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, Opracowanie Stelara OT.422.18.2019

\* wniosek załączony do zlecenia MZ dotyczy leczenia indukcyjnego i obejmuje podanie pojedynczej dożylnej dawki (2 fio ki po 130 mg) oraz po 8 tygodniach podskórnie 90 mg

### 4.3. 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 TNFα, 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</p>

	<p>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 wniosek o objęcie refundacją**

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego – Dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej, Prezes honorowej Polskiego Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”, najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje choroby Crohna są następujące: „Objawy najczęstsze to uporczywa biegunka, bóle brzucha, niedożywienie do wyniszczenia organizmu włącznie, podwyższona temperatura, przewlekłe zmęczenie, depresja, powikłania pozajelitowe choroby (m. in. oczne, stawowe, wątrobowe), przetoki, zwężenia czy niedrożność jelita.” Choroba Crohna powoduje niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i przewlekłą chorobę, obniżenie jakości życia. Wnioskowana technologia medyczna jest technologią zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi oraz poprawiającą jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 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. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6.06.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

**Populacja:** dorośli pacjenci z chorobą Crohna oporną na wcześniejsze leczenie

**Interwencja:** ustekinumab w dawce zgodnej z ChPL<sup>1</sup>

**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.

W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim.

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w niniejszym opracowaniu 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, tj. subpopulacji bardziej zbliżonej do populacji, której dotyczy wnioski RDTL, niż populacja ogólna, a także to, że przeprowadzono w nim metaanalizę wyników dotyczących fazy indukcji, której to dotyczy wnioski załączony do zlecenia MZ. Przegląd systematyczny Kawalec 2018 został wybrany ze względu na przedstawienie w nim porównania pośredniego z dodatkowym komparatorem, tj. wedolizumabem (patrz Rozdz. 11). Oba przeglądy bazowały na badaniach rejestracyjnych dla leku Stelara, ocenionych przez Agencję w raporcie OT.4331.32.2018 (BIP Agencji: 158/2018).

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

#### Kawalec 2017

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy było oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu stosowanego w leczeniu indukcyjnym u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF- $\alpha$ . W bazach Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library dokonano przeglądu systematycznego literatury obejmującego prace opublikowane do 30 grudnia 2016 roku. Do przeglądu włączano badania RCT porównujące skuteczność (odpowiedź kliniczna i remisja) i profil bezpieczeństwa ustekinumabu w porównaniu z placebo (BSC) u pacjentów z chorobą Crohna po niepowodzeniu terapii anty-TNF- $\alpha$ , w tym pacjentów z pierwotnym i wtórnym brakiem odpowiedzi oraz pacjentów z nietolerancją anty-TNF- $\alpha$ . Odnaleziono 3 badania RCT, z czego wystarczającą homogenicznością do przeprowadzenia metaanalizy cechowały się dwa badania: CERTIFI (Sandborn 2012) i UNITI-1 (Feagan 2016). Agregacja danych możliwa była jedynie dla fazy indukcji.

<sup>1</sup> Wniosek załączony do zlecenia MZ dotyczy zastosowania ustekinumabu w fazie indukcji, dlatego w niniejszym opracowaniu w ocenie skuteczności klinicznej skupiono się na wynikach dotyczących tej fazy leczenia, natomiast wyniki dotyczące leczenia podtrzymującego zostały przedstawione skrótowo.



Liczba pacjentów włączonych do metaanalizy wyniosła łącznie 759 osób. W badaniach ustekinumab w fazie indukcji stosowany był w dawce początkowej 6 mg/kg m.c. dożylnie, następnie 90 mg podskórnie po 8 tygodniach). W obu badaniach ocenę skuteczności dla fazy indukcji dokonywano po 6 tygodniach terapii, dla fazy leczenia podtrzymującego – po 22 tyg. w badaniu CERTIFI, po 44 tygodniach w badaniu UNITI-1. Średnia wieku pacjentów wyniosła 37,3 lat w badaniu UNITI-1 i 39,4 lat w badaniu CERTIFI. W badaniu UNITI-1 99% pacjentów z grupy UST i 100% z grupy BSC było uprzednio poddanych terapii przynajmniej 1 lekiem anti-TNF, odpowiednio u 51% i 54% zastosowano 2 lub 3 leki anti-TNF. W badaniu CERTIFI 100% pacjentów było uprzednio poddanych terapii przynajmniej 1 lekiem anti-TNF, u 49% pacjentów z grupy UST i 45% pacjentów z grupy BSC zastosowano 2 lub 3 leki anti-TNF.

