



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Stelara (ustekinumab)

we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego
(ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego

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

Nr: OT.422.88.2019

Data ukończenia: 23 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
IBD	choroby zapalne jelit (ang. inflammatory bowel disease)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
Technologia	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
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	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.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	15
6. Wyniki.....	21
6.1. Badania pierwotne.....	21
6.1.1. Analiza skuteczności	21
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	21
6.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu	21
6.2.2. Ocena jakości badań.....	22
6.3. Analiza skuteczności	22
7. Bezpieczeństwo stosowania	22
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	24
9. Konkurencyjność cenowa	25
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	27
12. Opinie ekspertów.....	31
13. Piśmiennictwo	33
14. Załączniki.....	35
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	35
14.2. Diagram selekcji badań	37

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 30.09.2019 r., PLD.46434.5201.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Stelara (ustekinumab):
 1. koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 130 mg - leczenie indukujące
 2. roztwór do wstrzykiwań podskórnych 90 mg, 45 mg - leczenie podtrzymujące
- Wnioskowane wskazanie:
 - wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach 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 cyklach 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:

██

██

Wniosek złożony na 1 cykl terapii indukcyjnej i 1 cykl terapii podtrzymującej (osobne wnioski)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem PLD.46434.5201.2019.1.AB (data wpłynięcia do AOTMiT 30.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie 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

Wnioskowane wskazanie: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego. Dodatkowo w załączniku do zlecenia wskazano, że leczenie dotyczy pacjenta pediatrycznego dotychczas leczonego: steroidy + mesalazyna + Kabiven pheripheral, Imuran, metronidazol, wankomycyna, cyklosporyna, infiksymab (3 dawki), adalimumab (2 dawki) - bez efektu, wedolizumab (11 dawek z utratą odpowiedzi).

Zgodnie z ChPL Stelara jest on wskazany: *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.* Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label, gdyż dotyczy pacjenta pediatrycznego.

Produkt leczniczy Stelara nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego. W 2017 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Problem zdrowotny

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.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i organizacji pacjentów J-elita. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n med. Piotra Albrechta – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej i od dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej - Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5. „Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją”.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwie prace spełniających kryteria włączenia. Jednakże w wyniku braku dostępu do pełnych tekstów publikacji i niepełnych informacji zawartych w abstraktach nie było możliwości dokładnego opisanie odnalezionych badań w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego. Poniżej przedstawiono opis badań na podstawie abstraktów.

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 krętniczko-kątnicznej 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 stosowania

Dayan 2019

Zaobserwowano dwie reakcje na wlew i brak poważnych zdarzeń niepożądanych i poważnych infekcji.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Konkurencyjność cenowa

Parametr	Wartość [tys. PLN]		
Założenia	1 rok = 365 dni, Dawkowanie ustekinumabu na podstawie Zlecenia MZ		
Źródło	Zlecenie MZ [#]	Obwieszczenie MZ [^]	Komunikat DGL [@]
Koszt terapii indukującej	■	50,48	bd
Koszt terapii podtrzymującej	■	38,94	27,83
Koszt w skali roku	■	115,39	bd

bd – brak danych umożliwiających wykonanie oszacowań.

[#]Oszacowania Agencji na podstawie danych przedstawionych w Zleceniu MZ

[^]Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.

[@]Komunikat DGL z 28.06.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, wg opinii prof. dr hab. n. med. Piotra Albrechta (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej) populacja docelowa mogłaby liczyć „maksimum w granicach kilkunastu do dwudziestu kilku chorych dzieci rocznie w Polsce” (dot. leczenia indukcyjnego i podtrzymującego). Przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie wynosić od 15 do 25 osób rocznie.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia ustekinumabem wyniesie:

- terapii indukującej na podstawie Zlecenia MZ;
- terapii podtrzymującej na podstawie Zlecenia MZ;
- rocznej terapii oszacowana na podst. Zlecenia MZ.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

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

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Piotra Albrechta (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej) „Posiadanie jeszcze jednej możliwości terapii, nawet ratunkowej, stwarza szansę dla dzieci i młodzieży uniknięcia okaleczającej proktokolektomii, ukończenia szkoły, zdobycia zawodu, założenia życia rodzinnego i większą szansę na posiadanie dzieci”.

Biorąc pod uwagę treść odnalezionych wytycznych, zastosowane uprzednio przez pacjenta leczenie oraz opinię eksperta klinicznego nie wyznaczono komparatora dla preparatu Stelara.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem PLD.46434.5201.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 30.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie 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

Wnioskowane wskazanie: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego. Dodatkowo w załączniku do zlecenia wskazano, że zlecenie dotyczy pacjenta pediatrycznego dotychczas leczonego: steroidy + mesalazyna + Kabiven pheripheral, Imuran, metronidazol, wankomycyna, cyklosporyna, infliksymab (3 dawki), adalimumab (2 dawki) - bez efektu, wedolizumab (11 dawek z utratą odpowiedzi).

Zgodnie z ChPL Stelara jest on wskazany: *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.* Biorąc pod uwagę powyższe można stwierdzić, że wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label, gdyż dotyczy pacjenta pediatrycznego.

Produkt leczniczy Stelara nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego. W 2017 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Tabela 1. . Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r.</p>	<p>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 2017 poz. 1844) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Entyvio (wedolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 4 badania oceniające skuteczność wedolizumabu w terapii dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wyniki badań wskazują, że stosowanie wedolizumabu u większości pacjentów prowadzi do remisji choroby. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz brak pełnotekstowych publikacji. Oceniany lek jest nie finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu. W przypadku populacji pediatrycznej aktualnie ze środków publicznych refundowany jest infliksymab w leczeniu pacjentów od 6 roku życia z ciężkim WZJG, w sytuacji niepowodzenia, przeciwwskazania lub nietolerancji na standardową terapię. Wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do wnioskowanej technologii. Jako opcje terapeutyczne w leczeniu choroby WZJG u dzieci i młodzieży wskazują infliksymab, a w przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji – adalimumab, przy czym uzależniają ich stosowanie od występowania uporczywej i ostrej postaci choroby. Warto jednak wskazać, że wytyczne kliniczne (m.in. European Crohn's and Colitis Organisation, National Institute for Health and Care Excellence, Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, American Gastroenterological Association) dotyczące populacji dorosłych z WZJG w swoich zapisach wymieniają jako opcję terapeutyczną również wedolizumab.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 383/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą o podłożu immunologicznym, stanowiącym istotny problem kliniczny, nie tylko w populacji osób dorosłych, ale także u dzieci. Wniosek dotyczy zastosowania wedolizumabu w populacji pediatrycznej, w przypadku nieskuteczności innych dostępnych metod leczenia obejmujących między innymi 5-ASA, glikokortykosteroidy oraz antagonistów TNFα. Stan kliniczny dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie, uniemożliwia normalne funkcjonowanie i należy go określić jako ciężki. Wiąże się także z koniecznością długotrwałych hospitalizacji, a w skrajnych sytuacjach, wiąże się z koniecznością usunięcia jelita (...).</p>

W 2019 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Stelara w ramach we wskazaniu: choroba Leśniowskiego Crohna (ICD10: K50.0) w populacji pacjentów dorosłych. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT były pozytywne.

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).

Ponadto produkt leczniczy Stelara był także 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 porównywanych z kosztami stosowania leków z grupy inhibitorów TNF-alfa stosowanych w funkcjonującym programie lekowym B.32 (BIP Agencji: 158/2018).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmują całe jelito grube. Wyróżnia się trzy postacie WZJG w zależności od rozległości zmian zapalnych: zapalenie odbytnicy (E1 według klasyfikacji montrealskiej), postać lewostronną WZJG (E2 – zmiany sięgają od odbytnicy do okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy) oraz postać z zajęciem całego jelita grubego (E3 – zajęcie odbytnicy oraz okrężnicy proksymalnie do zagięcia śledzionowego).

