



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Stelara (ustekinumab)
w ramach programu lekowego:
Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem
jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.39.2020

Data ukończenia: 3 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag International NV)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorców o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	49
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie przyjętej przez Wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	56
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	58
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Kluczowe informacje i wnioski	64
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	68
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	69
14.	Źródła.....	70
15.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.09.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.451.2020.9.PB
PLR.4500.452.2020.9.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Stelara, Ustekinumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1, fiol. 30 ml, kod EAN: 05909991307066
 - Stelara, Ustekinumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909997077512
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ████████ zł (Stelara, 90 mg, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909997077512)
 - ████████ zł (Stelara, 130 mg, fiol. 30 ml, kod EAN: 05909991307066)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
Iłżecka 24, 02-135 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 25.09.2020 r. (znak PLR.4500.451.2020.9.PB, PLR.4500.452.2020.9.PB, data wpływu do AOTMiT 25.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Stelara, ustekinumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1, fiol. 30 ml, kod EAN 05909991307066
- Stelara, ustekinumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN 05909997077512

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.10.2020 r., znak OT.4331.39.2020.KD.12. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Zaktualizowane analizy zostały przekazane Agencji w dniu 17.11.2020 r. pismem znak PLR.4500.452.2020.12.BW z dnia 17.11.2020 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Stelara (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 17.11.2020 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Stelara (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 17.11.2020 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Stelara (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 17.11.2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Stelara (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 17.11.2020 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Stelara (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 17.11.2020 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Stelara, Ustekinumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1, fiol. 30 ml, kod EAN: 05909991307066 Stelara, Ustekinumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909997077512														
Kod ATC	L04AC05 L - leki przeciwnowotworowe, L04A – immunosupresanty z wyłączeniem kortykosteroidów, L04AC - inhibitory interleukin, L04AC05 - ustekinumab														
Substancja czynna	ustekinumab														
Wnioskowane wskazanie	leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)														
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym STELARA rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożyłnej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji dożyłnej należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego <u>STELARA 130 mg</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta w czasie podania</th> <th>Zalecana dawka (około 6 mg/kg)</th> <th>Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 55 kg</td> <td>260 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>> 55 kg ≤ 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>Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego <u>STELARA 90 mg</u> należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożyłnej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni</p> <p>Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną.</p> <p>Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni</p> <p>Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów nie wykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożyłnej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni</p>			Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka (około 6 mg/kg)	Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg	≤ 55 kg	260 mg	2	> 55 kg ≤ 85 kg	390 mg	3	> 85 kg	520 mg	4
Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka (około 6 mg/kg)	Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg													
≤ 55 kg	260 mg	2													
> 55 kg ≤ 85 kg	390 mg	3													
> 85 kg	520 mg	4													
Droga podania	130 mg fio ka - wyłącznie do stosowania dożyłnego 90 mg ampulko-strzykawka - wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.														
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego.														

	<p>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.</p> <p>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 łuszczyca, 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

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2013</p> <p>EMA, pozwolenie nr.: EU/1/08/494/005</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>[nie dotyczy postaci 130 mg] Łuszczyca plackowata</p> <ul style="list-style-type: none"> - Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, bez odpowiedzi na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A) <p>[nie dotyczy postaci 130 mg] Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży</p> <ul style="list-style-type: none"> - Produkt leczniczy STELARA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii <p>[nie dotyczy postaci 130 mg] Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 nie biologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca <p>Choroba Crohna</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie dotyczy

Źródło: ChPL Stelara

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Stelara był przedmiotem oceny w następujących wskazaniach:

- leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej (zlecenie 044/2012)
- leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) (zlecenie 100/2015)
- leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50) (zlecenia: 158/2018; 109/2019)
- leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50.8) u pacjentów pediatrycznych (zlecenia: 20/2019; 41/2019)
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjentów pediatrycznych (zlecenie 236/2019)

Za najbardziej zbliżone do obecnego wniosku (leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych) uznano opinię i rekomendację dotyczącą zlecenia 236/2019, w którym wnioskowano o Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych dla pacjenta pediatrycznego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10: K51.9), u którego stosowano dotychczas: sterydy + mesalazyna + Kabiven pheripheral, Imuran, metronidazol, wankomycyna, cyklosporyna, infliksymab (3 dawki), adalimumab (2 dawki) - bez efektu oraz wedolizumab (11 dawek z utratą odpowiedzi). Biorąc pod uwagę zapisy zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego można stwierdzić, że wnioskowane wskazanie było wskazaniem off-label, gdyż dotyczyło populacji pediatrycznej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 350/2019 z dnia 28 października 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stelara (ustekinumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 130 mg - leczenie indukujące, • Stelara (ustekinumab), roztwór do wstrzykiwań podskórnych 90 mg, 45 mg - leczenie podtrzymujące, <p>w wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjenta pediatrycznego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) - wykorzystywane przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby, GI kokortykosteroidy - w umiarkowanym WZJG, leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie GI kokortykosteroidami, a także w celu zmniejszenia ich dawek oraz gdy występują ciężkie działania niepożądane. W ciężkich postaciach stosuje się także: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciała monoklonalne – infliksymab czy adalimumab. Gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu konieczne jest leczenie chirurgiczne - resekcja części lub całego jelita grubego.</p> <p>Odnaleziono dwie prace spełniające kryteria włączenia w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego. jednak brak dostępu do pełnych tekstów publikacji, uniemożliwił dokładne opisanie odnalezionych badań</p> <p>Publikacja Bronsky 2019 opisywała podsumowanie wyników ankiety dotyczącej praktyki klinicznej leczenia dzieci cierpiących na IBD (choroby zapalne jelit); korzystano z kwestionariusza internetowego. Zebrano odpowiedzi na 63 pytania ze 106 pediatrycznych ośrodków leczenia IBD. Sześćdziesiąt procent ośrodków ma doświadczenie z wedolizumabem i/lub ustekinumabem, a 40% używa produktów biopodobnych.</p> <p>Celem badania Dayan 2019 było opisanie rzeczywistych doświadczeń związanych z zastosowaniem terapii ustekinumabem w ośrodku leczenia chorób zapalnych jelit (IBD). Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja bez sterydów po 52 tygodniach stosowania. 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 wcześniej 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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>W opinii eksperta klinicznego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej - określenie relacji korzyści do ryzyka stosowania u dzieci w oparciu o dostępne dane jest bardzo trudne. Posiadanie jednak leku o zupełnie innym mechanizmie działania, niż wszystkie stosowane dotychczas, pozwala przypuszczać, że korzyści przeważają nad ryzykiem, i lek ustekinumab jako ratunkowy powinien być dostępny.</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. Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjenta pediatrycznego, jest więc wskazaniem off-label. Pacjent, którego dotyczy wniosek otrzymywał dotychczas następujące leczenie: steroidy + mesalazyna + Kabiven pheripheral, Imuran, metronidazol, wankomycyna, cyklosporyna, infl ksymba (3 dawki), adalimumab (2 dawki) - bez efektu, wedolizumab (11 dawek z utratą odpowiedzi).</p> <p>Wytyczne kliniczne dot. leczenia WZJG w populacji pacjentów pediatrycznych nie wskazują technologii lekowych, stosowanych po niepowodzeniu terapii wedolizumabem. 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.</p> <p>W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej posiadanie jeszcze jednej możliwości terapii, stwarza szansę dla dzieci i młodzieży uniknięcia okaleczającej proktokolektomii, ukończenia szkoły, zdobycia zawodu, ułożenia życia rodzinnego i większą szansę na posiadanie dzieci.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 93/2019 z dnia 30 października 2019 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Stelara (ustekinumab), we wskazaniu: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10: K51.9) u pacjentów pediatrycznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Omawiane wskazanie dotyczy pacjentów pediatrycznych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, w tym terapii wedolizumabem. Jedyną opcją terapeutyczną w takim przypadku jest inwazyjne leczenie chirurgiczne (proktokolektomia). Brak jest alternatywnej terapii lekowej.</p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa abstrakty badań obserwacyjnych, które opisują doświadczenia zagranicznych ośrodków w leczeniu dzieci z chorobami zapalnymi jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD) . Z doniesień tych wyników, że ustekinumab może zostać zastosowany w ocenianym wskazaniu. Wnioski autorów z badania Dayan 2019 sugerują, że ustekinumab jest skuteczny i bezpieczny u dzieci i młodzieży z IBD, jednak potrzebne są dane z kontrolowanych badań klinicznych do potwierdzenia tych obserwacji.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne dot. leczenia WZJG w populacji pacjentów pediatrycznych nie wskazują na technologię lekową możliwą do zastosowania po niepowodzeniu terapii wedolizumabem. Jednak eksperci kliniczni poproszeni o opinię pozytywnie odnoszą się do zastosowania ustekinumabu w ocenianym wskazaniu. Eksperci podkreślają, że jedyna dostępna obecnie opcja terapeutyczna (leczenie chirurgiczne), jest terapią okaleczającą i w populacji pediatrycznej powinna być rozważana jako ostateczność.</p>

Źródło: Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • █████ zł (Stelara, 90 mg, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909997077512) • █████ zł (Stelara, 130 mg, fiol. 30 ml, kod EAN: 05909991307066)
--	---

Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1107.0, Ustekinumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego B.55: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]

	<p>[Redacted text block]</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<p>[Redacted text block]</p> <p>13)</p>

Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Zakończenie leczenia w programie	[Redacted] 3) [Redacted]
Monitorowanie leczenia ustekinumabem	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Ustekinumab jest wnioskowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelita grubego w typie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

[Redacted]

Treść wskazania jak również zapisy programu lekowego są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci WZJG. Wobec powyższego, wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie aktualnie funkcjonującego programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: B.55, w którym zdefiniowano kryteria wyłączenia z programu w taki sposób, że pacjenci

[Redacted]

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [Redacted]. Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 K51 – wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie jelita grubego

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

owrzodzeń. Należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach obejmując procesem zapalnym całe jelito grube.