### **Kawalec 2018**

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy było wykonanie porównania pośredniego ustekinumabu i wedolizumabu stosowanego w leczeniu choroby Crohna u pacjentów po niepowodzeniu terapii anti-TNF- $\alpha$ . W bazach Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library dokonano przeglądu systematycznego literatury obejmującego prace opublikowane do 30 kwietnia 2017 roku. Do przeglądu włączano badania RCT porównujące skuteczność (odpowiedź kliniczna i remisja) i profil bezpieczeństwa ustekinumabu lub wedolizumabu u pacjentów z chorobą Crohna po niepowodzeniu terapii anti-TNF- $\alpha$ , w tym pacjentów z pierwotnym i wtórnym brakiem odpowiedzi oraz pacjentów z nietolerancją anti-TNF- $\alpha$ . Do przeglądu włączono 5 badań RCT: 3 badania RCT (CERTIFI, UNITI-1, IM-UNITI) dotyczące porównujący ustekinumab (UST) z brakiem aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, 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). Włączone badania były wystarczająco homogeniczne do przeprowadzenia porównania pośredniego dla fazy indukcji, natomiast w przypadku porównania pośredniego dla fazy leczenia podtrzymującego wystarczająca homogenicznością cechowały się tylko badania IM-UNITI i GEMINI-2. W badaniach ustekinumab w fazie indukcji stosowany był w dawce początkowej 6 mg/kg m.c. dożylnie, następnie 90 mg podskórnie po 8 tygodniach, w fazie leczenia podtrzymującego: 90 mg co 8 lub 12 tygodni. Średnia wieku pacjentów wyniosła 37,3 lat w badaniu UNITI-1, 39,4 lat w badaniu CERTIFI, ok. 38 lat w badaniu IM-UNITI. W badaniu UNITI-1 99% pacjentów z grupy UST i 100% z grupy BSC było uprzednio poddanych terapii przynajmniej 1 lekiem anti-TNF, odpowiednio u 51% i 54% zastosowano 2 lub 3 leki anti-TNF. W badaniu CERTIFI 100% pacjentów było uprzednio poddanych terapii przynajmniej 1 lekiem anti-TNF, u 49% pacjentów z grupy UST i 45% pacjentów z grupy BSC zastosowano 2 lub 3 leki anti-TNF. W badaniu IM-UNITI około 45% pacjentów było uprzednio poddanych terapii przynajmniej 1 lekiem anti-TNF.

### **Liefferinckx 2019 (abstrakt konferencyjny)**

Wieloośrodkowe badanie kohortowe obejmujące 163 pacjentów belgijskich z chorobą Crohna oporną na leczenie anti-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 anti-TNF przynajmniej 1 lekiem – 99,4% pacjentów, terapii anti-TNF 2 lekami – 77,3%, terapii anti-TNF 2 lekami i terapii wedolizumabem – 71,2%. Okres obserwacji wyniósł rok.

### **Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy**

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- Odnaleziono przeglądy systematyczne Kawalec 2017 i Kawalec 2018 obejmują badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane, natomiast same przeglądy cechują się niską jakością ocenianą wg skali AMSTAR 2. Ponadto populacja uwzględniona w badaniach odbiega od populacji objętej niniejszą oceną pod względem historii leczenia. W badaniach jedynie u połowy pacjentów zastosowano 2 lub 3 terapię anti-TNF, brak jest informacji o wcześniejszym leczeniu chirurgicznym, czy 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, ze względu na podobieństwo wcześniejszych terapii do historii leczenia pacjenta z wniosku załączonego do zlecenia MZ, a także fakt, że pacjenci przyjmowali ustekinumab w rzeczywistej praktyce klinicznej.



- Ponadto w ramach dodatkowych informacji dotyczących skuteczności praktycznej zdecydowano się przedstawić publikację wskazaną przez eksperta klinicznego – Kotze 2018. Głównym ograniczeniem tej pracy poglądowej jest fakt, że została wykonana w oparciu o przegląd niesystematyczny oraz brak szczegółowych informacji o historii leczenia pacjentów we włączonych badaniach obserwacyjnych, co pozwalałoby na ocenę zgodności populacji z populacją, której dotyczy niniejsza ocena.

## Skuteczność kliniczna

### UST vs BSC

Tabela 3. Skuteczność kliniczna ustekinumabu w fazie indukcji (Kawalec 2017)

Populacja	Badanie	UST (n/N)	BSC (n/N)	RR [95%CI]
<b>Odpowiedź na leczenie (CDAI100)*</b>				
<b>Pacjenci oporni na leczenie anti-TNF - ogółem</b>	Feagan 2016	84/249	53/274	<b>1,57 [1,17; 2,11]</b>
	Sandborn 2012	52/131	31/132	<b>1,69 [1,16; 2,46]</b>
	Metaanaliza	136/380	84/379	<b>1,62 [1,28; 2,04]</b>
<b>Pacjenci z pierwotnym brakiem odpowiedzi</b>	Feagan 2016	17/72	17/74	1,03 [0,57; 1,85]
	Sandborn 2012	10/36	9/44	1,36 [0,62; 2,98]
	Metaanaliza	27/108	26/118	1,14 [0,71; 1,82]
<b>Pacjenci z wtórną utratą skuteczności</b>	Feagan 2016	63/171	34/170	<b>1,84 [1,29; 2,64]</b>
	Sandborn 2012	42/95	18/91	<b>2,24 [1,39; 3,58]</b>
	Metaanaliza	105/266	52/261	<b>1,98 [1,49; 2,63]</b>
<b>Pacjenci z nietolerancją na leczenie anti-TNF</b>	Feagan 2016	36/105	21/87	1,42 [0,90; 2,24]
	Sandborn 2012	18/47	10/41	1,57 [0,82; 3,01]
	Metaanaliza	54/152	31/128	<b>1,47 [1,01; 2,13]</b>
<b>Pacjenci z niepowodzeniem leczenia dwoma lekami anti-TNF</b>	Feagan 2016	44/126	26/134	<b>1,80 [1,18; 2,74]</b>
	Sandborn 2012	29/64	8/60	<b>3,40 [1,69; 6,84]</b>
	Metaanaliza	73/190	34/194	<b>2,19 [1,53; 3,14]</b>
<b>Remisja choroby (CDAI &lt;150 pkt)</b>				
<b>Pacjenci oporni na leczenie anti-TNF - ogółem</b>	Feagan 2016	46/249	22/247	<b>2,07 [1,29; 3,34]</b>
	Sandborn 2012	16/131	14/132	1,15 [0,59; 2,26]
	Metaanaliza	62/380	36/379	<b>1,72 [1,17; 2,53]</b>

\* odpowiedź na leczenie definiowana jako CDAI100, co oznacza  $\geq 100$  pkt. spadek wyniku w CDAI. CDAI (ang. Crohn's disease activity index) - wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna. Opiera się on na ocenie najważniejszych objawów klinicznych, wynkach 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  $\geq 100$  (CDAI100) lub  $\geq 70$  punktów (CDAI70).