[Źródło: Szczeklik 2018, Zawadzka 2006]

Epidemiologia

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. Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG. W ciągu 10 lat trwania choroby u 20% dorosłych osób zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii.

[Źródło: Molodecky 2012, Jakubowski 2014]

Etiologia i patogenez

WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Chrona do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki: genetyczne - rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genie; środowiskowe - flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*, osoby u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 rokiem życia rzadziej chorują na WZJG; immunologiczne - występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+ co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej, u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał. Dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony. Główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12), które są w przewadze w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13). Ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17.

[Źródło: Szczeklik 2016]

Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego. Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,
- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis.

Naturalny przebieg choroby i objawy

Głównym objawem WZJG jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stolec. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą przewlekłą, przebiegającą najczęściej pod postacią ostrych rzutów trwających od kilku tygodni do kilku miesięcy, przedzielonych okresami pełnej remisji. Często trudno uchwycić przyczyny nawrotów – można do nich zaliczyć: stres psychiczny, zmiany w sposobie odżywiania, leki przeciwbólowe (szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne), zakażenia jelitowe oraz innych narządów leczone antybiotykami. Największe znaczenie mają zakażenia *Clostridium difficile* i wirusem cytomegalii. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą znowu powrócić. Istnieje niestety też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stałe, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu. W przewlekłym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły nieżyt 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. Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (backwash ileitis).

1) Objawy jelitowe

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (ocenianego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej). Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

2) Objawy ogólne

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

3) Objawy pozajelitowe

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

[Źródło: Silverberg 2005, Ungaro 2019]

Ocena aktywności choroby

Ocena stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. W skalach aktywności klinicznych, opartych na objawach chorobowych, badaniu endoskopowym i wynikach badań laboratoryjnych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną, ciężką oraz stan klinicznej remisji. W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby najczęściej stosuje się skalę Mayo. Służy ona do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego). W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.

Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania

długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe). Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

- Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postacie 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
- Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym WZJG i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
- W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciała monoklonalne – infliksymab czy adalimumab.
- Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

[Źródło: Koutroubakis 2010, Fumery 2018]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Stelara (ustekinumab) 1. Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiol. 30 ml kod EAN: 5909991307066 2. Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909997077512 3. Stelara, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp-strz., kod EAN: 05909997077505												
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L04AC05, Leki immunosupresyjne, inh bityry interleukin												
Substancja czynna	Ustekinumab												
Wnioskowane wskazanie	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego												
Dawkowanie	<p>Zlecenie MZ: leczenie indukcyjne: 130mg <i>iv</i> w tygodniu 0; 45mg <i>sc</i> w tygodniu 8 leczenie podtrzymujące: 45mg <i>sc</i> w 16, 24, 32 tygodniu ChPL: <u>Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u> Leczenie produktem leczniczym STELARA rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg. <i>Początkowe dożylne dawkowanie produktu STELARA</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta w czasie podania</th> <th>Zalecana dawka^a</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>> 55 kg do ≤ 85 kg</td> <td>390 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 85 kg</td> <td>520 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a około 6 mg/kg Pierwszą dawkę podskórną należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego STELARA w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>	Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka ^a	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 ^a	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><u>Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, Stelara, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań</u></p> <p>W schemacie leczenia pierwszą dawkę produktu leczniczego STELARA podaje się dożylnie. Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego STELARA 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylnej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylnej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni. Podczas leczenia produktem leczniczym STELARA można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym STELARA, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego STELARA w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
Droga podania	<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> <p>Stelara, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp-strz- wstrzyknięcie podskórne.</p>
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	<p>terapia indukująca: 1 x 130 mg iv i 1 x 45 mg sc</p> <p>terapia podtrzymująca: 3 x 45 mg sc</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerskimi 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 łuszczycyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</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, chorobie Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.</p> <p>U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego 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

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/08/494/005</p> <p>Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce EU/1/08/494/004</p> <p>Stelara, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań EU/1/08/494/001</p> <p>15 stycznia 2009 r., EMA</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Stelara, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:</u></p> <p>Choroba Crohna</p> <p>Produkt leczniczy STELARA jest wskazany 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 TNFα, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt leczniczy STELARA jest wskazany 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</p>

	<p>konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.</p> <p><u>Stelara, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</u></p> <p><u>Stelara, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań</u></p> <p>Łuszczyca plackowata</p> <p>Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, bez odpowiedzi lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).</p> <p>Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży</p> <p>Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)</p> <p>Produkt leczniczy 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. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca.</p> <p>Choroba Crohna</p> <p>Produkt leczniczy STELARA jest wskazany 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 TNFα, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt leczniczy STELARA jest wskazany 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.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

[Źródło: ChPL Stelara]

Komentarz analityka Agencji

Dawkowanie przedstawione w Zleceniu MZ odpowiada leczeniu podtrzymującemu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej (podanie dawki podtrzymującej 45 mg co 8 tygodni). Wg ChPL Stelara pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Choć wskazanie rejestracyjne dot. leczenia pacjentów cierpiących na WZJG obejmuje wyłącznie populację dorosłych pacjentów. Warto zaznaczyć, że do badania rejestracyjnego, opisanego w pracy Sands 2019 – badanie UNIFI, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG, włączono 160 pacjentów (16,7% = $n/N \cdot 100\%$ = 160/961) po niepowodzeniu terapii antyTNF- α i wedolizumabem.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i stowarzyszenia J-elita. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano dwie opinie od Prof. dr hab. n med. Piotra Albrechta – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej i od dr hab. Małgorzaty Mossakowskiej- Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”.

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

Prof. dr hab. n med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej
Tabela 4. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią)

Prof. dr hab. n med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej				
Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębiecie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębiecia
<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z samoopieką	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębiecie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input checked="" type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębiecie

Tabela 5. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan uzyskany po leczeniu wnioskowaną technologią)

Prof. dr hab. n med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej				
Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębiecie
<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input checked="" type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębiecia
<input type="checkbox"/> Jakież problemy z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z samoopieką	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębiecie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębiecie

Tabela 6. Technologie opcjonalne

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej					
Sterydoterapia ogólna i miejscowa, mesalazyna doustnie i doodbytniczo, tiopuryny, cyklosporyna, takrolimus, antybiotykoterapia, prebiotyki, przeciwciała anty TNF-alfa, ratunkowo	-	<p>a) <i>leczenie indukcyjne</i></p> <p><i>Będzie to, według mojego szacunku maksimum w granicach kilkunastu do dwudziestu kilku chorych dzieci rocznie w Polsce w tym wskazaniu.</i></p> <p>b) <i>leczenie podtrzymujące</i></p>	<i>Sterydoterapia z mesalazyną, „terapia chirurgiczna – proktokolektomia”</i>	<i>Sterydoterapia, mesalazyna, cyklosporyna, tiopuryny, inhibitory TNF-alfa i w ekstremalnych przypadkach u dzieci całkowita proktokolektomia z wytworzeniem woreczka kałowego.</i> <i>Najskuteczniejszą w większości przypadków ostrego</i>	Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM; European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

vedolizumab, eksperymentalne transplantacja mikrobioty jelitowej, resekcja jelita grubego z wytworzeniem woreczka kałowego.		<i>Będzie to, według mojego szacunku maksimum w granicach kilkunastu do dwudziestu kilku chorych dzieci rocznie w Polsce w tym wskazaniu.</i>		<p><i>rzutu metodą terapeutyczną jest sterydoterapia parenteralna z mesalazyną. Dla przedłużenia efektów terapii i możliwości odstawienia sterydoterapii metoda jest przewlekłe zastosowanie tiopuryn.</i></p> <p><i>W ciężkim rzucie stosuje się cyklosporynę i ew. inhibitory TNF-alfa, vedolizumab, które mogą być dalej stosowane jako terapia podtrzymująca. Proktokolektomia z wytworzeniem woreczka kałowego jest terapią radykalną jednak z wszystkimi jej wadami (zwłaszcza u dzieci i nastolatków).</i></p> <p><i>Nie wdaję się tutaj w dywagacje dotyczące postępowania w megacolon toxicum</i></p>	<p>Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2012 Sep;55(3):340-61.</p> <p>Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK; European Crohn's and Colitis Organization; Porto IBD Working Group, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2011 Apr;106(4):574-88.</p> <p>Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al.; IBD guidelines eDelphi consensus group. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. <i>Gut.</i> 2019 Sep 27. pii: gutjnl-2019- 318484. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.</p>
---	--	---	--	--	---