Wyróżnia się trzy postacie WZJG w zależności od rozległości i lokalizacji zmian zapalnych: zapalenie ograniczone do odbytnicy (E1 według klasyfikacji montrealskiej), postać lewostronna (jelita grubego) 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

Klasyfikacja

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:

- 1) lekkie – <4 wypróżnienia z domieszką krwi na dobę, temperatura ciała <37,5°C, częstotliwość rytmu serca <90/min, stężenie hemoglobiny >11,5 g/dl, OB <20 mm po 1 h, CRP w normie,
- 2) ciężkie – ≥6 wypróżnień z domieszką krwi na dobę oraz ≥1 z następujących: gorączka >37,8°C, częstotliwość rytmu serca >90/min, stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl, OB >30 mm po 1 h, CRP >30 mg/l (występuje u chorych z zajęciem większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy lub całej okrężnicy),
- 3) umiarkowane – ≥4 wypróżnienia z krwią na dobę, jeśli temperatura ≤37,8°C, częstotliwość rytmu serca ≤90/min, stężenie hemoglobiny ≥10,5 g/dl, OB ≤30 mm po 1 h, CRP ≤30 mg/l (cechy pośrednie między rzutami lekkim i ciężkim).

Klasyfikacja wg Truelove'a i Wittsa

Rozpoznanie

Rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego, endoskopii i wyniku badania histologicznego wycinka błony śluzowej jelita grubego.

Endoskopia: endoskopia dolnego odcinka przewodu pokarmowego, wraz z oceną histologiczną wycinków błony śluzowej ma podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu WZJG. Pierwsze badanie to zwykle fiberosigmoidoskopia bez przygotowania (zabiegi czyszczące jelito, zwłaszcza wlewki fosforanowe, mogą zmieniać obraz endoskopowy) z pobraniem wycinków do badania histologicznego.

Endoskopowa ocena zaawansowania zmian w jelicie zgodnie z klasyfikacją Mayo:

stopień 1 – zmiany zapalne o małym nasileniu: przekrwienie błony śluzowej, słabo widoczna (zatarta) siatka naczyńowa

stopień 2 – zmiany o średnim nasileniu: obrzęk i przekrwienie błony śluzowej, niewidoczna siatka naczyńowa, krwawienie kontaktowe (tj. wywołane przez kontakt końcówki endoskopu lub zamkniętych kleszczyków biopsyjnych z błoną śluzową)

stopień 3 – zmiany o dużym nasileniu: owrzodzenia lub krwawienie samoistne. W długotrwałej chorobie stwierdza się zanik haustracji jelita, zwężenie jego światła oraz polipy zapalne (rzekome).

W okresie remisji obraz błony śluzowej może być prawidłowy (0 w klasyfikacji Mayo).

Kolonoskopia: nie jest badaniem pierwszego rzutu, przeciwwskazana u wielu chorych z czynnym zapaleniem lub ostrymi powikłaniami jelitowymi, potrzebna natomiast do oceny rozległości zmian, różnicowania z chorobą Leśniowskiego i Crohna oraz do nadzoru onkologicznego.

Badanie histopatologiczne: obraz histologiczny zależy od fazy choroby. W fazie aktywnej – nierówna powierzchnia i owrzodzenia błony śluzowej, zwiększona liczba limfocytów i plazmacytów w blaszce właściwej błony śluzowej, nacieki granulocytowe i ropnie krypt, przekrwienie i zmniejszenie liczby komórek kubkowych. W fazie remisji – zaburzenie architektury cew gruczołowych, ścieńczenie blaszki mięśniowej błony śluzowej, metaplasja komórek Panetha.

Źródło: Szczeklik 2018

Tabela 6. Zmodyfikowana skala Mayo wg Glinkowski 2018

Parametr	Punktacja			
	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	Prawidłowa	1 do 2 wypróżnień więcej niż normalnie dla danego chorego	3 do 4 więcej niż normalnie	≥5 więcej niż normalnie
Krwawienie z odbytnicy	Brak	Ślady krwi w mniej niż połowie liczby wypróżnień	Obecna krew w większości wypróżnień	Głównie stolce z domieszką krwi
Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowa	Niewielkie zatarcie siatki naczyńowej i krucha błona śluzowa	Brak siatki naczyńowej, znaczna kruchość śluzówki, nadżerki	Samoistne krwawienie, owrzodzenia
Ocena ogólna	<i>obecność bólu brzucha, ogólne samopoczucie, wynik badania przedmiotowego</i>			
	Norma	Objawy o łagodnym nasileniu	Objawy o umiarkowanym nasileniu	Objawy o ciężkim nasileniu

Epidemiologia

Wrzodzące 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.

Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodzącego 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.

Według informacji zawartych na stronie Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelit, wrzodzące zapalenie jelita grubego o umiarkowanym nasileniu dotyczy około 30% chorych, natomiast ciężka postać choroby – około 10% chorych, w 2018 r. ogólna liczba chorych ≥18 r.ż. na WZJG w Polsce wyniosła 66 135 osób.

Źródło: Szczeklik 2018, Raport: Xeljanz (tofacytynib) OT.4331.20.2019

Leczenie operacyjne

Wskazania: utrzymywanie się objawów WZJG pomimo optymalnego leczenia zachowawczego (w ciężkich rzutach, które w ciągu 3 dni nie poddają się intensywnemu leczeniu GKS i dalszemu 4–7-dniowemu leczeniu drugiego wyboru, operację należy wykonać w trybie pilnym); rak lub zmiana przedrakowa w jelicie grubym; zahamowanie wzrastania z opóźnieniem dojrzewania płciowego u dzieci; powikłania długotrwałej kortykosteroidoterapii; niektóre powikłania miejscowe (zwężenie okrężnicy, przetoka odbytniczo-pochwowa) lub wyjątkowo pozajelitowe (zgorzelinowe zapalenie skóry).

Typy operacji:

- 1) całkowite wycięcie odbytnicy i okrężnicy (proktokolektomia) z wytworzeniem końcowej przetoki na jelicie krętym (ileostomia) – trwały efekt kliniczny,
- 2) wycięcie samej okrężnicy i zespolenie jelita krętego z odbytnicą – gdy zmiany zapalne w odbytnicy są niewielkie,
- 3) proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika (pouch) z końcowego odcinka jelita krętego i zespoleniem go z kanałem odbytu – najczęściej wykonywana.

Źródło: Szczeklik 2018

Rokowanie

Wrzodzące zapalenie jelita grubego jest stanem trwającym całe życie, z nawrotami i remisjami. Śmiertelność jest nieco wyższa niż w populacji ogólnej. Łączny wskaźnik kolektomii po dziesięciu latach wynosił 9,8%. 83% osób początkowo miało nawracającą chorobę, po pięciu latach u połowy nie stwierdzano nawrotów. Około 20% osób z zapaleniem odbytnicy lub lewostronnym zapaleniem jelita grubego przeszło do rozległego zapalenia jelita grubego. Rokowanie ostrego ciężkiego zapalenia jelita grubego zależy od ich początkowej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

Do najczęstszych miejscowych powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną występującą u ok. 13% chorych. Przyczyną tego powikłania jest ciężkie uszkodzenie śluzówki jelita – może rozwinąć się już podczas pierwszego rzutu WZJG. Powikłaniem raportowanym u 3-4% chorych jest toksyczne (ostre) rozdęcie okrężnicy – jest ono groźne i potencjalnie śmiertelne. Do innych powikłań jelitowych należą: wolna perforacja okrężnicy, masywny krwotok z jelita grubego, zwężenie jelita grubego, zmiany w okolicy odbytu. Najpoważniejszym, odległym powikłaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest rak tego narządu.

U wielu chorych na WZJG występują objawy ze strony innych układów niż pokarmowy. Wśród powikłań pozajelitowych wyróżnia się te, które występują głównie podczas rzutów choroby (rumień guzowaty, zapalenie dużych stawów, zapalenie tęczówki) oraz choroby współistniejące, które przebiegają niezależnie od zapalenia jelita grubego (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych). Manifestacje układowe dotyczą m.in. narządu wzroku (zapalenie spojówek, tęczówki, błony naczyniowej), skóry (rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry), wątroby i dróg żółciowych (niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych) czy układu kostnego (np. osteopenia i osteoporoza).

Źródło: Szczeklik 2018, Zagórowicz 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej


Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 K51 zakwalifikowanych do programu B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) w latach 2017 – 2019 r., według danych NFZ pochodzących ze strony internetowej <https://statystyki.nfz.gov.pl/> przedstawiono w tabeli poniżej.


Tabela 7. Liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe 6-17 lat i ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), którzy korzystali z programu lekowego B.55 w latach 2017-2019

Rok realizacji	1 – 17 lat	≥18 lat
2017	28	374
2018	66	700
2019	78	916

Na przestrzeni lat 2017-2019 uwagę zwraca fakt, że infliksimab stosowany był od początku, w maju 2018 roku dodano wedolizumab, który w 2019 przejął niemal połowę udziałów wśród leczonych. Z uwagi na wejście tofacytynibu we wrześniu 2020 nie jest uwzględniony w dostępnych na obecną chwilę danych.