Wyniki metaanalizy badań UNITI-1 (Feagan 2016) i CERTIFI (Sandborn 2012) w fazie indukcji terapii w populacji pacjentów opornych na leczenie anti-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 anti-TNF.

### UST vs WED

Wyniki przeglądu systematycznego Kawalec 2018, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie ustekinumabu z wedolizumabem, 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.

## Skuteczność praktyczna

Liefferinckx 2019 (abstrakt konferencyjny)

W wielośrodkowym badaniu kohortowym obejmującym 163 pacjentów belgijskich z chorobą Crohna oporną na leczenie anti-TNF, 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.

### 6.3. Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

**Kotze 2018** (praca pogładowa wskazana przez eksperta klinicznego jako źródło informacji o skuteczności praktycznej ustekinumabu - Rozdz. 12)

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. W publikacji zwrócono uwagę na fakt, że część badań kohortowych obejmuje pacjentów leczonych przed zarejestrowaniem ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna, stąd niejednorodność dawkowania ustekinumabu i definiowania odpowiedzi na leczenie.

W wieloośrodkowym badaniu kohortowym Wilst 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 Kopylov 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%.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### UST vs BSC

#### Zgony

W badaniach CERTIFI (Sandborn 2012) i UNITI-1 (Feagan 2016) włączonych do przeglądu systematycznego i metaanalizy Kawalec 2017 nie zaobserwowano zgonów.

#### Zdarzenia niepożądane

Tabela 4. Bezpieczeństwo ustekinumabu w fazie indukcji (Kawalec 2017)

Populacja	Badanie	UST (n/N)	BSC (n/N)	RR [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>				
<b>Pacjenci oporni na leczenie anty-TNF - ogółem</b>	Feagan 2016	164/249	159/245	1,01 [0,89; 1,15]
	Sandborn 2012	80/131	94/132	0,86 [0,72; 1,02]
	Metaanaliza	244/380	253/377	0,96 [0,86; 1,06]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<b>Pacjenci oporni na leczenie anty-TNF - ogółem</b>	Feagan 2016	18/249	15/245	1,18 [0,61; 2,29]
	Sandborn 2012	9/131	11/132	0,82 [0,35; 1,92]
	Metaanaliza	27/380	26/377	1,03 [0,61; 1,73]
<b>Ciężkie infekcje</b>				
<b>Pacjenci oporni na leczenie anty-TNF - ogółem</b>	Feagan 2016	7/249	3/245	2,30 [0,60; 8,78]
	Sandborn 2012	5/131	1/132	5,04 [0,60; 42,54]
	Metaanaliza	12/380	4/377	2,98 [0,97; 9,13]

Wyniki metaanalizy badań UNITI-1 (Feagan 2016) i CERTIFI (Sandborn 2012) w fazie indukcji terapii w populacji pacjentów opornych na leczenie anty-TNF ogółem nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ustekinabem a BSC w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie infekcje.

### UST vs WED

Wyniki porównania pośredniego Kawalec 2018 nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ustekinabem a wedolizumabem 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.

### Rzeczywista praktyka kliniczna

W wielośrodkowym badaniu kohortowym Liefferinckx 2019 (abstrakt konferencyjny), obejmującym 163 pacjentów belgijskich z chorobą Crohna oporną na leczenie anty-TNF, zdarzenia niepożądane odnotowano u 11 pacjentów (6,7%), z czego jeden pacjent przerwał terapię z powodu silnych bólów stawów.

Zdaniem autorów pracy poglądowej Kotze 2018 profil bezpieczeństwa ustekinumabu w retrospektywnych badaniach kohortowych był korzystny, a ciężkie zdarzenia niepożądane – nieliczne.

## 7.1. 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.

### 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 5. 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

<b>Działanie niepożądane leku</b>	<b>Całkowita liczba działań niepożądanych</b>
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, porodu i okresu okołoporodowego	160
Zaburzenia ucha i błędnika	157
Funkcjonowanie społeczne	135
Zaburzenia endokrynologiczne	89
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	39

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 8.03.2019, Opracowanie Stelara OT.422.18.2019

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Stelary jest zbieżne ze wskazaniem, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.


**Tabela 6. 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 ska kulowanej odpowiednio do masy ciała) odpowiedzieli 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 stosowali 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 glikokortykosteroidy przewyższa niekorzystne działania, przede wszystkim biorąc pod uwagę fakt, iż niekorzystne działania są uznawane za możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiednich środków.</p>

Źródło: Opracowanie Stelara OT.422.18.2019







Wnioskowany koszt 1 opakowania UST w dawce 90 mg (amp.-strz.) w stosunku do kosztu 2 opakowań UST w dawce 45 mg (amp.-strz.) jest [REDACTED] przy wzięciu pod uwagę aktualnego obwieszczenia MZ, natomiast w porównaniu z kosztem oszacowanym na podstawie komunikatów DGL jest [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, w niniejszym raporcie odstąpiono od szacowania jej kosztów.

Jak wskazano w rozdz. 11, komparatorem dodatkowym dla ustekinumabu może być wedolizumab. Z tym, że nie dotyczy to pacjenta z wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ, u którego wedolizumab był już stosowany, natomiast może dotyczyć ewentualnych kolejnych wniosków RDTL, które będą rozpatrywane w oparciu o niniejszą ocenę. Zgodnie z obwieszczeniem MZ 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).