Proszę wskazać skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego, określonego na początku formularza:

- przedwczesny zgon
- niezdolność do samodzielnej egzystencji
- niezdolność do pracy
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba
- obniżenie jakości życia

Uzasadnienie: Schorzenie ze względu na swoją przewlekłość oraz znaczne upośledzenie jakości życia, „przywiązanie do toalety”, dewastujący wpływ na psychikę, grożące przewlekłą depresją, wiodące do przewlekłej niedokrwistości wpływać może na wszystkie wymienione wyżej skutki, czasem, choć niezwykle rzadko wiodąc do zgonu.

Proszę wskazać istotność wnioskowanej technologii medycznej:

- ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia
- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia
- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Uzasadnienie: Posiadanie jeszcze jednej możliwości terapii, nawet ratunkowej, stwarza szansę dla dzieci i młodzieży uniknięcia okaleczającej proktokolektomii, ukończenia szkoły, zdobycia zawodu, założenia życia rodzinnego i większą szansę na posiadanie dzieci.

Dr hab. Małgorzata Mossakowska- Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”

Tabela 7. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią)

Dr hab. Małgorzata Mossakowska- Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”				
Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębenie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębenia
<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębenie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębenie

Trudno jest ocenić stan zarówno przed jak i po leczeniu ratunkowym. U dzieci przebieg choroby często jest bardzo ciężki, a te, które nie zareagowały na leczenie konwencjonalne (kortykosterydoterapia, immunosupresanty, cyklosporyna) oraz leczenie biologiczne (antyTNF i lub vedolizumab - off label) są z reguły w bardzo złym stanie zdrowia, szczególnie, że warunki włączenia do terapii biologicznej są drakońskie. O ile wiem nie ma polskich badań oceniających stan dzieci przed włączeniem do terapii w proponowanej przez AOTMiT skali.

Tabela 8. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan uzyskany po leczeniu wnioskowaną technologią)

a) stan uzyskany po leczeniu indukcyjnym ustekinumabem

Dr hab. Małgorzata Mossakowska- Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”				
Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębenie
<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębenia
<input type="checkbox"/> Jakies problemy z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Jakies problemy z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębenie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębenie

Celem terapii jest osiągnięcie remisji klinicznej lub poprawa stanu zdrowia z wygojeniem śluzówki jelita. Jak każda terapia w ch L-C także leczenie ustekinumabem nie będzie skuteczne u wszystkich dzieci włączonych do programu. Leczenie podtrzymujące powinno być kontynuowane w grupie u której leczenie indukcyjne przyniosło poprawę. Doniesienia literaturowe stosowania ustekinumabu w wżg u dzieci są nieliczne. Wydaje się jednak skuteczny i bezpieczny na co wskazują liczniejsze doświadczenia w leczeniu łuszczycy.

b) stan uzyskany po leczeniu indukcyjnym i leczeniu podtrzymującym ustekinumabem

Dr hab. Małgorzata Mossakowska - Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”				
Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębenie

<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input checked="" type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębienia
<input type="checkbox"/> Jakież problemy z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z samoopieką	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Tabela 9. Technologie opcjonalne

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiedzi i referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. Małgorzata Mossakowska- Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elite”					
Preparaty kwasu 5- aminosalicylowego, sterydoterapia miejscowa (budesonid MMX) i ogólna, immunosupresja (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, cyklosporyna. leczenie biologiczne (infliximab, adalimumab wedolizumab w leczeniu ratunkowym), leczenie chirurgiczne - i kolektomia"	Trudno ocenić, ale szacuję, że liczba ta nie będzie przekraczała parędziesiątorga dzieci (20-30)	leczenie będzie kontynuowane u tych dzieci, u których terapia indukcyjna była efektywna, czyli około 50-70%	Najtańszy nie znaczy najlepszy, szczególnie gdy dotyczy to organizmu w okresie wzrostu. Tanie jest podtrzymujące leczenie immunosupresyjne oraz systemowa kortykosterydo-terapia. Niestety ta ostatnia ma wiele działań niepożądanych i koszty jej stosowania są znacznie odłożone w czasie- leczenie pow kłań. Proktokolektomią powinna być u dzieci ostatecznością.	Najskuteczniejsza jest kolektomia, ale jej skutki dla rozwoju i psychiki dziecka powinny stawić tę metodę na końcu kolejki szczególnie u dzieci.	-

Proszę wskazać skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego, określonego na początku formularza:

- przedwczesny zgon
- niezdolność do samodzielnej egzystencji
- niezdolność do pracy
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba
- obniżenie jakości życia

Uzasadnienie: Nieskutecznie leczona choroba prowadzi do niepełnosprawności, braku aktywności zawodowej, niskiej jakości życia. Nie można pominąć faktu, że WZGJ zwiększa ryzyko rozwoju raka jelita grubego.

Proszę wskazać istotność wnioskowanej technologii medycznej:

- ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia
- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia

- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi*
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość*

Uzasadnienie: Skuteczne leczenie jest niezwykle istotne u dzieci, u których zabieg kolektomii przed zakończeniem okresu wzrastania i dojrzewania jest szczególnie niewskazany. Może on niekorzystnie wpłynąć na dalsze życie, a u dziewcząt obniżyć szansę na posiadanie własnego potomstwa.

6. Wyniki

6.1. Badania pierwotne

6.1.1. Analiza skuteczności

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.10.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. „Załączniki”. Strategie wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u pacjenta pediatrycznego	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Stelara (ustekinumab)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> dowolny 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia abstrakty konferencyjne listy do redakcji
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwie prace spełniających kryteria włączenia. Jednakże w wyniku braku dostępu do pełnych tekstów publikacji i niepełnych informacji zawartych w abstraktach nie było możliwości dokładnego opisanie odnalezionych badań w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego. Poniżej przedstawiono opis badań na podstawie abstraktów.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

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 krętniczko-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. Pierwszorzędowym 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.

6.2.2. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

1. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwie prace spełniających kryteria włączenia. Jednakże w wyniku braku dostępu do pełnych tekstów publikacji i niepełnych informacji zawartych w abstraktach nie było możliwości dokładnego opisanie odnalezionych badań w kontekście.

6.3. Analiza skuteczności

Brak danych.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Dayan 2019

Zaobserwowano dwie reakcje na wlew i brak poważnych zdarzeń niepożądanych i poważnych infekcji.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6709 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 825 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie produktu leczniczego STELARA w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych przez co najmniej 6 miesięcy lub 1 rok (odpowiednio u 4577 i 3253 pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym

zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) i przyjmujących lek przez co najmniej 4 lub 5 lat (odpowiednio 1482 i 838 pacjentów z łuszczycą).

