



## Opinia nr 93/2019

z dnia 30 października 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Omawiane wskazanie dotyczy pacjentów pediatrycznych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, w tym terapii wedolizumabem. Jedyną opcją terapeutyczną w takim przypadku jest inwazyjne leczenie chirurgiczne (proktokolektomia). Brak jest alternatywnej terapii lekowej.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa abstrakty badań obserwacyjnych, które opisują doświadczenia zagranicznych ośrodków w leczeniu dzieci z chorobami zapalnymi jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD). Z doniesień tych wynika, że ustekinumab może zostać zastosowany w ocenianym wskazaniu. Wnioski autorów z badania Dayan 2019 sugerują, że ustekinumab jest skuteczny i bezpieczny u dzieci i młodzieży z IBD, jednak potrzebne są dane z kontrolowanych badań klinicznych do potwierdzenia tych obserwacji.

Odnalezione wytyczne kliniczne dot. leczenia WZJG w populacji pacjentów pediatrycznych nie wskazują na technologię lekową możliwą do zastosowania po niepowodzeniu terapii wedolizumabem. Jednak eksperci kliniczni poproszeni o opinię pozytywnie odnoszą się do zastosowania ustekinumabu w ocenianym wskazaniu. Eksperti podkreślają, że jedyna



dostępna obecnie opcja terapeutyczna (leczenie chirurgiczne), jest terapią okaleczającą i w populacji pediatrycznej powinna być rozważana jako ostateczność.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjentów pediatrycznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.).

Ponadto w zleceniu MZ zawarto informacje precyzujące oceniane wskazanie tj.: wcześniejsze leczenie z zastosowaniem: steroidy + mesalazyna + Kabiven peripheral, Imuran, metronidazol, wankomycyna, cyklosporyna, infiksymb (3 dawki), adalimumab (2 dawki) - bez efektu, wedolizumab (11 dawek z utratą odpowiedzi).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, kod ICD-10 K51) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego dotyka około tej samej liczby kobiet i mężczyzn. Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 24,3 na 100 000 mieszkańców/rok, 6,3 na 100 000 mieszkańców/rok w Azji i na Bliskim Wschodzie oraz 19,2 na 100 000 mieszkańców/rok w Ameryce Północnej. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Z analizy populacji Europy i Stanów Zjednoczonych wynika, że szacunkowa chorobowość wynosi od 70 do 150/100 000 mieszkańców. Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce, na podstawie danych europejskich można szacować liczbę chorych na ponad 50 000 chorych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły niezbyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebicia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: perforację okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W odnalezionych wytycznych oraz w opiniach ekspertów w omawianym wskazaniu, opcją terapeutyczną jest kolektomia. Mając jednak na uwadze, że jest to terapia radykalna, powinna być terapią ostateczną, szczególnie w populacji pediatrycznej.

Mając na uwadze powyższe brak jest aktywnego komparatora dla preparatu Stelara.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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

Zgodnie z ChPL produkt Stelara jest wskazany:

- Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:
  - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.
  - w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.
- Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, Stelara, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań
  - w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, bez odpowiedzi na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).
  - w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.
  - 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 przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca.
  - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.
  - w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia wrzodziejącego zapalenie jelita grubego w populacji pediatrycznej i stanowi wskazanie pozaresjetracyjne.

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwie publikacje Bronsky 2019 i Dayan 2019, które dostępne były jedynie w formie abstraktów. Niemożliwe było dokładne opisanie odnalezionych badań oraz ich wyników. W niniejszym dokumencie przedstawiono wszystkie informacje dostępne w odnalezionych abstraktach.

#### *Skuteczność*

##### Bronsky 2019

*Cel i metodyka:* Publikacja opisywała podsumowanie wyników ankiety dotyczącej praktyki klinicznej, dot. leczenia dzieci cierpiących na IBD (choroby zapalne jelit), wśród członków grupy ESPGHAN Porto IBD, grupy PIBD-NET, sieci IBD w Kanadzie i krajach niemieckojęzycznych (CIDsCANN, GPGE), przy użyciu kwestionariusza internetowego. Zebrano odpowiedzi na 63 pytania ze 106 pediatrycznych ośrodków leczenia IBD.