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

Zgodnie ze zleceniem MZ (pismo z dn. 21.05.2019, znak: PLD.46434.2559.2019.AK) wniosek o refundację ustekinumabu w ramach RDTL dotyczy pacjenta po leczeniu 6-merkaptopuryną, infliksymabem, adalimumabem, wedolizumabem i metotreksatem oraz po leczeniu chirurgicznym.

### Populacja docelowa

W ramach prac nad niniejszym raportem wystąpiono o opinię do ekspertów klinicznych. W otrzymanej przez AOTMiT opinii (rozdz. 12), ekspert wskazał na niemożność oszacowania przewidywanej wielkości populacji docelowej. W związku z powyższym oszacowania dotyczące wielkości populacji pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, oparto na opinii eksperta klinicznego, przedstawionej w AWA Stelara OT.4331.32.2018. Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka wskazała, że ustekinumab mógłby być stosowany (po niepowodzeniu leczenia adalimumabem i infliksymabem) u 10%-15% pacjentów, którzy leczeni byli ADA i INF (48 pacjentów), co daje od 5 do 7 osób (patrz Rozdz. 3, Tabela 7, AWA Stelara OT.4331.32.2018, BIP Agencji: 158/2018)).

Zgodnie z danymi NFZ przekazanymi pismem z dn. 19.09.2018 r. (znak: DGL.4552.215.2018 2018.49166.PD IK:225805), przekazanymi na potrzeby AWA Stelara OT.4331.32.2018, w latach 2012-2018<sup>3</sup> 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

Zgodnie z wnioskiem RDTL załączonym do zlecenia MZ, wnioskowane leczenie indukcyjne obejmuje podanie 2 fiolek leku w dawce 130 mg oraz 1 fiołki leku w dawce 90 mg po 8 tygodniach. Koszt wnioskowanej terapii przedstawiono w rozdz. 9 niniejszego opracowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile wniosek RDTL załączony do zlecenia MZ dotyczy terapii indukcyjnej ustekinumabem, to wskazanie zawarte w zleceniu MZ nie jest ograniczone do terapii indukcyjnej (choroba Crohna w populacji pacjentów dorosłych). Dlatego dodatkowo w niniejszym opracowaniu 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 komparatora

W niniejszym raporcie odstąpiono od szacowania kosztów najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie w ramach BSC.

Jak wskazano w rozdz. 11, komparatorem dodatkowym dla ustekinumabu może być wedolizumab. Z tym, że należy zwrócić uwagę, że nie dotyczy to pacjenta z wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ, u którego

<sup>3</sup> dane za 2018 rok obejmują miesiące styczeń-czerwiec

wedolizumab był już stosowany, natomiast może dotyczyć ewentualnych kolejnych wniosków RDTL, które będą rozpatrywane w oparciu o niniejszą ocenę.

Wedolizumab nie jest refundowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Cenę wedolizumabu przyjęto wg aktualnego obwieszczenia MZ, zgodnie z którym cena hurtowa brutto produktu leczniczego Entyvio wynosi 7371 zł<sup>4</sup>. 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.

**Tabela 8. Wpływ na budżet płatnika publicznego terapii lekiem Stelara i Entyvio**

Rodzaj kosztu	Stelara (ustekinumab)		Entyvio (wedolizumab)	
	5 pacjentów*	12 pacjentów**	5 pacjentów	12 pacjentów
Koszt wnioskowanej terapii - koszt terapii indukcyjnej [zł]	██████████	██████████	110 565,00	265 356,00
Koszt terapii podtrzymującej [zł] ***	██████████	██████████	265 356,00	442 260,00
<b>Łączny roczny koszt terapii [zł]</b>	██████████	██████████	<b>294 840,00</b>	<b>707 616,00</b>

\* w oparciu o oszacowanie eksperta z AWA Stelara OT.4331.32.2018

\*\* w oparciu o dane NFZ przedstawione w AWA Stelara OT.4331.32.2018 (pismo znak: DGL.4552.215.2018 2018.49166.PD IK:225805 z dn. 19.09.2018 r.)

\*\*\* wniosek RDTL załączony do zlecenia MZ będącego przedmiotem niniejszej oceny dotyczy terapii indukcyjnej ustekinumabem, natomiast wskazanie zawarte w zleceniu MZ nie jest ograniczone do terapii indukcyjnej (choroba Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych), dlatego dodatkowo przedstawiono koszt terapii podtrzymującej

Koszt wnioskowanej terapii, tj. terapii indukcyjnej ustekinumabem, może wynieść od ██████████ do ██████████, natomiast potencjalny roczny koszt leczenia ustekinumabem (terapia indukcyjna plus terapia podtrzymująca) może wynieść od ██████████ do ██████████, w zależności od wielkości populacji docelowej.

Zgodnie z powyższą tabelą potencjalne roczne wydatki płatnika publicznego na refundację ustekinumabu w analizowanej populacji są ██████████ od kosztów stosowania wedolizumabu (należy jednak zwrócić że u pacjenta z wniosku RDTL załączonego do zlecenia MZ wedolizumab był już stosowany, wedolizumab może natomiast stanowić komparator dla ewentualnych kolejnych wniosków RDTL, które będą rozpatrywane w oparciu o niniejszą ocenę).