Tabela 8. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla WZJG

WZJG	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Leczenia biologicznego wymaga około 10% pacjentów z WZJG w okresie 5 lat od rozpoznania</i> <i>Dodając do tego pacjentów, u których rozpoczyna się to leczenie później, można przypuszczać, że około 20% wszystkich pacjentów z WZJG może wymagać tego leczenia.</i>	<i>Okolo 2 500 pacjentów, w tym 1 200 pacjentów z WZJG leczonych rocznie biologicznie</i>	<i>Szacunkowa całkowita liczba chorych na WZJG przekracza prawdopodobnie 35 000</i>

WZJG	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Brak danych Szacunkowo 4/100 000 nowych zachorowań	Okolo 400 pacjentów z WZJG	Brak danych, przyjmując dane z innych krajów (co z uwagi na wpływ czynnika środowiskowego jest zapewne obarczone dużym błędem) liczba nowych zachorowań przekracza zapewne 700
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ustekinumab byłby 4 lekiem innowacyjnym do stosowania u chorych z opornym na konwencjonalne leczenie WZJG. Jest jeszcze za mało danych, żeby jednoznacznie ocenić pozycję ustekinumabu w algorytmie leczenia tej postaci choroby. Więcej danych jest na temat infliksymabu, wedolizumabu i tofacytynibu i należy przypuszczać, że ustekinumab w pierwszej linii będzie stosowany nie częściej niż w 25% przypadków. U chorych po niepowodzeniu I linii leczenia ten odsetek będzie większy	Okolo 200 pacjentów	Brak jednoznacznych danych Szacunkowo okolo 5-10% chorych skorzysta z leczenia biologicznego w danym okresie czasu. Brak możliwości określenia odnośnie wyboru leku (szacunkowo okolo 2-3%) Dokładniejsze dane można znaleźć w SMPT
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. <i>Gut</i> . 2014;63(4):588-597. doi:10.1136/gutjnl-2013-304636 Johan Burisch et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort—An Epi-IBD Study, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , Volume 13, Issue 2, February 2019, Pages 198–208, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy154	Szacunki własne	Dane szacunkowe, brak aktualnie wiarygodnych danych epidemiologicznych pozwalających na rzetelne wypełnienie tabeli

3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia biologicznego aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego:

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Guidelines International Network (GIN), <https://guidelines.ebmportal.com>,
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au/>,
- Prescrire International, <https://english.prescrire.org/en/>,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://www.inahta.org/members/kce/>,
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.thecommunityguide.org/>,
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>,

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/>,
- Trip DataBase, <https://www.tripdatabase.com/>,
- UpToDate, <https://www.uptodate.com/home>,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), <https://www.ahrq.gov/>,
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence), <https://www.nice.org.uk/>,
- American College of Gastroenterology (ACG), <https://gi.org/>,
- American Gastroenterological Association (AGA), <https://gastro.org/>,
- Asia Pacific Association of Gastroenterology (APAGE), <http://www.apage.org/index.html>,
- British Society of Gastroenterology (BSG), <https://www.bsg.org.uk/>,
- European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>,
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG), <http://www.ptg-e.org.pl/>,
- World Gastroenterology Organization (WGO), <https://www.worldgastroenterology.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 30 listopada – 1 grudnia 2020 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: stelara, ustekinumab, ulcerative colitis, guidelines, consensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2019</p>	<p>Ulcerative colitis: management: Biologics and Janus kinase inhibitors for moderately to severely active ulcerative colitis: all extents of disease</p> <p>[Wrzodzące zapalenie jelita grubego: postępowanie: leki biologiczne i inhibitory kinazy janusowej w przypadku czynnego wrzodzącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: wszystkie rozmiary choroby]</p> <p>Obecne wytyczne NICE zawierają zalecenia oparte na ciężkości stanu. W dokumencie podkreślono, że stosowanie leków biologicznych i inhibitorów kinazy Janus w aktywnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (we wszystkich zakresach choroby) powinno być uwzględnione i obejmujące wykorzystanie: infliksimabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu i tofacytynibu.</p> <p>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność ustekinumabu w leczeniu wrzodzącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>ACG 2019</p>	<p>Maintenance of remission in patients with previously moderately to severely active ulcerative colitis</p> <p>[Utrzymanie remisji u pacjentów z wcześniej czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego]</p> <p>U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego stopnia, czynnym WZJG, którzy osiągnęli remisję, ale wcześniej nie powiodła się terapia 5-ASA i są obecnie leczeni lekami anti-TNF, odradzamy jednoczesnego stosowania 5-ASA ze względu na skuteczność utrzymania remisji (zalecenie słabe, niska jakość danych naukowych).</p> <p>Odradzamy stosowanie kortykosteroidów podawanych systemowo w celu utrzymania remisji u pacjentów z WZJG (zalecenie silne, jakość dowodów naukowych umiarkowana).</p> <p>W przypadku pacjentów w remisji spowodowanej indukcją kortykosteroidami, sugerujemy stosowanie tiopuryny (zalecenie słabe, niska jakość dowodów).</p> <p>W przypadku pacjentów w remisji, nie zalecamy stosowania metotreksatu w celu utrzymania.(zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zalecamy kontynuację leczenia anty-TNF adalimumabem, golimumabem lub infliksymabem w celu utrzymania remisji po indukcji anty-TNF u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej UC (silne zalecenie, średnia jakość dowodów naukowych).</p> <p>Zalecamy kontynuowanie wedolizumabu w celu utrzymania remisji u pacjentów w remisji po wprowadzeniu wedolizumabu (zalecenie silne, średnia jakość danych naukowych).</p> <p>Zalecamy kontynuację tofacytynibu w celu utrzymania remisji u pacjentów w remisji po wprowadzeniu tofacytynibu (silne zalecenie, średnia jakość danych naukowych).</p> <p>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>(na podstawie Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383–94)</i></p> <p><i>Wysoka jakość dowodów - RCT, duży rozmiar efektu</i></p> <p><i>Średnia jakość dowodów - RCT niższej jakości, ale zachowana spójność danych, bezpośrednio badania do tematu</i></p> <p><i>Niska jakość dowodów - badanie obserwacyjne, precyzyjne</i></p> <p><i>Bardzo niska jakość dowodów – badanie obserwacyjne, ryzyko błędów systematycznych</i></p>
AGA 2020	<p>AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis</p> <p>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w postępowaniu w umiarkowanym i ciężkim wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG AGA zaleca stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, tofacytynibu lub ustekinumabu. (Leki są zalecane na podstawie roku zatwierdzenia przez amerykańską FDA). Silna Umiarkowana</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy wcześniej nie przyjmowali leków biologicznych, AGA sugeruje stosowanie infliksymabu lub wedolizumabu zamiast adalimumabu do indukcji remisji.</p> <p>Komentarz: Pacjenci, szczególnie ci z mniej poważną chorobą, którzy przywiązują większą wagę do wygody samodzielnego wykonania wstrzyknięcia podskórnego i niższa wartość dla krewnego skuteczności leków, może rozsądnie wybrać adalimumab jako alternatywę. Warunkowo Umiarkowany</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy wcześniej nie przyjmowali leków biologicznych, AGA zaleca, aby tofacytynib był stosowany wyłącznie w trakcie badań klinicznych lub rejestrowych. (Brak zalecenia, luka w wiedzy)</p> <p>Komentarz: Zaktualizowane zalecenia FDA (26 lipca 2019 r.) Dotyczące wskazań do stosowania tofacytynibu w UC zaleca jego stosowanie tylko w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji antagonistów TNF-α. Nie rekomendowane Luka w wiedzy</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy wcześniej otrzymywali infliksymab, AGA sugeruje stosowanie ustekinumabu lub tofacytynibu zwłaszcza u osób z pierwotnym brakiem odpowiedzi zamiast wedolizumabu lub adalimumabu do indukcji remisji. Warunkowo niski</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego WZJG AGA sugeruje, aby nie używać monoterapii tiopuryną w celu wywołania remisji. Warunkowo Bardzo niski</p> <p>AGA sugeruje stosowanie tiopuryny u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego UC w remisji monoterapią zamiast braku leczenia w celu utrzymania remisji. Warunkowo niski</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG AGA sugeruje, aby nie stosować metotreksatu monoterapią w celu wywołania lub utrzymania remisji. Warunkowo niski</p> <p>AGA sugeruje stosowanie leków biologicznych u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego UC (antagoniści TNF-α, wedolizumab lub ustekinumab) lub tofacytynib zamiast monoterapii tiopuryną w celu wywołania remisji. Warunkowo niski</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego UC w remisji AGA daje niezalecenie za lub przeciw stosowaniu monoterapii biologicznej lub tofacytynibu zamiast monoterapii tiopuryną w celu utrzymania remisji. Nie rekomendowane Luka w wiedzy</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego UC AGA sugeruje łączenie antagonistów TNF-α, wedolizumab lub ustekinumab z tiopurynami lub metotreksatem zamiast leków biologicznych w monoterapii.</p> <p>Komentarz: Pacjenci, szczególnie ci z mniej ciężką chorobą, którzy przywiązują większą wagę do bezpieczeństwa biologiczną monoterapię i mniejszą wagę w skuteczności terapii skojarzonej może być uzasadnione wybrać biologiczną monoterapię. Warunkowo niski</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>AGA sugeruje wczesne zastosowanie leków biologicznych u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego UC z lub bez leczenia immunomodulatorem, zamiast stopniowego zwiększania dawki po niepowodzeniu 5-ASA.</p> <p>Komentarz: Pacjenci, szczególnie ci z mniej ciężką chorobą, którzy przywiązują większą wagę do bezpieczeństwa terapii 5-ASA i mniejszą wagę dla skuteczności leków biologicznych lub tofacytynibu mogą być uzasadnione wybrać stopniową terapię z terapią 5-ASA. Warunkowy Bardzo niski</p> <p>U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego UC, którzy uzyskali remisję po zastosowaniu leków biologicznych i/lub immunomodulatory lub tofacytynib, AGA sugeruje przeciwstawianie się 5-ASA wywołanie i utrzymanie remisji. Warunkowy Bardzo niski</p> <p>U hospitalizowanych dorosłych pacjentów z ASUC AGA sugeruje dożylnie stosowanie metyloprednizolonu odpowiednik dawki 40–60 mg/dobę zamiast większych dawek kortykosteroidów dożylnych. Warunkowy Bardzo niski</p> <p>W przypadku hospitalizowanych dorosłych pacjentów z ostrym ciężkim WZG bez infekcji AGA sugeruje przeciw antybiotyki wspomagające. Warunkowy Bardzo niski</p> <p>U hospitalizowanych dorosłych pacjentów z ASUC oporną na dożylnie kortykosteroidy, AGA sugeruje stosowanie infliksymabu lub cyklosporyny. Warunkowo niski</p> <p>U hospitalizowanych dorosłych pacjentów z ostrym ciężkim WZJG leczonych infliksymabem, AGA powoduje brak zaleceń dotyczących rutynowego stosowania intensywnego w porównaniu ze standardowym dawkowaniem infliksymabu. Nie rekomendowane Luka w wiedzy</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p><i>Silna – AGA rekomenduje ...</i></p> <p><i>Warunkowa – AGA sugeruje...</i></p> <p><i>Nie rekomendowane – AGA nie rekomenduje...</i></p> <p>Poziom jakości:</p> <p><i>Wysoki - Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest bliski do oszacowania</i></p> <p><i>Umiarkowany - Jesteśmy umiarkowanie pewni szacunku efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje możliwość, że tak jest znacznie się różni.</i></p> <p><i>Niski - Nasze zaufanie do szacunków jest ograniczone. Prawda efekt może znacznie różnić się o doszacowanie efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niski - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt będzie prawdopodobnie znaczący różni się od oszacowania efektu</i></p> <p><i>Luka w dowodach - Dostępne dowody są niewystarczające do ustalenia prawdy efekt</i></p>
WGO 2015	<p>World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease</p> <p>[Globalne wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologii dotyczące chorób zapalnych jelit]</p> <p>Leki przeciwnowotworowe anty-TNF</p> <p>Może to być terapia pierwszego rzutu u pacjentów z agresywną postacią choroby. Infliksymab, adalimumab i certolizumab zostały zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci CU, gdy nie ma wystarczającej odpowiedzi na standardowe leki.</p> <p>Infliksymab i adalimumab zostały zatwierdzone w Kanadzie i Europie. Infliksymab i adalimumab wykazują lepszą odpowiedź kliniczną oraz lepszą remisję i gojenie błony śluzowej niż placebo, bez wzrostu działań niepożądanych. Infliksymab, adalimumab i certolizumab skutecznie utrzymują remisję CU indukowaną przez leki anty-TNF. Infliksymab (IFX) jest stosowany w leczeniu doraźnym w ciężkim WZJG opornym na kortykosteroidy.</p> <p>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
BSG 2019	<p>British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults: 3.9 Treatment options for UC patients after 5-ASA failure</p> <p>[Zgodne wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania w nieswoistym zapaleniu jelit u dorosłych: 3.9 Możliwości leczenia pacjentów z UC po niepowodzeniu leczenia 5-ASA]</p> <p>Zalecamy, aby pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego poddawani terapii podtrzymującej dużymi dawkami mesalazyny, którzy wymagali dwóch lub więcej cykli kortykosteroidów w ciągu ostatniego roku lub którzy stali się zależni od kortykosteroidów lub oporni na leczenie, wymagali eskalacji leczenia: tiopuryną (GRADE:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zalecenie stanowcze , średnia jakość danych), terapia anty-TNF (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość danych), wedolizumabem (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość danych) lub tofacytynibem (GRADE: silne zalecenie, wysoka jakość danych). Wybór leku powinien być określony przez czynniki kliniczne, wybór pacjenta, koszt, prawdopodobne przestrzeganie zaleceń i miejscową pojemność infuzji (zgodyność: 96,6%).</p> <p>W chwili pisania tego tekstu ustekinumab nie posiada licencji ani zgody NICE na jego stosowanie w UC. Należy zauważyć, że (w przeciwieństwie do badań UNIFI dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna i badań GEMINI dotyczących wedolizumabu w UC) badanie UNIFI umożliwiło włączenie pacjentów z niepowodzeniem dwóch klas leków biologicznych (inhibitory TNF i wedolizumab), a wyniki należy odpowiednio interpretować.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziomy dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III. Prospektywne badania kohortowe IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopnie rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane , koszty, ...), nieobowiązkowe D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnych rezultatów, nigdy nie zalecane
ECCO 2017	<p>Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management: 12.2. Medications for Maintenance of Remission</p> <p>[Trzeci europejski konsensus oparty na dowodach dotyczący diagnostyki i leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Część 2: Bieżące zarządzanie: 12.2. Leki utrzymujące remisję]</p> <p>Umiarkowaną chorobę oporną na doustne steroidy należy leczyć dożylnymi steroidami [EL4] lub anty-TNF [EL1], najlepiej w połączeniu z tiopurynami, przynajmniej w przypadku infiksymabu [EL2], wedolizumabu [EL2] lub takrolimusu [EL2]. Opcją może być leczenie drugiego rzutu innym lekiem przeciw TNF [EL4] lub wedolizumabem [EL2]; należy również rozważyć kolektomię</p> <p>U chorych reagujących na anty-TNF właściwe jest utrzymanie remisji poprzez kontynuację leczenia anty-TNF z tiopurynami lub bez tiopuryn [EL1]. Stosowanie podtrzymywania tiopuryny jest opcją alternatywną [EL3]</p> <p>Anty-TNF lub wedolizumab mogą być stosowane jako terapia biologiczna pierwszego rzutu. Wedolizumab jest skuteczny u pacjentów z niepowodzeniem anty-TNF [EL2]. U pacjentów reagujących na wedolizumab, właściwe jest leczenie podtrzymujące wedolizumabem [EL2]</p> <p>U nieleczonych wcześniej tiopuryną pacjentów z ciężkim zapaleniem jelita grubego, reagujących na steroidy, cyklosporynę lub takrolimus, tiopuryny są odpowiednie do utrzymania remisji [EL2]. Pacjenci reagujący na infliksymab powinni kontynuować leczenie infliksymabem z tiopurynami lub bez tiopuryn [EL2]; Konserwacja tiopuryną jest opcją alternatywną [EL4]</p> <p>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziomy dowodów [EL]</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III. Prospektywne badania kohortowe IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG 2013	<p>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</p> <p>W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anty-TNF.</p> <p>A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%</p> <p>W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego.</p> <p>A – 86%, B – 14%, C – 0%, D – 0%, E – 0%</p> <p>W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</p> <p>A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%</p> <p>Niniejsze wytyczne poprzedzają dostępność ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p> <p><i>Sila rekomendacji</i></p> <p>A. akceptacja w całości</p> <p>B. akceptacja z pewnym zastrzeżeniem</p> <p>C. akceptacja z poważnym zastrzeżeniem</p> <p>D. odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem</p> <p>E. odrzucenie w całości</p>

NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, WZJG/UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa), TNF – czynnik martwicy nowotworów, 5-ASA – mesalazyna, ACG - American College of Gastroenterology, GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, AGA - American Gastroenterological Association WGO - World Gastroenterology Organization, BSG - British Society of Gastroenterology, WGO – World Gastroenterology Organization, ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation, PTG - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne

W ramach leczenia indukującego remisję wśród najczęściej wymienianych leków znajdują się 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna) oraz steroidy stosowane w razie nieskuteczności terapii 5-ASA bądź jako leczenie z wyboru. W przypadku pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wymienionych leków nie jest skuteczne (np. występuje steroidooporność) lub istnieją przeciwwskazania do tego typu terapii możliwe jest zastosowanie leków immunosupresyjnych np. cyklosporyny i/lub leków biologicznych: anty-TNF α np. infliksymabu czy adalimumabu, wedolizumabu lub golimumabu.

W leczeniu podtrzymującym remisję u chorych na umiarkowaną do ciężkiej postać WZJG zalecane są 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna), a w dalszej kolejności tiopuryny: merkaptopuryna lub (zwłaszcza u chorych steroidoopornych/steroidozależnych). W przypadkach nietolerancji tiopuryn lub steroidooporności stosuje się leczenie immunosupresyjne: metotreksat, cyklosporynę lub inhibitory TNF α : infliksymab lub adalimumab bądź wedolizumab, golimumab lub tofacytynib. Stosowanie inhibitorów TNF α jest zalecane także u chorych, którzy osiągnęli remisję stosując tego typu leczenie, natomiast wedolizumab może być zastosowany u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF α oraz jako terapia podtrzymująca u pacjentów odpowiadających na wcześniejsze leczenie wedolizumabem.