*Wyniki:* W luminalnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) stosuje się wyłączone żywienie dojelitowe jako terapię indukcyjną pierwszego rzutu i immunomodulatory (IMM) od momentu rozpoznania choroby u większości pacjentów. Infliksymab (IFX) jest w większości uważany za biologiczną terapię pierwszego rzutu. Sześćdziesiąt procent ośrodków ma doświadczenie z wedolizumabem i/lub ustekinumabem, a 40% używa produktów biopodobnych. U większości pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) 5-aminosalicylany są stosowane jako leczenie skojarzone z IMM (zwykle azatiopryna [AZA] / 6-MP). Po resekcji krętniczo-kątniczej u pacjentów z chLC bez resztkowej choroby pooperacyjnej preferowaną metodą leczenia jest monoterapia AZA.

*Wnioski autorów:* Większość ośrodków przestrzega wytycznych pediatrycznych (ESPGHAN / ECCO) dotyczących postępowania terapeutycznego i chirurgicznego w IBD. Odzwierciedla to wartość międzynarodowych wytycznych. Jednakże odpowiadając na pytania ankiety mogły zostać podane potencjalnie pożądane odpowiedzi zamiast tego, co jest prawdziwą codzienną praktyką, a odpowiadać mogli tylko najbardziej zmotywowani ludzie, co prowadziło do pewnego błędu systematycznego.

##### Dayan 2019

*Cel:* Celem badania było opisanie rzeczywistych doświadczeń związanych z zastosowaniem terapii ustekinumabem w ośrodku leczenia chorób zapalnych jelit (IBD).

*Metodyka:* W ramach trwającego (zainicjowanego w październiku 2014 r.) obserwacyjnego badania kohortowego u leczonych biologicznie pediatrycznych pacjentów z IBD, zebrano dane demograficzne pacjentów, dane dotyczące choroby, jej lokalizacji i aktywności, zastosowanego leczenia oraz zabiegów chirurgicznych u wszystkich pacjentów otrzymujących ustekinumab. Aktywność choroby oceniono za pomocą wskaźnika Harveya Bradshawa lub skróconej wersji kwestionariusza Mayo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja bez sterydów po 52 tygodniach.

*Wyniki:* Analizowano wyniki leczenia 52 dzieci i młodych dorosłych stosujących ustekinumab; 81% z chorobą Leśniowskiego-Crohna, 8% z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 11% z nieokreślonymi IBD. Mediana wieku pacjentów w chwili indukcji terapii wynosiła 16,8 [14–18] lat. Pacjentów obserwowano przez co najmniej 12 miesięcy. Większość pacjentów (81%) była nieskutecznie leczona >1 anty-TNF; 37% anty-TNF i wedolizumabem; 10 pacjentów nie poddano wcześniej leczeniu biologicznemu. W 52 tygodniu 75% pacjentów nadal przyjmowało ustekinumab, 50% pacjentów którzy byli wcześniej leczeni lekami biologicznymi, i 90% wszystkich pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych, było w remisji wolnej od sterydów.

*Wnioski autorów:* Wyniki sugerują, że ustekinumab jest skuteczny i bezpieczny u dzieci i młodzieży z IBD. Dane z kontrolowanych badań klinicznych są potrzebne do potwierdzenia tych obserwacji.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Dayan 2019 zaobserwowano dwie reakcje na wlew i brak poważnych zdarzeń niepożądanych i poważnych infekcji.

Zgodnie z ChPL Stelara najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, 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, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

- Na stronie URPL odnaleziono komunikat z 9 października 2014 dotyczący dowodów na związek przyczynowy między zastosowaniem ustekinumabu, a złuszczającym zapaleniem skóry i złuszczenia skóry.
- Na stronie EMA odnaleziono komunikat PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) z 3-6.02.2014 o nowych sygnałach pochodzących z systemów spontanicznego raportowania dotyczących dowodów na związek przyczynowy między zastosowaniem ustekinumabu, a złuszczającym zapaleniem skóry lub łuszczycą erytrodermiczną. Dane wykazały, że reakcje występowały najczęściej w pierwszym tygodniu leczenia. Dostępne dane nie sugerują oczywistego związku między zdarzeniami a zastosowanymi dawkami, a liczba zgłoszonych przypadków jest podobna w odniesieniu do płci i wieku pacjentów.
- PRAC stwierdził, że informacje te należy odpowiednio odzwierciedlić w informacjach o produkcie oraz, że pacjenci i pracownicy służby zdrowia powinni zostać poinformowani o ww. zmianach.
- Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono dane na temat 35 241 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ustekinumabem (Stelara). Większość zdarzeń dotyczyła: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (10743) oraz zakażenia i zarażenia (8644), a także urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (8028).