<sup>4</sup> Aktualny koszt preparatu Entyvio (wedolizumab) jest trzykrotnie niższy niż koszt uwzględniony w opracowaniu RDTL z marca br. - OT.422.18.2019, dotyczącym zastosowania Stelary u pacjenta pediatrycznego z chorobą Crohna, oszacowany na podstawie ówczesnego obwieszczenia MZ

# 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

## Wytyczne kliniczne

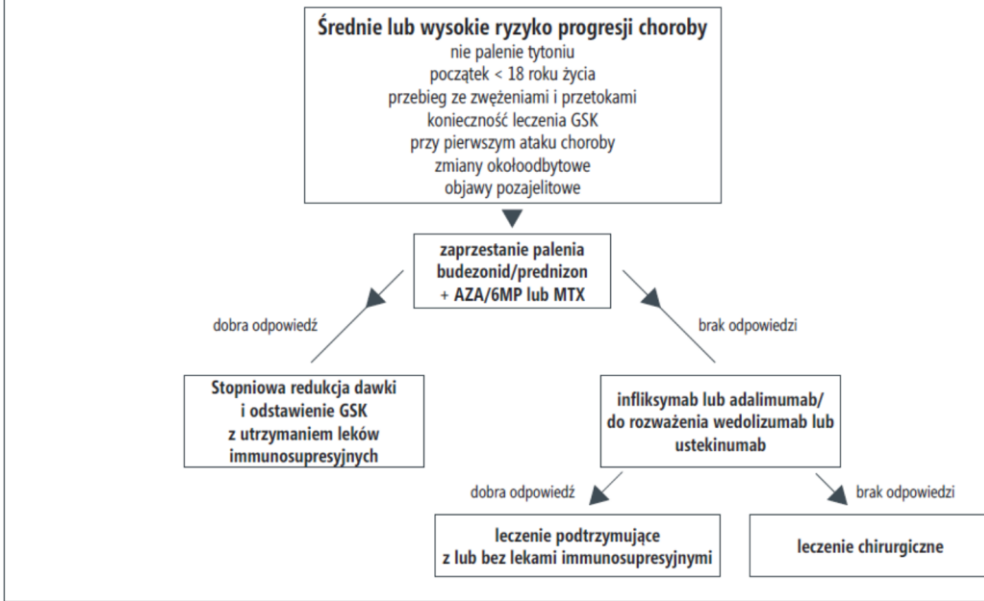
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących choroby Crohna:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>
- United European Gastroenterology (UEG), <https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/>
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- American College of Gastroenterology (ACG), <https://gi.org/guidelines/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-6.06.2019 r. Ze względu na fakt, że wskazania rejestracyjne preparatu Stelara zostały rozszerzone o leczenie choroby Crohna pod koniec 2016 r., uwzględniano wytyczne opublikowane od 2016 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć wytycznych klinicznych, w tym dwie polskie: wytyczne Grupy roboczej PTG-E ds. NChZJ 2017 i wytyczne PTG-E 2017 (Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Grupa Robocza PTG-E ds. NChZJ /Fundacja Ekspertów dla Zdrowia 2017 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><i>Standard opieki nad dorosłym pacjentem z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit – choroba Leśniowskiego- Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita</i></p> <p><i>W leczeniu NChZJ stosuje się: preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne z różnych grup (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna A), leki biologiczne (infliksymab, adalimumab, wedolizumab, <b>ustekinumab</b>).</i></p> <p><i>Algorytmy postępowania oparte na dowodach medycznych i wytycznych:</i></p> <p><i>Algorytm postępowania u pacjentów z małym ryzykiem progresji ChLC:</i></p> <pre> graph TD     Start["Małe ryzyko progresji choroby nie palenie tytoniu łagodny początek brak zmian okołoodbytowych brak objawów pozajelitowych"]          Start --&gt; L["zmiany w lewej części okrężnicy"]     Start --&gt; R["zmiany w jelicie krętym i prawej części okrężnicy"]          L --&gt; M["mesalazyna/sulfasalazyna przez 16 tygodni"]     R --&gt; B["budezonid CIR przez 8–16 tygodni"]          M --&gt; M1["dobra odpowiedź"]     M --&gt; M2["brak odpowiedzi"]     M1 --&gt; M3["obserwacja"]     M2 --&gt; P["prednizon 40–60 mg/dz"]          B --&gt; B1["dobra odpowiedź"]     B --&gt; B2["brak odpowiedzi"]     B1 --&gt; B3["odstawienie, obserwacja"]     B3 --&gt; B4["nawrót w ciągu roku?"]     B4 --&gt; B5["budezonid/prednizon włączenie AZA/6MP lub MTX"]     B2 --&gt; P          P --&gt; P1["brak odpowiedzi lub objawy uboczne lub nawrót"]     P1 --&gt; A["AZA/6MP lub MTX"]          A --&gt; A1["brak odpowiedzi"]     A1 --&gt; I["infliksymab lub adalimumab"]          I --&gt; I1["brak odpowiedzi"]     I1 --&gt; U["- intensyfikacja anti-TNFα - zamiana anti-TNFα - wedolizumab/ustekinumab"]   </pre>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Algorytm postępowania u pacjentów ze średnim i wysokim ryzykiem progresji ChLC:</i></p>  <p>W leczeniu przy nieskuteczności preparatów antyTNF (infl ksymb, adalimumab) rozważyć należy wedolizumab lub <b>ustekinumab</b>.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły zaleceń.</p>
<p><b>PTG-E 2017 (Polska)</b> Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p><i>Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</i> <i>Choroba Leśniowskiego-Crohna</i></p> <p>Obecnie celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych – uzyskanie głębokiej, trwałej remisji bez stosowania GKS. (...) zastosowanie znajdujących leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwzapalne: GKS, 5-ASA,</li> <li>• immunomodulatoryjne: analogi tiopuryn, metotreksat,</li> <li>• biologiczne: inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, wedolizumab, <b>ustekinumab</b>,</li> <li>• inne, np. przeciwbólowe, przeciwbiegunkowe, antybiotyki.</li> </ul> <p>Leczenie zaostrzenia:</p> <p>Podstawą leczenia postaci łagodnej do umiarkowanej są GKS. (...) W przypadku steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji GKS należy zastosować leki immunomodulatoryjne, takie jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat lub inhibitory TNF-<math>\alpha</math> w monoterapii lub w skojarzeniu, ewentualnie nowe leki biologiczne, takie jak wedolizumab i <b>ustekinumab</b>, które nie są w Polsce refundowane.</p> <p>Leczenie podtrzymujące remisję:</p> <p>Leczenie immunomodulatoryjne stanowi podstawę terapii podtrzymującej. Wymaga ono stałego monitorowania morfologii krwi obwodowej, aktywności aminotransferaz i funkcji nerek. (...)</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły zaleceń.</p>
<p><b>ECCO 2016 (Europa)</b> Konflikt interesów: Część ekspertów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów (<a href="https://www.eccoidb.eu/about-ecco/ecco-disclosures.html">https://www.eccoidb.eu/about-ecco/ecco-disclosures.html</a>)</p>	<p><i>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (obejmujące populację pacjentów dorosłych i dzieci) – część 1: diagnoza i leczenie farmakologiczne</i></p> <p>W chorobie Crohna istnieje szereg terapii skutecznych w utrzymaniu farmakologicznie indukowanej remisji, których skuteczność została dobrze potwierdzona (E1): azatiopryna, infliksymb, adalimumab, wedolizumab. Dostępne są również dowody naukowe z poziomu E1 dla <b>ustekinumabu</b>, metotreksatu, certolizumabu i natalizumabu.</p> <p><b>Ustekinumab</b> wykazał skuteczność w indukcji odpowiedzi klinicznej i w klinicznej remisji aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna (Sandborn 2008, Sandborn 2012, Sandborn 2016). Liczne badania kohortowe wskazują skuteczność <b>ustekinumabu</b> nawet w przypadkach ultraopornych na leczenie, po niepowodzeniu terapii lekami immunosupresyjnymi i anty-TNF (Kopylov 2014, Tuskey 2014, Heetun 2014, Harris 2016, Wils 2016).</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (wersja 2011.): EL1 – przeglądy systematyczne badań RCT; EL2 – badania RCT; EL3 – nierandomizowane kontrolowane badania kohortowe i badania follow-up, EL4 – opisy serii przypadków, badania kliniczno-kontrolne, EL5 – wnioskowanie w oparciu o mechanizm działania leku.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>ACG 2018</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b> Konflikt interesów: Część ekspertów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów	<b>Ustekinumab</b> należy podawać pacjentom 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 (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów). **
<b>NICE 2017</b> <b>(Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: brak***	<b>Ustekinumab</b> jest rekomendowany do leczenia umiarkowanej lub ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, którzy mieli nieodpowiednią odpowiedź, utracili odpowiedź, nie tolerowali konwencjonalnej terapii lub inhibitora TNF-alfa albo mają medyczne przeciwwskazania do takich terapii. Wybór leczenia między <b>ustekinumabem</b> 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. <b>Ustekinumab</b> należy podawać do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania operacji) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. Następnie pacjenci powinni zostać ponownie ocenieni pod kątem zaleceń NICE dotyczących infliksymabu i adalimumabu w leczeniu ChLC, aby sprawdzić, czy leczenie należy kontynuować.