Możliwość zastosowania ustekinumabu została wskazana w amerykańskim dokumencie AGA 2020, u osób z pierwotnym brakiem odpowiedzi zamiast wedolizumabu lub adalimumabu w indukcji remisji lub zamiast monoterapii tiopuryną w celu wywołania remisji lub w skojarzeniu z tiopurynami lub metotreksatem jednocześnie wskazując postać od umiarkowanej do ciężkiej, aktywnego WZJG.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	[REDACTED]
leki możliwe do zastosowania	<i>infliksymab adalimumab wedolizumab tofacytynib</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. mesalazyna 2. steroidy (o działaniu miejscowym i ogólnym)- UWAGA: w okresie pandemii COVID-19 wg zaleceń Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii należy ich unikać, poza lekiem Budezonid MMX 3. immunosupresanty- azatiopryna, 6-mercaptopuryna, cyklosporyna, 4. leki biologiczne: infliksymab, adalimumab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab 	<i>Główne grupy leków stosowane w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych to preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyna i sulfasalazyna), kortykosteroidy ogólnoustrojowe (metyloprednizon, prednizon) oraz działające miejscowo (budezonid), leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotretksat), cyklosporyna, takrolimus, leczenie biologiczne (infliksymab, tofacytynib, wedolizumab, ustekinumab).</i>
leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	<i>jak wyżej</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. mesalazyna 2. steroidy (o działaniu miejscowym i ogólnym)- UWAGA: wg zaleceń Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii w trakcie pandemii Covid19 są to leki, jakich należy unikać poza Budezonid MMX 3. immunosupresanty: azatiopryna, 6-mercaptopuryna, cyklosporyna, 4. leki biologiczne: infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, ustekinumab 	<i>Wymienione w wyżej leki są lekami rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne, różnią się natomiast profilem bezpieczeństwa i możliwością rozwoju zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia</i>
stosowane aktualnie w Polsce	<i>infliksymab wedolizumab tofacytynib</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. mesalazyna 2. steroidy (o działaniu miejscowym i ogólnym)- wg zaleceń Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii w trakcie pandemii Covid19 są to leki, jakich należy unikać poza Budezonid MMX 3. immunosupresanty- azatiopryna, 6-mercaptopuryna, cyklosporyna, 4. leki biologiczne: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib 	<i>Najczęściej stosowanymi aktualnie lekami są: preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyna i sulfasalazyna), kortykosteroidy ogólnoustrojowe (metyloprednizon, prednizon) oraz działające miejscowo (budezonid), leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), leczenie biologiczne (infliksymab, tofacytynib, wedolizumab).</i>
odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Infliksymab 40-50% leczonych ramach NFZ wedolizumab 50%-60% leczonych w ramach NFZ tofacytynib dostępny od 1 września 2020</i>	<i>infliksymab 33,3% adalimumab 0% wedolizumab 33,3% tofacytynib 33,3%</i>	<i>5-ASA 80-90%, GKS – 70-80% Leczenie tiopurynami 40-50% Metotretksat, cyklosporyna, takrolimus – 5% Leczenie biologiczne 5-10%</i>

	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	
	<i>badanie kliniczne brak danych, niewykluczone że w Polsce ta grupa stanowi 10-20% pacjentów leczonych nowymi lekami</i> <i>kolektomia - 5-10% leczonych w ramach NFZ</i>		
technologia najtańsza	<i>infilksymab</i>	<i>infilksymab</i>	<i>mesalazyna, GKS, tiopuryna</i>
technologia najskuteczniejsza	<i>skuteczność wszystkich wymienionych poniżej leków jest porównywalna</i>	<i>Infilksymab, ustekinumab</i>	<i>leczenie biologiczne, GKS, tiopuryna</i>
uzasadnienie	<i>IFX jest lekiem z wyboru u hospitalizowanych pacjentów z ciężkim rzutem opornym na steroidy dożylnie</i> <i>Wedolizumab może zostać lekiem z wyboru w WZJG o ciężkim przebiegu opornym na konwencjonalne leczenie</i>	<i>CHPL produktu Remicade</i> <i>CHPL produktu Humira</i> <i>CHPL produktu Entyvio;</i> <i>CHPL produktu Xelianz</i>	<i>Własne dane szacunkowe</i>
problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Refundacja leczenia jedynie przez 12 miesięcy oznacza konieczność przerywania leczenia u pacjentów w remisji, którą przecież z trudem osiągnięto po wykorzystaniu wszystkich możliwości konwencjonalnego leczenia.</i> <i>Rozbudowane raportowanie (SMPT, czasochłonne, pracochłonne). Refundacja kosztów leku i „ryczałt” nie pokrywają kosztów funkcjonowania programu.</i> <i>Nie są refundowane badania endoskopowe, niekiedy w czasie trwania leczenia robimy ich kilka, żeby zobiektywizować ocenę odpowiedzi</i>	<i>a) Bardzo rygorystyczne kryteria włączenia do Programu,</i> <i>b) Konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej przed włączeniem terapii biologicznej, a obecnie na świecie nie stosuje się już terapii combo</i> <i>c) Konieczność rozważania zastosowania cyklosporyny jako leku pierwszorzęutowego- jednak wiele ośrodków prowadzących leczenie chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelita nie dysponuje możliwością monitorowania stężenia tego leku we krwi pacjentów.</i> <i>d) Ograniczona długość prowadzenia terapii biologicznej. Każde przerwanie kuracji może skutkować wytworzeniem przeciwciał na dany lek, co zmusza do rezygnacji z tego leku u danego pacjenta do końca życia.</i> <i>e) Brak finansowania przez NFZ monitorowania poziomu stężenia leków i obecności przeciwciał na leki u chorych.</i>	<i>Problemy różnią się w zależności od analizowanej grupy leków. Preparaty 5-ASA - niska skuteczność przy ciężkim rzucie choroby. Wysoka cena określonych form preparatów np. granulatów. Leki immunosupresyjne czas działania po 8-12 tygodniach. większe ryzyko rozwoju działań niepożądanych i objawów nietolerancji danego leczenia (w tym istotny odsetek działań mogących zagrażać życiu i/lub zdrowiu chorego).</i> <i>Glikokortykosteroidy - duże ryzyko rozwoju działań niepożądanych, zwłaszcza w preparatach ogólnoustrojowych. Częste zjawisko steroidooporności i steroidozależności. Leki biologiczne - rygorystyczne kryteria kwalifikacji oraz utrzymania leczenia. Nadal ograniczona liczba preparatów dostępnych w ramach Programów Lekowych. Najważniejszym problemem są ograniczenia czasowe możliwości prowadzenia leczenia w ramach Programów Lekowych, gdzie mimo osiągnięcia różnych form remisji choroby trzeba przerwać terapię. Według dostępnych danych literaturowych każde przerywanie skutecznego leczenia biologicznego skutkuje znaczącym wzrostem ryzyka osłabienia/utrąty odpowiedzi przy kolejnym cyklu leczenia. W przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego kolejną przy braku skuteczności formą terapii jest leczenie chirurgiczne. W tej grupie chorych niestosuje się chirurgii oszczędzającej w związku z powyższym u danego chorego może wystąpić konieczność wykonania kolektomii.</i>

	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	[REDACTED]
			<i>Stąd tak istotne jest utrzymanie jak najdłuższej skutecznej, niewywołującej u chorego działań niepożądanych terapii.</i>
rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Środki finansowe pozwalające zatrudnić więcej lekarzy, pielęgniarek i personelu pomocniczego do organizacji/koordynacji/raportowania.</i>	<i>a) Możliwość sfinansowania w tzw. „Koszyku świadczeń” oznaczania obecności przeciwciał i poziomów leków biologicznych oraz leków immunosupresyjnych. b) Szerszy dostęp do terapii biologicznych oraz dłuższy okres leczenia (nie rok, tylko wg oceny skuteczności i potrzeb)</i>	<i>W zależności od formy leczenia - rozszerzenie refundacji w przypadku preparatów 5-ASA. Zmiana kryterium kwalifikacji, utrzymania leczenia oraz zwiększenie ilości dostępnych do leczenia preparatów biologicznych. Za jedno z najważniejszych uważam zniesienia kryteriów czasowych prowadzenia skutecznej i bezpiecznej dla pacjenta terapii biologicznej.</i>
potencjalne problemy związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Problemy będą wynikać z konieczności przerywania leczenia u chorych w remisji uzyskanej dzięki omawianej technologii .</i>	<i>Jest to lek o stosunkowo wysokiej skuteczności oraz niskim ryzyku działań niepożądanych, zalecany również do stosowania w trakcie pandemii COVID-19 jako lek pierwszego wyboru.</i>	<i>Problemy analogiczne jak dla pozostałych leków biologicznych: rygorystyczne kryteria kwalifikacji i utrzymania leczenia u chorego oraz nieuzasadnione medycznymi względami ograniczenia czasowe skutecznej i bezpiecznej terapii.</i>
możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie.</i>	<i>Wydaje się, że przy prawidłowo sformułowanych kryteriach włączenia do leczenia nie ma ryzyka jakichkolwiek nadużyć przy stosowaniu takiego leku</i>	<i>W przypadku jasno sprecyzowanych kryteriów Programów Lekowych oraz określonych wytycznych kontroli prowadzonego leczenia nie widzę możliwości nadużyć</i>
grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Dwie cechy szczególne ustekinumabu to z jednej strony działanie ogólnoustrojowe, w tym skuteczność wobec innych chorób autoimmunologicznych (tuszczycyca), a z drugiej strony niski odsetek działań niepożądanych (mniejszy odsetek infekcji i reakcji polekowych) niż w przypadku leków anty-TNF. Lek może być więc wybierany jako lek I linii u chorych z tłuszczycą i chorych obciążonych internistycznie.</i>	<i>Przy każdej terapii biologicznej największe szanse na uzyskanie remisji klinicznej i endoskopowej mają pacjenci , którzy wcześniej nigdy nie stosowali żadnej terapii biologicznej, a szczególnie terapii preparatami anty-TNF alfa.</i>	<i>Współistnienie wraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego pozostałych chorób objętych wskazaniem, w tym przypadku przede wszystkim tłuszczycy plackowatej. W wypadku leczenia biologicznego największe korzyści otrzymają pacjenci o umiarkowanym i dużym nasileniu choroby.</i>
grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Lek nie jest wskazany u hospitalizowanych pacjentów z ciężkim rzutem opornym na dożylnie podanie steroidów (acute severe colitis).</i>	<i>Jak w każdej grupie leków biologicznych u około 30% pacjentów może dojść do pierwotnej utraty skuteczności leczenia, ale nie są znane czynniki ryzyka takiej odpowiedzi ze strony chorych</i>	<i>Z uwagi na niejednorodny charakter choroby oraz brak wyjaśnionych jej mechanizmów etiopatogenezy nie można określić szans na powodzenie danej terapii biologicznej w analizowanym wskazaniu. Nie dysponujemy aktualnie wiarygodnymi czynnikami prognostycznymi mogących uzasadniać i gwarantować skuteczność danego preparatu. Jest to w dużej mierze sytuacja losowa zależna prawdopodobnie m.in. od stanu immunologicznego chorego. Wydaje się że odsetek nieskuteczności leczenia może być podobny do tego przedstawionego w badaniach rejestracyjnych ustekinumabu</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.55 („Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) refundowane są cztery produkty lecznicze zawierające infliksymab: Flixabi, Remsima, Inflectra i Zessly jeden produkt leczniczy zawierający wedolizumab: Entyvio oraz dwie prezentacje produktu leczniczego zawierającego tofacytynib: Xeljanz 10 mg i Xeljanz 5 mg.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego B.55							
<i>Infliximabum</i>							
Flixabi proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58	bezpłatny	0
Inflectra proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	988,20	1037,61	986,58		
Remsima proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	946,08	993,38	986,58		
Zessly proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50		
<i>Vedolizumabum</i>							
Entyvio proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202	6 188,40	6 497,82	6 497,82	bezpłatny	0
<i>Tofacitinibum</i>							
Xeljanz tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05415062342800	6 193,64	6 503,32	6 503,32	bezpłatny	0
Xeljanz tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907636977100	3 096,82	3 251,66	3 251,66		