Tabela poniżej przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 11. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii ustekinumaben wg ChPL Stelara

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyt często: porażenie nerwu twarzewego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyt często: przekrwienie jamy nosowej Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, neozynofilowe zapalenie płuc Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbyt często: łuszczycza krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczone zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat z łuszczycą plackowatą.

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w badaniu fazy 3 u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat przez 60 tygodni. Stwierdzone w tym badaniu działania niepożądane były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 21 października 2019 r. analitycy Agencji odnaleźli 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).

Tabela 12. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Stelara wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	(489)
Zaburzenia serca	(957)
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	(54)
Zaburzenia ucha i błędnika	(200)
Zaburzenia endokrynologiczne	(107)
Zaburzenia oka	(668)
Zaburzenia żołądka i jelit	(3983)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	(10743)

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	(466)
Zaburzenia układu immunologicznego	(603)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	(8644)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	(8028)
Kwestie związane z produktem	(2330)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	(644)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	(3606)
• Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	(2363)
Zaburzenia układu nerwowego	(3182)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	(189)
Problemy z produktem	(1232)
Zaburzenia psychiczne	(1138)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	(532)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	(317)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	(1699)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	(6699)
Funkcjonowanie społeczne	(203)
Procedury chirurgiczne i medyczne	(1353)
Zaburzenia naczyń	(782)

Źródło: baza VigiAccess <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 21.10.2019]

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

URPL

Na stronie URPL odnaleziono komunikat z 9 października 2014 dotyczący dowodów na związek przyczynowy między zastosowaniem ustekinumabu, a złuszczeniem zapaleniem skóry i złuszczenia skóry.

http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Stelara_komunikat.pdf [dostęp: 21.10.2019].

EMA

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 złuszczeniem 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.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf [dostęp: 21.10.2019].

FDA

Na stronie nie odnaleziono komunikatów dotyczących ustekinumabu.

8. 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.”

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. (poz. 65) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2019 r. produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) jest refundowany w ramach programu lekowego:

- B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”
- B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Stelara (ustekinuamb), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiolka (30ml) wg Obwieszczenia MZ wynosi 37 500,37 PLN Natomiast cena hurtowa brutto produktu leczniczego Stelara (ustekinuamb) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp-strz. wg Obwieszczenia MZ wynosi 12 980,90 PLN. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Stelara (ustekinuamb). W omawianym wskazaniu lek nie był przedmiotem oceny Agencji.

Wg komunikatu DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, za styczeń-marzec 2019 r., który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację ustekinumabu, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg 1 amp-strz. wyniósł 9 275,11 PLN. Nie odnaleziono komunikatów DGL dot. rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację leku Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1 fiolka (30ml).

Uzasadnienie braku wyboru komparatora przedstawiono rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Oszacowania kosztu ustekinumabu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ oraz Komunikatu DGL. Przyjęto dawkowanie leku na podstawie Zlecenia MZ.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii.

Tabela 13. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej

Parametr	Wartość [tys. PLN]		
	1 rok = 365 dni, Dawkowanie ustekinumabu na podstawie Zlecenia MZ		
Założenia			
Źródło	Zlecenie MZ [#]	Obwieszczenie MZ [^]	Komunikat DGL [@]
Koszt terapii indukującej	■	50,48	bd
Koszt terapii podtrzymującej	■	38,94	27,83
Koszt w skali roku	■	115,39	bd

bd – brak danych umożliwiających wykonanie oszacowań.

[#]Oszacowania Agencji na podstawie danych przedstawionych w Zleceniu MZ

[^]Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.

[@]Komunikat DGL z 28.06.2019 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, wg opinii prof. dr hab. n. med. Piotra Albrechta (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej) populacja docelowa mogłaby liczyć „maksimum w granicach kilkunastu do dwudziestu kilku chorych dzieci rocznie w Polsce” (dot. leczenia indukcyjnego i podtrzymującego). Przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie wynosić od 15 do 25 osób rocznie.

Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Wartość [mln PLN]		
	Zlecenie MZ [#]	Obwieszczenie MZ ^{&}	Komunikat DGL [@]
Liczebność populacji wynosi 15 pacjentów*			
Koszt terapii indukującej	■	0,76	bd
Koszt terapii podtrzymującej	■	0,58	0,42
Koszt w skali roku	■	1,73	bd
Liczebność populacji wynosi 25 pacjentów*			
Koszt terapii indukującej	■	1,26	bd
Koszt terapii podtrzymującej	■	0,97	0,70
Koszt w skali roku	■	2,88	bd

*Na podstawie zakresu wielkości populacji docelowej wskazanej przez eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Piotr Albrecht (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej)

■ Oszacowania Agencji na podstawie danych przedstawionych w Zleceniu MZ

[#]Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.

[@]Komunikat DGL z 28.06.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia ustekinumabem wyniesie:

- terapii indukującej na podstawie Zlecenia MZ;
- terapii podtrzymującej na podstawie Zlecenia MZ;
- rocznej terapii oszacowana na podst. Zlecenia MZ.

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

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w:

- analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” OT.4331.20.2019 – Zlecenie 93/2019 w BIP AOTMiT*;
*<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6045-93-2019-zlc> [dostęp: 22.10.2019 r.]
- raporcie dot. Entyvio (wedolizumab) we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.8) u pacjentów pediatrycznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, OT.422.5.2017 - Zlecenie 161/2017 w BIP AOTMiT**.
**<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5219-161-2017-zlc> [dostęp: 22.10.2019 r.]

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej z ostatnich 5 lat:

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: WZJG w populacji pediatrycznej)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American College of Gastroenterology (ACG);
- American Gastroenterological Association (AGA);
- Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE);
- British Society of Gastroenterology (BSG);
- Canadian Association of Gastroenterology (CAG);
- European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO);
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTGE);
- World Gastroenterology Organization (WGO).

Wyszukiwanie przeprowadzono 17-18.10.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii WZJG o ciężkim przebiegu w populacji pediatrycznej (ECCO-ESPGHAN 2018) oraz 5 rekomendacji dotyczących leczenia WZJG o ciężkim przebiegu w populacji dorosłych (lub nie sprecyzowano populacji) - ACG 2019, BSG 2019, Polska 2017, WGO 2015, AGA 2015.