\* <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>

\*\* Poziom dowodów i siła rekomendacji wytycznych ACG 2018 (Poziom dowodów i siła rekomendacji oparte zostały na skali GRADE)

Poziom dowodów:

- Wysoki: Istnieje bardzo duża pewność, że rzeczywisty wynik jest bardzo zbliżony do szacowanego. RCT bez znaczących ograniczeń lub pewne dowody z badań obserwacyjnych.
- Umiarkowany: Umiarkowana pewność, co do szacowanego wyniku. Możliwe, że szacowany wynik jest zbliżony do rzeczywistego, ale istnieje też możliwość, że efekty te różnią się znacząco. RCT ze znacznymi ograniczeniami (niespójne wyniki, mankamenty metodologiczne, niedokładność, nieprecyzyjność) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych.
- Niski: Pewność co do oszacowanego wyniku jest ograniczona. Rzeczywisty wynik może być znacząco inny. RCT z bardzo znaczącymi ograniczeniami, badania obserwacyjne, serie przypadków.
- Bardzo niski: Pewność co do oszacowanego wyniku jest bardzo niska. Możliwe, że prawdziwy wynik jest znacząco inny. RCT z bardzo znaczącymi ograniczeniami, badania obserwacyjne, serie przypadków.

Siła rekomendacji:

- Silna: Pożądanе rezultaty interwencji zdecydowanie przewyższają zdarzenia niepożądane (interwencje należy wdrożyć w praktykę) lub zdarzenia niepożądane zdecydowanie przeważają nad pożądanymi rezultatami (interwencja nie powinna zostać wdrożona).
- Słaba: Pożądanе rezultaty interwencji prawdopodobnie przewyższają zdarzenia niepożądane (możliwe, że interwencja zostanie wdrożona) lub zdarzenia niepożądane prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi rezultatami (interwencja prawdopodobnie nie zostanie wprowadzona).

\*\*\* Członkowie komitetu oceniającego są proszeni o zadeklarowanie potencjalnego konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Przy uznaniu, że konflikt interesów istnieje, członkowie komitetu są wykluczani z dalszych prac nad wytycznymi.

**5-ASA** - kwas 5-aminosalicylowy; **ACG** - American College of Gastroenterology; **anty-TNF** - Inhibitor czynnika martwicy nowotworów (Tumor necrosis factor); **ChLC** - choroba Leśniowskiego-Crohna; **ECCO** - European Crohn's and Colitis Organisation; **MP** - merkaptopuryna; **NChZJ** – nieswoiste choroby zapalne jelit; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PTG-E** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

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). Wg polskich wytycznych z 2017 roku opracowanych przez Grupę Roboczą PTG-E ds. Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit we współpracy z Fundacją Eksperti 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.