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
wedolizumab infliksymab tofacytynib	<p>Obecnie w Polsce chorzy z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.55. (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)) infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem.</p> <p>Czas leczenia w ww. programie lekowym obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie indukcyjne – infuzję infliksymabu lub wedolizumabu w 0., 2. i 6. tygodniu albo w przypadku tofacytynibu 2 razy dziennie podanie doustne przez 8 tygodni; • leczenie podtrzymujące: • w przypadku infliksymabu i tofacytynibu od chwili podania pierwszej dawki indukcyjnej aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (jednak nie dłużej niż 12 miesięcy); • w przypadku wedolizumabu od chwili podania pierwszej dawki indukcyjnej aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (jednak nie dłużej niż 54 tygodnie). <p>Zapisy programu lekowego B.55. dopuszczają zamianę leków infliksymab/wedolizumab/tofacytyn b w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako stwierdzony brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie działań niepożądanych leczenia lub wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. Uwzględniając praktykę kliniczną leczenia WZJG, za podstawowy komparator dla UST w niniejszej analizie należy uznać WED, gdyż będzie to technologia z większym prawdopodobieństwem zastępowana przez UST.</p>	Wybór zasadny

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące komparatory w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego porównano UST z INF; WED; TOF; z kolei po niepowodzeniu leczenia biologicznego porównano UST z WED i TOF, brak porównania z infliksymabem z uwagi na brak danych klinicznych.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne wersją elektroniczną analizy klinicznej Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, chorzy na WZJG: <ul style="list-style-type: none"> po niepowodzeniu leczenia standardowego po niepowodzeniu leczenia biologicznego 	chorzy rasy innej niż kaukaska	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	ustekinumab (UST) w dawkowaniu zgodnym z ChPL dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną	inna niż wymieniona	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	infliksymab (INF) wedolizumab (WED) tofacytynib (TOF)	-	komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> jakość życia odpowiedź kliniczna remisja kliniczna wygojenie błony śluzowej wyniki badań endoskopowych i histologicznych wynik w skali Mayo stosowanie kortykosteroidów parametry laboratoryjne profil bezpieczeństwa 	punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki lub niezgodne z założeniami	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) badania eksperymentalne z grupą kontrolną (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) badania obserwacyjne z grupą kontrolną (skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo) badania jednoramienne, w których udział wzięło ≥ 10 chorych (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania, w których udział wzięło mniej niż 10 chorych lub inna niezgodna z założeniami.	metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo
Inne kryteria	-	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe następujących towarzystw i organizacji: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁴ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)

Jako datę wyszukiwania podano 17 lutego 2020 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 22 października 2020 r.

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy Wnioskodawcy zostało włączonych 5 przeglądów systematycznych, których głównym celem była ocena skuteczności stosowania dostępnych opcji terapeutycznych ze szczególnym uwzględnieniem UST) w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, w tym trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą: (Singh 2020, Singh 2020a, Welty 2020) oraz dwa przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Danese 2020, BSG 2019). Po ocenie jakości dowodów naukowych ostatecznie odstąpiono od przedstawienia wyników Singh 2020a, Danese 2020, BSG 2019, przewodnie wyniki analizy klinicznej zostaną oparte o publikację Welty 2020. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały zidentyfikowane w badaniu UNIFI-LTE, będącego przedłużeniem badania UNIFI (UST vs PLC, wśród pacjentów, którzy ukończyli 44. tydzień leczenia podtrzymującego), wyniki przedstawione zbiorczo (abstrakty konferencyjne Peyrin-Biroulet 2020, Sands 2019, Sands 2020).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Singh 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering Plough</p>	<p><u>Typ:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medline • Medline-InProcess, • Embase • Cochrane L brary <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab • infliksymab • adalimumab • golimumab • wedolizumab • tofacytynib <p>(podanie substancji przez okres co najmniej 14 dni)</p> <p><u>Komparator</u> inne leczenie lub placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli (≥18 r.ż.) • umiarkowana lub ciężka postać WZJG (wynik w skali Mayo 6-12, w tym 2-3 zmiany endoskopowe w zakresie) • nieleczeni lub leczeni iTNF-a <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania, w których wyniki nie były analizowane oddzielnie ze względu na stosowania iTNF-a w przypadku indukcji • badania obejmujące nowe cząsteczki, nieposiadających RCT III fazy • badania dotyczące populacji pediatrycznej • badania przeprowadzone wśród pacjentów z ostrą postacią WZJG 	<ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna • poprawa w badaniu endoskopowym • SAE ciężkie zdarzenia niepożądane • infekcje, zakażenia
<p>Welty 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering Plough</p>	<p><u>Typ:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medline • Medline-InProcess, • Embase • Cochrane L brary <p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab <p><u>Komparatory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab • adalimumab • golimumab • wedolizumab • tofacytynib 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci • umiarkowana i ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczeniem standardowym lub biologicznym • Publikacje wyłącznie w języku angielskim <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Badania dotyczące wyłącznie populacji azjatyckiej (uwzględnione w analizie wrażliwości)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna • remisja kliniczna • wygojenie błony śluzowej • długotrwała odpowiedź kliniczna • długotrwała remisja kliniczna • wynik IBDQ • remisja objawów bez konieczności stosowania kortykosteroidów • trwałe wygojenie błony śluzowej

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4 AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Przeglądy Welty 2020 oraz Singh 2020 zostały ocenione wg skali AMSTAR 2 jako przeglądy o niskiej jakości. Główne zastrzeżenia dotyczyły kryteriów selekcji badań włączonych do przeglądów.

Pozostałe publikacje (BSG 2019, Singh 2020a, Danese 2020) zostały ocenione wg skali AMSTAR 2 jako przeglądy o bardzo niskiej jakości.

Ocenę jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, co jest wyborem zasadnym. Badania ACT I i II, PURSUIT M, PURSUIT-SC Phase 2 (Sandborn 2014), PURSUIT-SC Phase 3 (Sandborn 2014), Sandborn 2012, ULTRA I oraz ULTRA II zostały określone jako badania o niejasnym ryzyku popełnienia błędu systematycznego.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 17.6

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Głównym ograniczeniem wg Wnioskodawcy było oparcie analizy o dane pośrednie. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną substancję z komparatorami, konieczne było wykonanie porównania pośredniego.

Wyniki badania UNIFI-LTE zostały zaprezentowane na podstawie abstraktów konferencyjnych, co uniemożliwiło przedstawienie szczegółowej charakterystyki badania.

W badaniu OCTAVE ocena endoskopowa była prowadzona centralnie, natomiast w ocenie skuteczności metodą NMA dla wszystkich pozostałych badań analizowanych w publikacji Welty 2020 uwzględniano ocenę miejscową (lokalną). Może to wpływać na bezwzględną częstość występowania remisji i wygojenia błony śluzowej w ocenie endoskopowej w ramieniu stosującym aktywną interwencję, które oparte jest głównie na danych z badania OCTAVE.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Badania włączone w celu przeprowadzenia oceny dla pełnego okresu obserwacji charakteryzowały się znaczną heterogenicznością. Źródłem heterogeniczności była ich odmienna konstrukcja.

Badania GEMINI I, OCTAVE, PURSUIT oraz UNIFI mają konstrukcję typu response-based re-randomisation, tj. chorzy, którzy odpowiedzieli na lek badany podczas indukcji byli ponownie randomizowani na początku fazy leczenia podtrzymującego. Z kolei badania ACT I, ULTRA II i VARSITY zostały zaprojektowane jako badania treat-through, tj. w ramach leczenia podtrzymującego chorzy kontynuowali ten sam schemat leczenia, który otrzymywali w czasie indukcji.

Dodatkowym ograniczeniem jest niejasne ryzyko popełnienia błędu systematycznego wśród części badań włączonych do NMA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

(brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy). Do NMA zostały włączone badania dla takich leków jak GOL i ADA, przedstawiono wyniki wyłącznie dla porównań UST względem leków biologicznych INF, WED i TOF wskazanych a priori jako komparatory.

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania UST względem leków zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji uwzględniając dawkowanie zgodne z zapisami ChPL.

Analizę oceny skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch podgrup chorych:

- po niepowodzeniu leczenia standardowego: chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie oraz chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa;
- po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna;
- remisja kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

Zaprezentowano wyniki z uwzględnieniem okresu obserwacji odpowiadającego ocenie odpowiedzi na leczenie (6-8 tyg.) oraz dla rocznego okresu obserwacji na podstawie publikacji *Welty 2020*. W przypadku wygojenia błony śluzowej w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, ze względu na brak dostępnych danych możliwe było przedstawienie wyników jedynie dla okresu leczenia indukcyjnego.