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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej	
ECCO-ESPGHAN 2018 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> ECCO, ESPGHAN, przedstawiono konflikt interesów autorów	<p>Część 1. Wytyczne dotyczą leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) w ramach opieki ambulatoryjnej.</p> <p><u>Rekomendacje dot. terapii lekami biologicznymi*:</u></p> <p>1. Należy rozważyć podanie infliksymabu w przewlekłe aktywne lub steroidozależnym WZJG, niekontrolowanym przez 5-ASA i tiopuryny, zarówno w celu indukcji, jak i utrzymania remisji [EL2, dorośli EL1, 100%].</p> <p>2. Podanie adalimumabu [EL4, dorośli EL4] lub golimumabu [EL4, dorośli EL3] można rozważyć u tych, którzy początkowo odpowiadają, ale następnie tracą odpowiedź lub nie tolerują terapii infliksymabem, w oparciu o stężenie w surowicy i poziom przeciwciał [95%].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>3. Adalimumab i golimumab nie powinny być stosowane u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi podczas terapii infliksymabem [EL4, dorośli EL4, 93%].</p> <p>4. Wedolizumab należy rozważyć u pacjentów z przewlekłą aktywną lub steroidozależną chorobą, jako leczenie biologiczne drugiego rzutu po niepowodzeniu terapii anti-TNF [EL4, dorośli EL2 95%].</p> <p>W wytycznych wskazano, że jeżeli leczenie biologiczne nie powiedzie się (łącznie z intensyfikacją dawki), a inna diagnoza została wykluczona należy rozważyć kolektomię. Aferezę można podjąć u wybranych dzieci, jeśli to dostępna opcja.</p> <p>Część 2. Wytyczne dotyczą leczenia ciężkiego ostrego zapalenia jelita (ang. Acute Severe Colitis)</p> <p><u>Rekomendacje dot. terapii drugiej linii (po niepowodzeniu leczenia steroidami)*:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infliksymab jest zalecany jako terapia drugiego rzutu u dzieci wcześniej nieleczonych anti-TNF, u których doszło do niepowodzenia leczenia kortykosteroidami podawanymi dożylnie [EL3, dorośli EL1, 100%]. 2. Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i cyklosporyna) mogą być rozważane jako alternatywne leczenie drugiego rzutu [EL4, dorośli EL1, 100%]. 3. Wprowadzając terapię drugiego rzutu, zawsze należy omówić możliwość braku odpowiedzi i potrzebę kolektomii. [EL4, dorośli EL4 100%] <hr/> <p>*[EL - poziom dowodów, odsetek członków panelu eksperckiego zgadzających się ze stwierdzeniem]</p> <p>Poziomy dowodów określono na podstawie metodologii: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine table at https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf [dostęp: 21.10.2019 r.]</p>
Wytyczne dotyczące populacji dorosłych (lub nie sprecyzowano populacji)	
<p>ACG 2019 (USA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Zadeklarowano brak otrzymania jakiegokolwiek finansowania, przedstawiono konflikt interesów autorów</p>	<p><u>Indukcja remisji u pacjentów z WZJG - postać od umiarkowanej do ciężkiej*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG zalecane jest leczenie anti-TNF (adalimumab, golimumab, lub infliksymab) do indukcji remisji [silne zalecenie, wysoka jakość dowodów]. • U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, u których nie powiodła się terapia 5-ASA, u których do indukcji stosuje się terapię anti-TNF, sugeruje się, aby nie stosować 5-ASA w celu polepszenia skuteczności leczenia anti-TNF [zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów]. • Podczas gdy infliksymab jest stosowany jako terapia indukcyjna dla pacjentów z średnio lub bardzo aktywnym WZJG, zalecane jest połączenie z tiopuryną [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów dla azatiopryny]. • U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG wedolizumab jest zalecany do indukcji remisji [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, uprzednio nieskutecznie leczonych terapią anti-TNF, zalecany jest wedolizumab w celu indukcji remisji [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • U pacjentów z umiarkowanym lub ciężko aktywnym WZJG tofacytyn b 10 mg doustnie przez 8 tygodni w celu wywołania remisji jest zalecany [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • U pacjentów z umiarkowanym lub ciężko aktywnym WZJG, uprzednio nieskutecznie leczonych terapią anti-TNF, zalecany jest tofacytynib w celu indukcji remisji [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, którzy odpowiadali na terapię anti-TNF, a teraz tracą odpowiedź, pomiar poziomy leku w surowicy i przeciwciała jest sugerowany w celu oceny przyczyny utraty odpowiedzi [zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów]. <p><u>Utrzymanie remisji u pacjentów z umiarkowanym do bardzo aktywnego WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z uprzednio umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, którzy osiągnęli remisję, ale wcześniej nie reagowali na terapię 5-ASA i obecnie stosują terapię anti-TNF, nie zalecane jest stosowanie jednocześnie 5-ASA w celu poprawy skuteczności utrzymania remisji [zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów]. • Zalecane jest, aby nie stosować ogólnoustrojowych kortykosteroidów do podtrzymania remisji u pacjentów z WZJG [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • U pacjentów z uprzednio umiarkowanym lub ciężkim czynnym WZJG, którzy osiągnęli remisję poprzez stosowanie kortykosteroidów, sugeruje się zastosowanie tiopuryn w terapii podtrzymującej w porównaniu z brakiem leczenia lub leczeniem kortykosteroidami [zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów]. • U pacjentów, u których występowała umiarkowana lub ciężka postać WZJG, a obecnie są w remisji, zalecane jest odstąpienie od stosowania metotreksatu w celu utrzymania remisji [zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów]. • Zalecane jest kontynuowanie leczenia anti-TNF za pomocą adalimumabu, golimumabu lub infliksymabu w celu utrzymania remisji po indukcji anti-TNF [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • Zalecane jest kontynuowanie leczenia wedolizumabem w celu utrzymania remisji po indukcji wedolizumabem [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • Zalecane jest kontynuowanie leczenia tofacytynibem w celu utrzymania remisji u pacjentów, u których wcześniej występowała umiarkowana lub ciężka aktywność po indukcji tofacytynibem [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. <p><u>Pacjenci hospitalizowani z ostrą ciężką postacią WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ostrą ciężką postacią WZJG zalecany jest metylprednizolon 60 mg / dzień lub 100 mg hydrokortyzon 3 lub 4 razy dziennie w celu wywołania remisji [silne zalecenie, niska jakość dowodów]. • W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na dożylnie kortykosteroidy przez 3-5 dni, zalecane jest leczenie terapią ratunkową infliksymabem lub cyklosporyną [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]. • U pacjentów, u których uzyskano remisję infliksymabem zalecane jest utrzymanie remisji za pomocą infliksymabu [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, którzy osiągają remisję cyklosporyną, sugerowane jest utrzymanie remisji tiopurynami [zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów]. • U pacjentów, którzy osiągają remisję cyklosporyną sugerowane jest utrzymanie remisji wedolizumabem [zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów]. <p>*Poziomy dowodów określono na podstawie metodologii GRADE Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182:E839–E842</p>
<p>BSG 2019 (Wielka Brytania) <u>Źródło finansowania:</u> przedstawiono konflikt interesów autorów</p>	<p>Wytyczne stanowią konsensus nt. leczenia nieswoistego zapalenia jelit u dorosłych i dzieci powyżej 16 r.ż.*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się, aby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego podczas leczenia podtrzymującego dużą dawką mesalazyny, którzy wymagali dwóch lub więcej cykli kortykosteroidów w ubiegłym roku lub którzy stali się steroidozależni lub steroidooporni, wprowadzić eskalację leczenia tiopuryną [GRADE: zdecydowane zalecenie, umiarkowane- dowody jakościowe], terapią anti-TNF [GRADE: zdecydowane zalecenie, dowody wysokiej jakości], wedolizumabem [GRADE: zdecydowane zalecenie, dowody wysokiej jakości] lub tofacytynibem [GRADE: zdecydowane zalecenie, dowody wysokiej jakości]. • Zaleca się stosowanie wedolizumabu do wywołania indukcji i podtrzymania remisji w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, u których leczenie anti-TNF zakończyło się niepowodzeniem [GRADE: zdecydowane zalecenie, dowody wysokiej jakości, konsensus: 97,7%]. • Zaleca się stosowanie tofacytynibu do wywołania indukcji i podtrzymania remisji w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, u których leczenie anti-TNF zakończyło się niepowodzeniem [GRADE: zdecydowane zalecenie, dowody wysokiej jakości, konsensus: 91,1%]. <p>Ustekinumab W chwili pisania tekstu rekomendacji ustekinumab nie miał licencji ani zgody NICE na jego stosowanie w leczeniu WZJG. Należy zauważyć, że (w przeciwieństwie do badań UNIFI w chorobie Leśniowskiego-Crohna i badań wedolizumabu w GEMINI w UC) projekt badania UNIFI** pozwalało na włączenie pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma klasami leków biologicznych (inhibitorów TNF i wedolizumabu), wyniki badania należy w przyszłości odpowiednio zinterpretować.</p> <p>*Poziomy dowodów określono na podstawie metodologii GRADE Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182:E839–E842 **Badanie dotyczące zastosowania ustekinumabu jako terapii indukcyjnej i podtrzymującej w umiarkowanym do silnie aktywnego WZJG u dorosłych, którzy nie zareagowali na leczenie lub nie tolerowali kortykosteroidów, immunomodulatorów, terapii anti-TNF (jednego lub więcej) lub wedolizumabu.</p>
<p>Polska 2017 Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego 2017 (odszukane na stronie PTGE) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego</p> <p>Podczas opracowania tekstu oparto się przede wszystkim na rekomendacjach European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz artykułach przeglądowych. Za najistotniejsze z punktu widzenia codziennej praktyki przyjęto wytyczne dotyczące leczenia łagodnych i ewentualnie średnio ciężkich postaci NZJ, leczenia podtrzymującego remisję oraz postępowania w takich sytuacjach, jak ciąża, szczepienia lub stosowanie leków z innych wskazań.</p> <p><u>Leczenie biologiczne:</u></p> <p>Obecnie w Polsce w leczeniu WZJG zastosowanie znalazły głównie inhibitory czynnika martwicy nowotworów α (tumour necrosis factor α – TNF-α), tj. infliksymab i adalimumab, wykazujące skuteczność zarówno w indukcji remisji, jak i jej podtrzymaniu. Są to przeciwciała przeciwko TNF-α. Jednym ze wskazań do stosowania inhibitorów TNF-α jest aktywne WZJG nieodpowiadające na leczenie GKS i/lub lekami immunomodulującymi. W Polsce możliwe jest leczenie w ramach programu terapeutycznego obejmującego trzy dawki indukcyjne infliksymabu 5 mg/kg m.c. podawane według schematu: 0, po 2 i po 6 tygodniach, a następnie co 2 miesiące przez rok. Taka terapia powinna być jednak prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach gastroenterologicznych. Do leczenia WZJG zarejestrowany jest również wedolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw integralności $\alpha 4\beta 7$, aczkolwiek leczenie to nie jest w Polsce refundowane.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym remisję stosuje się doustne preparaty 5-ASA w dawce co najmniej 2 g/dobę. W przypadku nieskuteczności leczenia podtrzymującego preparatami 5-ASA oraz u chorych, u których wystąpiło zjawisko steroidozależności lub steroidooporności, lekami z wyboru są analogi tiopuryn (azatiopryna 2,0–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna 1,0–1,5 mg/kg m.c./dobę). U chorych, u których nie uzyskano remisji bez GKS pomimo stosowania tiopuryn, lub w przypadkach nietolerancji tiopuryn oraz steroidooporności, stosuje się inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna) lub inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab).</p>
<p>WGO 2015 (Świat) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>W regionach o szerokim dostępie do zasobów u pacjentów z ciężkim WZJG może być rozważona cyklosporyna. Infliksymab i adalimumab mogą być rozważone w leczeniu ciężkiego WZJG umiarkowanie ciężkiego steroidozależnego lub steroidoopornego WZJG. Infliksymab lub wedolizumab podawane dożylnie, lub adalimumab lub golimumab podawane podskórnie stanowią opcje dla pacjentów przyjmowanych w trybie ambulatoryjnym z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku niepowodzenia leczenia azatiopryną, należy rozważyć anti-TNFα lub wedolizumab.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Postać WZJG	Dystalna postać WZJG	Rozległe WZJG
	Umiarkowane	5-ASA doodbytniczo bądź doustnie steroidy doodbytniczo	Steroidy doustne, 5-ASA stosowane miejscowo bądź doustnie, azatiopryna (AZA) lub 6-merkaptopuryna (6-MP) anty-TNF
	Ciężkie	5-ASA doodbytniczo bądź doustnie glikokortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie kortykosteroidy doodbytniczo	kortykosteroidy podawane dożylnie cyklosporyna infl ksymbab
	Steroidooporność/ Steroidozależność	AZA lub 6-MP lub preferowane anty-TNF lub połączenie AZA+6-MP+anty-TNF	AZA lub 6-MP lub anty-TNF lub preferowane połączenie AZA/6-MP + anty-TNF Wedolizumab