Zdaniem eksperta klinicznego, Dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej - Prezes honorowej Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elite”, u pacjentów z niepowodzeniem leczenia lekami immunosupresyjnymi, glikokortykosteroidami i preparatami z grupy anty-TNF, ze względu na brak

skuteczności, działania niepożądane lub utratę odpowiedzi na leczenie, „brak jest możliwości leczenia farmakologicznego poza badaniami klinicznymi”.

W Polsce refundowane we wskazaniu choroba Crohna (ICD10: K50.0) są następujące substancje czynne:

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

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. Ponadto z wniosku załączonego do zlecenia MZ wynika, że pacjent, którego dotyczy wniosek, był także leczony wedolizumabem (terapia nierefundowana). Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC). Należy jednak pod uwagę, że kolejne wnioski RDTL mogą obejmować pacjentów, którzy nie stosowali wedolizumabu, jako że jest on terapią nierefundowaną, a założenia RDTL dotyczą jedynie wyczerpania wszystkich refundowanych opcji terapeutycznych. W związku z tym wedolizumab został uwzględniony jako komparator dodatkowy.



## 12. Opinie ekspertów

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 10. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii**

Ekspert	Dr hab. Małgorzata Mossakowska Prezes honorowa Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
<b>Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce w leczeniu choroby Crohna</b>	Immunosupresja, glikokortykosteroidy, infl ksymb, adalimumab, leczenie chirurgiczne i/lub żywieniowe
<b>Technologia najtańsza</b>	„Podtrzymywanie remisji azatiopryną lub 6-merkaptopuryną, która niestety nie jest wskazana i skuteczna u wszystkich pacjentów”
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	„ChLC jest terapią nieuleczalną i niestety nie ma jednej skutecznej terapii”
<b>Technologia rekomendowana</b>	„jak wyżej”
<b>Skuteczność praktyczna ustekinumabu</b>	„Przegląd badań klinicznych oraz badań prospektywnych został opublikowany przez Kotze i wsp. w J. Inflamm. Res. 2018; 11:35-47” <sup>5</sup>
<b>Istotność wnioskowanej technologii medycznej</b>	„W przypadku nieuleczalnej przewlekłej choroby o nieznanym etiologii każda nowa opcja terapeutyczna stanowi szansę na poprawę stanu zdrowia, uniknięcie czasowej lub trwałej niepełnosprawności i podniesienie jakości życia. Pozwala też młodym ludziom na zdobycie zawodu, pracę, integrację społeczną założenie rodziny. Leki z grupy anty-TNF-alfa wskazane w przypadku niepowodzenia terapii standardowej są stosowane w Polsce najczęściej w ramach programów lekowych (aktualnie adalimumab - 1 rok, infl ksymb – 2 lata). Po zakończeniu programu lekowego leczenie jest przerywane, aż do czasu ponownego spełnienia przez chorego kryteriów włączenia. Według dostępnych danych każdorazowe przerywanie leczenia biologicznego wiąże się z coraz większym ryzykiem utraty odpowiedzi na dany lek. W przypadku populacji polskich pacjentów wielu najcięższej chorujących jest po kilkukrotnym leczeniu biologicznym każdym z preparatów. Duża część z tej grupy nie reaguje już na tę formę terapii biologicznej. U tych pacjentów brak jest innej opcji leczenia farmakologicznego (poza próbami klinicznymi). Specyfika choroby (możliwość wystąpienia zmian w całym przewodzie pokarmowym) wyklucza systematyczne/ciągłe leczenie chirurgiczne jako opcję terapii”.

<sup>5</sup> Kotze PG, Ma C, Almutairdi, Panaccione R. Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. J Inflamm Res. 2018 Feb 8;11:35-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810512/>. Wnioski z tej publikacji zostały przedstawione w ramach dodatkowych informacji w Rozdz. 6 niniejszego opracowania.