Metaanalizę sieciową wykonano wykorzystując model Bayesa. Wyniki przedstawiono jako OR (95% CrI). Przedział wiarygodności (CrI – ang. credible interval) jest odpowiednikiem przedziału ufności w modelu Bayesa. Dane prezentowane w tabelach poniżej pochodzą z materiałów dodatkowych do publikacji *Welty 2020*.

Odpowiedź kliniczna

Tabela 15. Wyniki NMA dla odpowiedzi klinicznej w postaci mediany OR Interwencja vs komparator (95% CrI)

Populacja	Okres obserwacji	Komparator	UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	Leczenie indukcyjne	INF	0,89 (0,49; 1,63) Pr=36%
		WED	1,14 (0,52; 2,47) Pr=63%
		TOF	1,36 (0,74; 2,53) Pr=84%
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	Leczenie indukcyjne + podtrzymujące	WED	2,15 (0,71; 6,37) Pr=91,35%
		INF	3,10 (1,29; 7,61) Pr=99,43%
		TOF	3,02 (1,26; 7,31) Pr=99,34%

Populacja	Okres obserwacji	Komparator	UST
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	Leczenie indukcyjne	TOF	1,05 (0,55; 1,98) Pr=56%
		WED	1,43 (0,58; 3,43) Pr=78%
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	Leczenie indukcyjne + podtrzymujące	WED	1,75 (0,48; 6,35) Pr=80,04%
		TOF	1,65 (0,63; 4,28) Pr=84,72%

UST – ustekinumab, INF – infliksymab, WED – wedolizumab, TOF – tofacytynib, Pr – oznacza prawdopodobieństwo, że leczenie UST jest bardziej skuteczne niż leczenie komparatorem

W przypadku odpowiedzi klinicznej na leczenie indukcyjne u chorych bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie WED i TOF wyniosły odpowiednio 63% i 84%, nie odnotowano wyższej skuteczności w porównaniu z infliksymabem. Wyniki dla rocznego okresu obserwacji, czyli w trakcie leczenia podtrzymującego, wskazują na przewagę UST nad wszystkimi komparatorami w zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, z prawdopodobieństwem wyższym niż 90% dla wszystkich porównań.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, skuteczność leczenia UST zarówno w trakcie leczenia indukcyjnego jak i w rocznym okresie obserwacji jest wyższa niż WED oraz TOF, prawdopodobieństwo, że terapia UST jest skuteczniejsza niż terapia WED i TOF wyniosło w indukcji 56% w porównaniu z TOF i 78% w porównaniu z WED oraz ponad 80% w dłuższym okresie obserwacji.

Remisja kliniczna

Tabela 16. Wyniki NMA dla remisji klinicznej w postaci mediany OR interwencja vs komparator (95% CrI)

Populacja	Okres obserwacji	Komparator	UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	Leczenie indukcyjne	INF	0,49 (0,22; 1,14) Pr=5%
		WED	0,48 (0,13; 1,58) Pr=12%
		TOF	0,90 (0,35; 2,24) Pr=41%
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	Leczenie indukcyjne + podtrzymujące	INF	1,95 (0,78; 4,87) Pr=92,23%
		WED	1,56 (0,64; 3,83) Pr=83,61%
		TOF	1,62 (0,63; 4,11) Pr=84,28%
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	Leczenie indukcyjne	TOF	0,59 (0,02; 7,92) Pr=35%
		WED	3,60 (0,32; 40,71) Pr=86%

Populacja	Okres obserwacji	Komparator	UST
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	Leczenie indukcyjne + podtrzymujące	WED	0,97 (0,22; 4,11) Pr=48,53%
		TOF	1,21 (0,31; 4,52) Pr=60,94%

UST – ustekinumab, INF – infliksymab, WED – wedolizumab, TOF – tofacytynib, Pr – oznacza prawdopodobieństwo, że leczenie UST jest bardziej skuteczne niż leczenie komparatorem

W zakresie indukcji remisji u chorych nieleczonych wcześniej biologicznie i chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem TNF-alfa nie wskazano na istnienie możliwej przewagi ocenianej interwencji nad komparatorami. Prawdopodobnie korzystniejsze wyniki w indukcji u chorych leczonych INF związane są z mechanizmem działania INF tj. remisja uzyskiwana jest stosunkowo szybko jednak efekt działania leku nie utrzymuje się w długiej perspektywie.

Uzyskane wyniki Pr w okresie indukcji leczenia chorych nieleczonych wcześniej biologicznie i z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa, wskazują na niskie prawdopodobieństwo wyższej skuteczności zastosowania ustekinumabu względem komparatorów, znacznie niższe niż 50%. W okresie indukcji + leczenia podtrzymującego wyniki Pr wskazują na wysokie prawdopodobieństwo (powyżej 80%) przewagi terapii ustekinumabem nad komparatorami.

Wygojenie błony śluzowej

Tabela 17. Wyniki NMA dla wygojenia błony śluzowej w postaci mediany OR interwencja vs komparator (95% CrI)

Populacja	Okres obserwacji	Komparator	UST
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	Leczenie indukcyjne	INF	0,57 (0,30; 1,10) Pr=5%
		WED	0,64 (0,29; 1,45) Pr=14%
		TOF	0,85 (0,41; 1,72) Pr=32%
Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie i chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa	Leczenie indukcyjne + podtrzymujące	INF	1,50 (0,63; 3,60) Pr=81,93%
		WED	1,65 (0,66; 4,09) Pr=85,86%
		TOF	2,22 (0,92; 5,32) Pr=96,29%
Chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego	Leczenie indukcyjne + podtrzymujące	TOF	0,87 (0,29; 2,46) Pr=40%
		WED	2,19 (0,76; 6,41) Pr=93%

UST – ustekinumab, INF – infliksymab, WED – wedolizumab, TOF – tofacytynib, Pr – oznacza prawdopodobieństwo, że leczenie UST jest bardziej skuteczne niż leczenie komparatorem

Ze względu na ograniczenia dostępności danych nie było możliwe przedstawienie wyników dla wygojenia błony śluzowej w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w rocznym okresie obserwacji.

U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego nie wykazano przewagi ustekinumabu względem komparatorów w zakresie częstości uzyskania wygojenia błony śluzowej w okresie leczenia indukcyjnego. Należy mieć na uwadze, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą o przewlekłym charakterze – z tego

względu za kluczowe należy uznać wyniki w dłuższej perspektywie czasu, i to one powinny stanowić podstawę wniosku o skuteczności danej terapii.

Wyniki przeprowadzonej NMA w zakresie wygojenia błony śluzowej wskazują na wysokie prawdopodobieństwo wyższej skuteczności ustekinumabu w okresie indukcji + leczenia podtrzymującego. Odnosi się to zarówno do populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego jak i biologicznego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa UST względem PLC u dorosłych chorych na WZJG została przeprowadzona na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania UNIFI (publikacja Sands 2019). Wyniki uzupełniono o dodatkowe dane do badania UNIFI z dokumentu EMA 2019.

Grupę badaną podczas leczenia indukcyjnego stanowili chorzy otrzymujący UST w dawce dożylniej ok. 6 mg/kg m.c, natomiast podczas leczenia podtrzymującego pacjenci, którzy odpowiedzieli na przypisane leczenie indukcyjne oraz zostali zrandomizowani do schematu leczenia UST 90 mg s.c. co 12 tygodni. Porównanie przeprowadzono względem grupy przyjmującej placebo przez cały czas trwania badania (PLC-PLC).

Na podstawie dostępnych danych możliwe było przedstawienie oceny bezpieczeństwa w populacji ogólnej.

W badaniu UNIFI zgon odnotowano u 1 (0,3%) chorego z grupy stosującej UST podczas leczenia indukcyjnego. Przyczyną zgonu był krwotok z żyłaków przełyku. Zdarzenie to zostało uznane przez badacza za niezwiązane z terapią UST.

Różnice między grupą badaną a kontrolną nie były znamienne statystycznie.

Tabela 18. Częstość występowania wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
UNIFI (Sands 2020)	8 t.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	11 (3,4)	320	22 (6,9)	319	0,48 (0,23; 1,01)	-0,03 (-0,07; -0,0004)	34 (15; 2500)
	44 t.		13 (7,6)	172	8 (7,8)	103	0,97 (0,39; 2,43)	-0,002 (-0,07; 0,06)	n/d
	8 t.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	0 (0,0)	320	4 (1,3)	319	0,13 (0,02; 0,95)	-0,01 (-0,03; 0,001)	n/d
	44 t.		5 (2,9)	172	1 (1,0)	103	3,05 (0,35; 26,51)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d
	8 t.	Zakażenia ogółem (w ocenie badacza)	1 (0,3)	320	5 (1,6)	319	0,20 (0,02; 1,69)	-0,01 (-0,03; 0,002)	n/d
	44 t.		6 (3,5)	172	2 (1,9)	103	1,83 (0,36; 9,22)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d
	8 t.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	nd	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	44 t.		2 (1,2)	172	1 (1,0)	103	1,20 (0,11; 13,40)	0,002 (-0,02; 0,03)	n/d
	8 t.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	nd	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	44 t.		2 (1,2)	172	1 (1,0)	103	1,20 (0,11; 13,40)	0,002 (-0,02; 0,03)	n/d
	8 t.	Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna	0 (0,0)	320	0 (0,0)	319	nd	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST→UST		PLC→PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
	44 t.	Anemia	2 (1,2)	172	1 (1,0)	103	1,20 (0,11; 13,40)	0,002 (-0,02; 0,03)	n/d
	8 t.	Zaburzenia układu immunologicznego	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	320	1 (0,3)	319	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d

OBS – okres obserwacji, n/N – liczba podpopulacji i populacji całkowitej, UST – ustekinumab, PLC – placebo, OR – iloraz szans, RD – różnica ryzyk, NNT – liczba pacjentów leczonych daną interwencją u której wystąpi dane zdarzenie niepożądane, CI – przedział ufności

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w rozdz. 9 w ALK Wnioskodawcy

Zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u ok. 51% chorych z grupy UST i u 48% chorych z grupy PLC podczas leczenia indukcyjnego oraz u ok. 69% chorych z grupy UST i ok. 77% chorych z grupy PLC podczas leczenia podtrzymującego.