<p>AGA 2015 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>W wytycznych przedstawiono zalecenia, odnoszą się do chorych WZJG o wysokim ryzyku <u>Leczeniu indukujące i podtrzymujące pacjentów wysokiego ryzyka, którzy będą przyjmowani ambulatoryjnie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krótkie cykle steroidów z rozpoczęciem leczenia tiopuryną w ramach terapii indukującej, a w przypadku remisji należy rozważyć następujące opcje: tiopuryna i zmniejszane dawki steroidów przez 60 dni, terapia anty-TNFα z lub bez tiopuryny lub wedolizumab z lub bez tiopuryny lub metotreksatu. • Zastosowanie terapii anty-TNFα z lub bez tiopuryny – w przypadku remisji w ramach terapii indukującej i podtrzymującej. • Wedolizumab z lub bez leku immunomodulującego - w przypadku remisji kontynuacja wedolizumabu z lub bez leku immunomodulującego. <p><u>Terapia dla pacjentów wysokiego ryzyka przyjmowanych ambulatoryjnie, u których nie osiągnięto remisji</u> Postępowanie uzależnione jest od rodzaju otrzymywanego leczenia indukującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku odpowiedzi na prednizon: terapia anty-TNFα z lub bez tiopuryn, lub wedolizumab z lub bez leków immunomodulujących. • W przypadku niepowodzenia utrzymania remisji wywołanej steroidami w wyniku zastosowania terapii tiopuryną: przy poziomie 6TGN < 230 pmol / 8 × 10⁸ krwinek czerwonych należy zwiększyć dawkę tiopuryny i sprawdzić ponownie poziom metabolitów, natomiast przy poziomie 6TGN > 230 pmol / 8 × 10⁸ krwinek czerwonych należy przejść na leczenie anty-TNFα lub wedolizumab. • W przypadku utraty odpowiedzi na terapię anty-TNFα: przy subterapeutycznym poziomie, przeciwciała brak lub niski poziom należy zwiększyć dawkę i lub zmniejszyć odstępy między podaniami leku oraz rozważyć dodanie leków immunomodulujących; przy subterapeutycznym poziomie, przeciwciała wysoki poziom należy przejść na inny lek z grupy anty-TNFα; przy poziomie terapeutycznym należy przejść na wedolizumab z lub bez leków immunomodulujących. • W przypadku utraty odpowiedzi na wedolizumab: należy zwiększać dawkę do maksymalnie 300 mg co 4 tygodnie, a przy braku odpowiedzi przejść na terapię anty-TNFα z lub bez tiopuryny. <p><u>Leczenie indukcyjne i podtrzymujące pacjentów wysokiego ryzyka, którzy są hospitalizowani</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się steroidy podawane dożylnie, infliksymbab lub cyklosporynę podawaną dożylnie. • W leczeniu podtrzymującym remisję indukowaną steroidami podawanymi dożylnie zaleca się stosowanie tiopuryny, anty-TNFα z lub bez tiopuryny lub wedolizumabu z lub bez leku immunomodulującego. • Jeśli doszło do niepowodzenia leczenia dożylnymi steroidami należy rozważyć podanie infliksymbabu, cyklosporyny lub kolektomię. • W terapii podtrzymującej remisji indukowanej infliksymbabem zalecana jest kontynuacja leczenia infl ksymbabem z lub bez tiopuryny, a w przypadku niepowodzenia leczenia infliksymbabem - kolektomia. • W leczeniu podtrzymującym remisji indukowanej cyklosporyną zaleca się rozpoczęcie terapii tiopuryną, anty-TNFα z lub bez tiopuryny lub wedolizumabem z lub bez leku immunomodulującego. Niepowodzenie leczenia cyklosporyną jest wskazaniem do kolektomii.
--	---

ACG - American College of Gastroenterology; **AGA** - American Gastroenterology Association; **BSG** - British Society of Gastroenterology; **ECCO** - European Crohn's and Colitis Organization; **ESPGHAN** - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **PTGE** - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; **WGO** - World Gastroenterology Organisation.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

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

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n med. Piotra Albrechta (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej) „Posiadanie jeszcze jednej możliwości terapii, nawet ratunkowej, stwarza szansę dla dzieci i młodzieży uniknięcia okaleczającej proktokolektomii, ukończenia szkoły, zdobycia zawodu, założenia życia rodzinnego i większą szansę na posiadanie dzieci”.