## 13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Feagan 2016	Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanns J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, i in. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. <i>New England Journal of Medicine</i> 375(20):1946–1960.
Kawalec 2017	Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. (2017) Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- $\alpha$ -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. <i>J Comp Eff Res</i> .
Kawalec 2018	Kawalec P, Moćko P. (2018) An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. <i>J Comp Eff Res</i> 7(2):101–111.
Liefferinckx 2019	Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A et al. Long-term clinical efficacy of ustekinumab in refractory Crohn's disease : a multi-centre Belgian cohort study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , Volume 13, Issue Supplement 1, March 2019, Pages S044–S045 <a href="https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/dop33-long-term-clinical-efficacy-of-ustekinumab-in-refractory-crohn-8217-s-disease-a-multi-centre-belgian-cohort-study.html">https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/dop33-long-term-clinical-efficacy-of-ustekinumab-in-refractory-crohn-8217-s-disease-a-multi-centre-belgian-cohort-study.html</a>
Sandborn 2012	Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers WJS de, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, i in. (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. <i>CERTIFI. N. Engl. J. Med.</i> 367(16):1519–1528.
Rekomendacje kliniczne	
ACG 2018	Lichtenstein G i wsp., ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. <i>Am J Gastroenterol</i> 2018; 113:481–517. <a href="https://gi.org/?s=crohn&amp;post_type=guideline">https://gi.org/?s=crohn&amp;post_type=guideline</a>
ECCO 2016a	Gomollón F, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. <i>J Crohns Colitis</i> . 2017 Jan;11(1):3-25. <a href="https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/1/3/2456546">https://academic.oup.com/ecco-icc/article/11/1/3/2456546</a>
Grupa Robocza PTG-E ds. NChZJ /Fundacja Eksperti dla Zdrowia 2017	Rydzewska G, Dobrowolska A, Eder P, Gonciarz M, Kłopocka M, Łodyga M, Małecka-Panas E, Radwan P, Szkudłapski D, Panufnik P, Głuszek-Osuch M, Gol k M, Gryglewicz J, Domańska-Sadynica M. Model opieki koordynowanej nad pacjentem z nieswoistymi Chorobami Zapalnymi Jelit. Warszawa, 2017. <a href="http://www.ptg-e.org.pl/Model-koordynowanej-opieki-nad-pacjentem-z-nieswoistymi-chorobami-zapalnymi-jelit.201.html">http://www.ptg-e.org.pl/Model-koordynowanej-opieki-nad-pacjentem-z-nieswoistymi-chorobami-zapalnymi-jelit.201.html</a>
NICE 2017	NICE 2017. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/resources/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-previous-treatment-pdf-82604848449733">https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/resources/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-previous-treatment-pdf-82604848449733</a>
PTG-E 2017a	Gonciarz M, et al. Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego (2017). <i>Lekarz POZ</i> . 2017; 3(1):1-11. <a href="http://www.ptg-e.org.pl/Wytyczne-postepowania-z-chorymi-na-nieswoiste-choroby-zapalne-jelit-w-praktyce-lekarza-rodzinnego-2017-.239.html">http://www.ptg-e.org.pl/Wytyczne-postepowania-z-chorymi-na-nieswoiste-choroby-zapalne-jelit-w-praktyce-lekarza-rodzinnego-2017-.239.html</a>
Pozostałe publikacje	
Harris 2016	Harris KA, Horst S, Gadani A, et al. Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2016;22:397-401.
Heetun 2014	Heetun ZS, Keegan D, O'Donoghue D, et al. Report of successful use of ustekinumab in Crohn's disease refractory to three anti-TNF therapies. <i>Ir J Med Sci</i> 2014;183:507-8.
Kopylov 2014	Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. <i>J Crohns Colitis</i> 2014;8:1516-22.
Sandborn 2008	Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> 2008;135:1130-41.
Sandborn 2012	Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. <i>N Engl J Med</i> 2012;367:1519-28.

- Sandborn 2016 Sandborn W, Gasink C, Blank M, et al. O-001 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23P40 mAB, in Moderate-to-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TFNalpha: UNITI-1. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22 Suppl 1:S1.
- Tuskey 2014 Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:173-9.
- Wils 2016 Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:242-250 e2.
- Batista 2014 Batista DD, Yadav S, Harmsen WS, et al. Su1420 ustekinumab treatment for Crohn's disease in clinical practice: experience at a tertiary medical center. *Gastroenterology*. 2014;146:S464–S465.
- Battat 2017 Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1427–1434.e2.
- Greenup 2017 Greenup AJ, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(12):1354–1359.
- Harris 2016 Harris KA, Horst S, Gadani A, et al. Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:397-401.
- Heetun 2014 Heetun ZS, Keegan D, O'Donoghue D, et al. Report of successful use of ustekinumab in Crohn's disease refractory to three anti-TNF therapies. *Ir J Med Sci* 2014;183:507-8.
- Khorrani 2016 Khorrani S, Ginard D, Marin-Jimenez I, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1662–1669.
- Kopylov 2014 Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease—the McGill experience. *J Crohns Colitis* 2014;8:1516-22.
- Kotze 2018 Kotze PG, Ma C, Almutairdi, Panaccione R. Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. *J Inflamm Res*. 2018 Feb 8;11:35-47.
- Ma 2017a Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(9):1232–1243
- Ma 2017b Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Long-term maintenance of clinical, endoscopic, and radiographic response to ustekinumab in moderate-to-severe Crohn's disease: real-world experience from a multicenter cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5): 833–839.
- Sandborn 2008 Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-41.
- Sandborn 2012 Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519-28.
- Sandborn 2016 Sandborn W, Gasink C, Blank M, et al. O-001 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23P40 mAB, in Moderate-to-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TFNalpha: UNITI-1. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22 Suppl 1:S1.
- Tuskey 2014 Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:173-9.
- Wils 2016 Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:242-250 e2.

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 06.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(ustekinumab[Title/Abstract] OR Stelara[Title/Abstract])	1458
2	Crohn Disease[MeSH Terms]	37153
3	(Crohn[Title/Abstract] OR Crohn's[Title/Abstract])	44513
4	(Crohn Disease[MeSH Terms]) OR ((Crohn[Title/Abstract] OR Crohn's[Title/Abstract]))	52928
5	(resistant OR refractory)	530289
6	((ustekinumab[Title/Abstract] OR Stelara[Title/Abstract])) AND ((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR ((Crohn[Title/Abstract] OR Crohn's[Title/Abstract])))	247
7	(((((ustekinumab[Title/Abstract] OR Stelara[Title/Abstract]))) AND ((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR ((Crohn[Title/Abstract] OR Crohn's[Title/Abstract])))) AND ((resistant OR refractory)))	55

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 06.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	ustekinumab.ab,kw,ti	3220
2	Stelara.ab,kw,ti	63
3	1 or 2	3227
4	Crohn.ab,kw,ti	6604
5	Crohn's.ab,kw,ti	69848
6	4 or 5	74638
7	(resistant or refractory).af	721705
8	3 and 6	608
9	7 and 8	155

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 06.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(ustekinumab OR Stelara):ti,ab,kw	575
2	(Crohn OR Crohn's):ti,ab,kw	4482
3	1 AND 2	140
4	resistant OR refractory	36643
5	3 AND 4	28

## 14.2. Diagram selekcji badań