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

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Stelara. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n med. Piotra Albrechta (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej) - „Rzetelne określenie relacji korzyści do ryzyka w oparciu o dostępne dane u dzieci bardzo trudne, jednak posiadanie leku o zupełnie innym mechanizmie działania niż wszystkie dotychczas stosowane pozwala mi przypuszczać, że korzyści na pewno przeważają nad ryzykiem, i lek jako ratunkowy powinien być dostępny.”

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w populacji pediatrycznej. Odnalezione badania dostępne były jedynie w formie

abstraktów, które dotyczyły badań obserwacyjnych, więc wnioskowanie na ich podstawie jest znacznie ograniczone.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt 3-miesięcznej terapii pojedynczego pacjenta ustekinumabem dla płatnika publicznego wynosi w zależności od uwzględnionego źródła danych kosztowych:

- Przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie zlecenia MZ,
  - Terapia indukująca - ██████████. zł
  - Terapia podtrzymująca - ██████████. zł
- Przy uwzględnieniu ceny opakowania zgodnie z informacjami ze obwieszczenia MZ.
  - Terapia indukująca - 50,48 tys. zł
  - Terapia podtrzymująca - 38,94 tys. zł
- Przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie komunikatu DGL
  - Terapia podtrzymująca - 27,94 tys. zł

Natomiast koszt rocznej terapii wynosi około:

- ██████████ zł przy uwzględnieniu ceny opakowania na podstawie zlecenia MZ,
- 115,3 tys. zł przy uwzględnieniu ceny opakowania zgodnie ze zobowiązaniem MZ.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie wynosić od 15 do 25 osób rocznie.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia ustekinumabem wyniesie:

- Na podstawie Zlecenia
  - ██████████ - terapia indukująca
  - ██████████ - terapia podtrzymująca
  - ██████████ - roczna terapia
- Na podstawie Obwieszczenia MZ:
  - 0,76 mln - 1,26 mln zł - terapia indukująca
  - 0,58mln - 0,97mln zł - terapia podtrzymująca
  - 1,73 mln - 2,88 mln zł - roczna terapia
- Na podstawie Komunikatu DGL:
  - 0,42 mln - 0,70 mln zł - terapii podtrzymująca

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

Odnaleziono 6 rekomendacji kliniczne dot. leczenia WZJG:

- European Crohn's and Colitis Organization - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ECCO-ESPGHAN) 2018
- American College of Gastroenterology (ACG) 2019
- British Society of Gastroenterology (BSG) 2019
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTGE) 2017
- World Gastroenterology Organisation (WGO) 2015
- American Gastroenterology Association (AGA) 2015

Odnalezione wytyczne kliniczne dot. leczenia WZJG w populacji pacjentów pediatrycznych nie wskazują na technologię lekową stosowaną po niepowodzeniu terapii wedolizumabem.

Wyłącznie w wytycznych brytyjskich z 2019 roku (BSG 2019) odniesiono się do zastosowania ustekinumabu w leczeniu WZJG. Wskazano w nich, że w chwili pisania tekstu rekomendacji ustekinumab nie miał licencji ani zgody NICE na jego stosowanie w leczeniu WZJG.

Ustekinumab został zarejestrowany przez EMA, w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii, 3 września 2019 roku.

Rekomendacje ECCO-ESPGHAN 2018 nie wskazują na zalecaną technologię lekową po niepowodzeniu terapii wedolizumabem. W wytycznych wskazano, że jeżeli leczenie biologiczne nie powiedzie się (łącznie z intensyfikacją dawki), a inna diagnoza została wykluczona należy rozważyć kolektomię.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5201.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab): 1. koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 130 mg - leczenie indukujące 2. roztwór do wstrzykiwań podskórnych 90 mg, 45 mg - leczenie podtrzymujące we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 350/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego oraz raportu nr OT.422.88.2019, „Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego”, data ukończenia: 23 października 2019 r.