Biorąc pod uwagę treść odnalezionych wytycznych, zastosowane uprzednio przez pacjenta leczenie oraz opinię eksperta klinicznego nie wyznaczono komparatora dla preparatu Stelara.

12. Opinie ekspertów

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

Tabela 16. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Dr hab. Małgorzata Mossakowska - Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	Sterydoterapia ogólna i miejscowa, mesalazyna doustnie i doodbytniczo, tiopuryny, cyklosporyna, takrolimus, antybiotykoterapia, prebiotyki, przeciwciała anty TNF-alfa, ratunkowo vedolizumab, eksperymentalnie transplantacja m. krobitoty jelitowej, resekcja jelita grubego z wytworzeniem woreczka kałowego.	Preparaty kwasu 5- aminosalicylowego, sterydoterapia miejscowa (budesonid MMX) i ogólna, immunosupresja (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, cyklospory. leczenie biologiczne (infliximab, adalimumab vedolizumab w leczeniu ratunkowym), leczenie chirurgiczne - i kolektomia"
Technologia najtańsza	Sterydoterapia z mesalazyną, „terapia chirurgiczna — proktokolektomia”.	Najtańszy nie znaczy najlepszy, szczególnie gdy dotyczy to organizmu w okresie wzrostu. Tanie jest podtrzymujące leczenie immunosupresyjne oraz systemowa kortykosteroidoterapia. Niestety ta ostatnia ma wiele działań niepożądanych i koszty jej stosowania są znacznie odłożone w czasie - leczenie powikłań. Proktokolektomią powinna być u dzieci ostatecznością
Technologia najskuteczniejsza	Sterydoterapia, mesalazyna, cyklosporyna, tiopuryny, inhibitory TNF-alfa i w ekstremalnych przypadkach u dzieci całkowita proktokolektomia z wytworzeniem woreczka kałowego. Najskuteczniejszą w większości przypadków ostrego rzutu metodą terapeutyczną jest sterydoterapia parenteralna z mesalazyną. Dla przedłużenia efektów terapii i możliwości odstawienia sterydoterapii metoda jest przewlekłe zastosowanie tiopuryn. W ciężkim rzucie stosuje się cyklosporynę i ew. inhibitory TNF-alfa, vedolizumab, które mogą być dalej stosowane jako terapia podtrzymująca. Proktokolektomia z wytworzeniem woreczka kałowego jest terapią radykalną jednak z wszystkimi jej wadami (zwłaszcza u dzieci i nastolatków)	Najskuteczniejsza jest kolektomia, ale jej skutki dla rozwoju i psychiki dziecka powinny stawiać tę metodę na końcu kolejki szczególnie u dzieci.
Technologia rekomendowana	W Polsce korzystamy z wytycznych europejskich — ESPGHAN, ECCO itp. Referencje zamieszczono wyżej.	Leczenie w Polsce powinno być zgodne z wytycznymi europejskich towarzystw naukowych ESPGHAN i ECCO.
Skuteczność praktyczna	a) leczenie indukcyjne Choć w tej jednostce chorobowej w pewnym sensie istnieje możliwość okaleczającego wyleczenia, to bez proktokolektomii u wielu chorych współczesne leczenie, w tym rekomendowana technologia ratunkowa (ustekinumab) są w stanie zapewnić akceptowalną jakość życia, pracę, a także aktywność fizyczną pozwalającą niektórym zdobywać góry i to nie w przerośni, ale nawet Himalaje. Ryzyko raka jelita grubego w przy skutecznej terapii przeciwzapalnej stosunkowo niewiele odbiega od ryzyka populacyjnego. b) leczenie podtrzymujące Podobnie jak wyżej.	a) leczenie indukcyjne Praktyczną skuteczność ustekinumabu w ww. wskazaniu u dzieci trudno ocenić, gdyż dotychczas jest niewiele doniesień naukowych z badań u dzieci, a większość z nich ukazała się w formie streszczeń zjazdowych. Leczenie to wydaje się być skuteczne (Dayan J. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center) i bezpieczne. Obserwacje te nie pochodzą jednak z randomizowanych badań klinicznych. b) leczenie podtrzymujące skuteczne leczenie indukcyjne powinno być kontynuowane w celu osiągnięcia pełnej remisji i jej podtrzymania.

Ekspert	Prof. dr hab. n med. Piotr Albrecht – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Dr hab. Małgorzata Mossakowska - Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
Rokowania pacjentów	Rokowanie co do całkowitego wyleczenia jest złe, gdyż choroby wyleczyć się nie da, jednak dostępne współcześnie terapie są w stanie zapewnić dzieciom i młodzieży prawidłowy rozwój a dorosłym produktywne życie. Złe i nieefektywne leczenie skutkuje jednak inwalidztwem fizycznym i niekiedy psychicznym i staje się znacznym obciążeniem dla społeczeństwa i opiekunów.	WZJG jest chorobą, której nie potrafimy wyleczyć, jeśli pominąć okaleczającą kolektomię. Stosując znane obecnie terapie u większości pacjentów udaje się osiągnąć i utrzymać remisję choroby. Niestety nie ma leku, który byłby skuteczny u wszystkich pacjentów, Dlatego poszerzenie możliwości terapeutycznych o lek o innym mechanizmie działania zwiększa szansę młodych pacjentów na normalne życie.
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	Konsekwencjami najbardziej dotkliwymi jest oddawanie niekiedy od kilku do kilkunastu stolców na dobę, często z krwią, a w związku z tym przywiązanie do miejsca gdzie występują toalety, biegunka bywa bolesna znacznie obniżając jakość życia a niekiedy i chęć życia, młodzieży stwarza olbrzymie problemy w znalezieniu partnera i założeniu rodziny i w posiadaniu potomstwa. Z upływem lat trwania choroby, a zwłaszcza przy braku remisji śluzówkowej wzrasta ryzyko raka jelita grubego.	Najbardziej dotkliwym, uniemożliwiającym normalne życie objawem jest uporczywa, często krwawa biegunka nawet przekraczająca 20 stolców na dobę, Towarzyszy jej ból, zmęczenie oraz nierzadko objawy ze strony innych narządów. Powoduje to brak możliwości normalnej nauki, nawiązania relacji, często depresja oraz obawa o dalsze życie zarówno osobiste jak i zawodowe.
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	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.	Brak danych pozwalających obiektywnie ocenić korzyści do ryzyka. Można natomiast opierać się na badaniach u dorosłych oraz w innych jednostkach chorobowych (łuszczyca), które wskazują na bezpieczeństwo stosowania leku. Dlatego wydaje się, że w przypadku terapii ratunkowej ustekinumab powinien być stosowany.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Bronsky 2019	Bronsky J. Diagnostic and therapeutic approach in paediatric inflammatory bowel diseases: Results from a clinical practice survey. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> 2019;68(5):676-83
Sands 2019	Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Sep 26; 381(13):1201-1214.
Tripathy 2018	Dayan JR, Dolinger M, Benkov K et al. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2019 July;69(1):61-7.
Wytyczne kliniczne	
ACG 2019	Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2019 Mar;114(3):384-413.
AGA 2015	Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative Colitis Care Pathway. <i>Gastroenterology.</i> 2015 Jul;149(1):238-45. https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)00730-1/pdf [dostęp: 22.10.2019 r.]
BSG 2019	Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. <i>Gut.</i> 2019 Sep 27. pii: gutjnl-2019-318484. https://gut.bmj.com/content/gutjnl/early/2019/09/27/gutjnl-2019-318484.full.pdf [dostęp: 21.10.2019 r.]
ECCO ESPGHAN 2018	Część 1. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos K, Croft N, Navas-López V, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2018 May 30. http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Updates/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part_1.pdf [dostęp: 21.10.2019 r.] Część 2. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis; An Evidence-based Consensus Guideline from ECCO and ESPGHAN. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2018 May 30. http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Updates/Management_of_Paediatric_Ulcerative_Colitis_Part_2.pdf [dostęp: 21.10.2019 r.]
Polska 2017	Gonciarz, M., Szkudłapski, D., Mularczyk, A., Radwan, P., Kłopocka, M., & Bartnik, W. et al. (2017). Wytyczne postępowania z chorymi na nieswoiste choroby zapalne jelit w praktyce lekarza rodzinnego. <i>Lekarz POZ</i> , 3(1), 1-11.
WGO 2015	Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A; Review Team: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2016 Nov/Dec;50(10): 803-818. https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015-update.pdf [dostęp: 22.10.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu leczniczego Stelara. Ostatnia aktualizacja: 03.10.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.10.2019 r.]
Fumery 2018	Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2018;16(3):343–356. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.016
Jakubowski 2014	Jakubowski A, Zagórowicz E, Kraszewska E, Bartnik W. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in Poland. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> 2014; 124(4): 180-190.
Kobayashi 2016	Kobayashi T., Suzuki Y., Motoya S. i in., First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis, <i>J. Gastroenterol.</i> , 2016 Mar;51(3):241-51
Komunikat DGL styczeń-marzec 2019	Komunikat DGL z 26.08.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html [dostęp: 22.10.2019 r.]
Molodecky 2012	Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. <i>Gastroenterology.</i> 2012; 142: 46-54.

-
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2019 r.;
- Silverberg 2005** Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2005;19(Suppl A):5A-36A
- Szczekliak 2018** Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2018
- Ungaro 2019** Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. Am J Gastroenterol. 2019 Jun;114(6):874-883.
- Zawadzka 2006** P. Zawadzka; NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT – WCZORAJ I DZIS Nowiny Lekarskie 2006, 75, 5, 480–485

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.10.2019)

Search	Query	Items found
#40	Search (((((((Ulcerative Colitis[Title/Abstract] OR Colitis Gravis[Title/Abstract] OR Inflammatory Bowel Disease[Title/Abstract] OR Ulcerative Colitis Typ[Title/Abstract]))) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh])) AND (((((((("Infant"[Mesh] OR Infant*[Title/Abstract]) OR "Infant, Newborn"[Mesh]) OR Newborn*[Title/Abstract]) OR ((Child*[Title/Abstract] OR "Child"[Mesh]) OR ((Preschool Child*[Title/Abstract] OR "Child, Preschool"[Mesh])) OR (((Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract] OR Youth[Title/Abstract])) OR "Adolescent"[Mesh])) AND (((((Stelara[Title/Abstract] OR ustekinumab[Title/Abstract] OR CNTO 1275[Title/Abstract] OR CNTO-1275[Title/Abstract])) OR "Ustekinumab"[Mesh]))))	18
#39	Search (((((Stelara[Title/Abstract] OR ustekinumab[Title/Abstract] OR CNTO 1275[Title/Abstract] OR CNTO-1275[Title/Abstract])) OR "Ustekinumab"[Mesh]))	1720
#38	Search (((((((("Infant"[Mesh] OR Infant*[Title/Abstract]) OR "Infant, Newborn"[Mesh]) OR Newborn*[Title/Abstract]) OR ((Child*[Title/Abstract] OR "Child"[Mesh]) OR ((Preschool Child*[Title/Abstract] OR "Child, Preschool"[Mesh])) OR (((Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract] OR Youth[Title/Abstract])) OR "Adolescent"[Mesh]))	3939982
#37	Search (((Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract] OR Youth[Title/Abstract])) OR "Adolescent"[Mesh])	2055091
#36	Search (Adolescent*[Title/Abstract] OR Adolescence[Title/Abstract] OR Teen*[Title/Abstract] OR Teenager*[Title/Abstract] OR Youth[Title/Abstract])	336296
#35	Search "Adolescent"[Mesh]	1963728
#34	Search (Preschool Child*[Title/Abstract] OR "Child, Preschool"[Mesh])	894253
#33	Search Preschool Child*[Title/Abstract]	12734
#32	Search "Child, Preschool"[Mesh]	892016
#30	Search (Child*[Title/Abstract] OR "Child"[Mesh])	2316512
#29	Search Child*[Title/Abstract]	1370610
#28	Search "Child"[Mesh]	1855030
#26	Search (((("Infant"[Mesh] OR Infant*[Title/Abstract]) OR "Infant, Newborn"[Mesh]) OR Newborn*[Title/Abstract])	1274673
#25	Search Newborn*[Title/Abstract]	170829
#24	Search "Infant, Newborn"[Mesh]	591674
#21	Search Infant*[Title/Abstract]	432927
#20	Search "Infant"[Mesh]	1110181
#3	Search (((((((Ulcerative Colitis[Title/Abstract] OR Colitis Gravis[Title/Abstract] OR Inflammatory Bowel Disease[Title/Abstract] OR Ulcerative Colitis Typ[Title/Abstract]))) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh])	70902
#2	Search ((Ulcerative Colitis[Title/Abstract] OR Colitis Gravis[Title/Abstract] OR Inflammatory Bowel Disease[Title/Abstract] OR Ulcerative Colitis Typ[Title/Abstract]))	64334
#1	Search "Colitis, Ulcerative"[Mesh]	33482

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.10.2019)

	Searches	Results
1	exp ulcerative colitis/	63542
2	(Ulcerative Colitis or Colitis Gravis or Inflammatory Bowel Disease or Ulcerative Colitis Typ).ab,kw,ti.	97884
3	1 or 2	107730
4	exp infant/	788483
5	"Infant*".ab,kw,ti.	384952

6	exp newborn/	407950
7	"Newborn*".ab,kw,ti.	154782
8	4 or 5 or 6 or 7	952389
9	exp child/	2121112
10	"Child*".ab,kw,ti.	1483358
11	9 or 10	2541427
12	exp preschool child/	423466
13	"Preschool Child*".ab,kw,ti.	13804
14	12 or 13	426411
15	exp adolescent/	1314939
16	(Adolescent* or Adolescence or Teen* or Teenager* or Youth).ab,kw,ti.	394604
17	15 or 16	1426752
18	8 or 11 or 14 or 17	3283230
19	exp ustekinumab/	6225
20	(Stelara or ustekinumab or CNTO 1275 or CNTO-1275).ab,kw,ti.	3758
21	19 or 20	6378
22	3 and 18 and 21	71

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.10.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1408
#2	(Ulcerative Colitis or Colitis Gravis or Inflammatory Bowel Disease or Ulcerative Colitis Typ):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6772
#3	#1 or #2	6772
#4	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15557
#5	(Infant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57621
#6	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15308
#7	(Newborn*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25946
#8	#4 or #5 or #6 or #7	62845
#9	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1203
#10	(Child*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	145735
#11	#9 or #10	145735
#12	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	424
#13	(Preschool Child*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36998
#14	#12 or #13	36998
#15	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	101085
#16	(Adolescent* or Adolescence or Teen* or Teenager* or Youth):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133764
#17	#15 or #16	133764
#18	#8 or #11 or #14 or #17	262845
#19	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	129
#20	(Stelara or ustekinumab or CNTO 1275 or CNTO-1275):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	694
#21	#19 or #20	694
#22	#3 and #18 and #21	3

14.2. Diagram selekcji badań