Najczęściej raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (ogółem zakażenia wystąpiły u ok. 16% chorych w grupie UST vs ok. 15% chorych w grupie PLC podczas leczenia indukcyjnego, a w leczeniu podtrzymującym odpowiednio ok. 34% vs ok. 43%).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia podtrzymującego należały:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze
- zapalenie nosogardzieli
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- ból stawów
- niedokrwistość

Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie większą niż 5%.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Długoterminowa ocena skuteczności UST

Ocenę długoterminowego efektu leczenia ustekinumabem przeprowadzono na podstawie abstraktów konferencyjnych dostępnych dla badania UNIFI-LTE (Sands 2019, Peyrin-Biroulet 2020). Okres obserwacji oceny skuteczności wynosił 92 tygodnie leczenia podtrzymującego, możliwe było zwiększenie dawkowania z 90 mg s.c. co 12 tygodni do 90 mg s.c. co 8 tygodni od ukończenia 56 tygodnia terapii

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności długoterminowej

Badanie	Punkt końcowy	UST	
		n (%)	N
UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020)	Remisja objawów podmiotowych przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia	92 (65,2)	141
	Remisja objawów podmiotowych przy założeniu, że zwiększenie dawki UST nie oznacza niepowodzenia leczenia	111 (78,7)	141

Badanie	Punkt końcowy	UST	
		n (%)	N
UNIFI-LTE (Sands 2019b)	Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów niezależnie od zwiększenia dawki UST	83 (58,9%)	141
UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020)	Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów przy założeniu, że zwiększenie dawki UST jest niepowodzeniem leczenia	90 (63,8)	141
	Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów przy założeniu, że zwiększenie dawki UST nie jest niepowodzeniem leczenia	106 (75,2)	141
UNIFI-LTE (Sands 2019b)	Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego niezależnie od zwiększenia dawki UST	34 (50,0)	68
UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020)	Remisja objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia	39 (57,4)	68
UNIFI-LTE (Sands 2019b)	Remisja objawów podmiotowych w 44. i 92. tygodniu niezależnie od zwiększenia dawki UST	27 (77,1)	35*
UNIFI-LTE (Sands 2019)	Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów niezależnie od zwiększenia dawki UST	86 (61,0)	141
	Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego niezależnie od zwiększenia dawki UST	36 (52,9)	68
UNIFI-LTE (Sands 2019b)	Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo w 44. i 92. tygodniu	27 (77,1)	35
UNIFI-LTE (Peyrin-Biroulet 2020)	Zmiana średniej dawki kortykosteroidów* względem wartości początkowej z okresu leczenia podtrzymującego [mg/dobę]	-11,3 (8,41)	b/d

*ekwiwalent dawki prednizonu

Szczegóły zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy w rozdz. 7.

Długoterminowa analiza skuteczności wykazała częstość występowania remisji objawów podmiotowych wynosiła ok. 65% w przypadku określenia zwiększenia dawki jako niepowodzenia dotychczasowego leczenia oraz w przypadku oceny, że zwiększenie dawki nie jest równoznaczne z niepowodzeniem terapii ten odsetek wynosił ok. 79%.

W 92. tygodniu w zależności od przyjętych założeń autorów publikacji częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego wynosiła 50-57,4% chorych.

Około 77% chorych, którzy byli w stanie remisji objawów podmiotowych i klinicznej w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego, doświadczyło remisji objawów również w 92. tygodniu, co świadczy o utrzymującym się efekcie terapeutycznym leczenia ustekinumabem w długim okresie obserwacji. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów w ocenie niezależnej od zwiększenia dawki UST po 56. tygodniu wystąpiła u 61% wszystkich chorych oraz u ok. 53% chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego.

W 92. tygodniu badania UNIFI-LTE (przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia) u ok. 91% chorych nie stwierdzono konieczności stosowania kortykosteroidów. Średnia zmiana dawki kortykosteroidów w 92 tygodniu wyniosła ok. -11 mg/dobę ekwiwalentu dawki prednizonu.

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa

W badaniu UNIFI-LTE w czasie 52 tygodni obserwacji chorych nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UST	
			n (%)	N
UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)	52 tyg.*	Zdarzenia niepożądane ogółem	95 (67,4)	141
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6 (4,3)	141
UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)	52 tyg.*	Zakażenia ogółem**	61 (43,3)	141
UNIFI-LTE (Sands 2020 ab konf)	52 tyg.*	Nowotwory ogółem	1 (0,7)	141
		Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,7)	141
		Nowotwory (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry)	0 (0,0)	141

*uwzględniono dane z ostatniej wizyty dla chorych, którzy nie zostali włączeni do fazy leczenia podtrzymującego (oceny dokonano 20 tygodni po ostatniej dawce UST lub PLC). Średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 8,6 oraz 8,7 tygodnia)

**średni okres obserwacji w grupie UST oraz PLC wynosił odpowiednio: 41,8 oraz 40,8 tygodnia

Wybrane informacje na podstawie ChPL Stelara

Najczęściej występujących działania niepożądane:

- zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zapalenie jamy nosowo-gardłowej,
- zapalenie zatok
- ból głowy.
- Zawroty głowy
- Biegunka
- Mdłości
- Wymioty
- Ból pleców
- Ból mięśni
- Ból stawów
- Uczucie zmęczenia
- Rumień w miejscu wstrzyknięcia
- Ból w miejscu wstrzyknięcia

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 WZJG.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Avastin

Możliwość identyfikacji produktu W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Stelara, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym.

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Stelara u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Stelara należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego Stelara nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy. Przed podaniem produktu leczniczego Stelara należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Stelara, u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Stelara, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Stelara nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Stelara w trakcie badań klinicznych, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania produktu leczniczego stelara. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Stelara u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry niebędący czerniakiem.

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Stelara.

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Wrażliwość na lateks

Osłona na igłę strzykawki w ampułkostrzykawce produktu leczniczego Stelara jest produkowana z suchego kauczuku naturalnego (pochodna lateksu), który może powodować reakcje alergiczne u osób z wrażliwością na lateks.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak Bacillus Calmette-Guérin (BCG)] jednocześnie z produktem leczniczym Stelara. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stelara. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem

lecniczym Stelara powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Stelara mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Stelara nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydy pneumokokowe lub szczepionki przeciwężcowe.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu leczniczego Stelara oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Stelara. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Stelara. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Stelara oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych.

Immunoterapia

Produkt leczniczy Stelara nie był badany u pacjentów, u których stosowana była immunoterapia alergii. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Stelara wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą, po zastosowaniu leczenia ustekinumabem. U pacjentów z łuszczycą plackowatą jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczycy erythrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Stelara, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy STELARA, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Na dzień 03.12.2020 r. odnaleziono jeden komunikat bezpieczeństwa, który nie został uwzględniony w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara (ustekinumab):

FDA - Stelara (ustekinumab) w postaci podania podskórnego, zgłoszono działanie niepożądane w postaci śródmiąższowego zapalenia płuc (Interstitial pneumonia), FDA ocenia konieczność zaktualizowania informacji o produkcie. [January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)]

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca na podstawie ChPL w swojej analizie wskazał, że nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nie wystąpiły wśród pacjentów stosujących ustekinumab. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Stelara wśród

zdarzeń niepożądanych odnotowano występowanie nowotworów, jednak nie częściej niż w grupie placebo lub populacji ogólnej. (dostęp 1.12.2020r.)

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Stelara w trakcie badań klinicznych, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji.

Szczegóły w ChPL Stelara w rozdz. 4.8.

Do przeglądu Singh 2020 włączono 15 badań RCT, w tym badanie UNIFI. W badaniu została przeprowadzona metaanaliza sieciowa. Badania włączone do metaanalizy były zgodne z badaniami włączonymi w przeglądzie Welty 2020. Ze względu na brak szczegółowego omówienia wyników metaanalizy w przeglądzie Singh 2020, skrótowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

Tabela 21. Porównanie skuteczności indukcji remisji klinicznej oraz indukcji poprawy endoskopowej w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG po niepowodzeniu konwencjonalnym

		Induction of clinical remission						
Induction of endoscopic improvement	Ustekinumab 6 mg/kg	0.96 (0.38–2.45)	0.80 (0.35–1.83)	0.73 (0.31–1.74)	1.05 (0.48–2.32)	0.50 (0.22–1.12)	2.04 (1.03–4.05)	
	0.92 (0.45–1.89)	Tofacitinib 10 mg b.d.	0.84 (0.39–1.82)	0.76 (0.33–1.76)	1.10 (0.51–2.34)	0.52 (0.24–1.12)	2.12 (1.12–4.02)	
	0.74 (0.36–1.51)	0.80 (0.4–1.62)	Vedolizumab	0.91 (0.44–1.86)	1.31 (0.88–1.95)	0.62 (0.34–1.15)	2.54 (1.60–4.02)	
	1.07 (0.58–1.98)	1.17 (0.64–2.12)	1.45 (0.80–2.61)	Golimumab	1.44 (0.76–2.75)	0.69 (0.35–1.36)	2.79 (1.64–4.02)	
	1.17 (0.65–2.13)	1.28 (0.72–2.29)	1.59 (0.90–2.82)	1.10 (0.71–1.71)	Adalimumab	0.48 (0.26–0.86)	1.94 (1.30–2.88)	
	0.56 (0.30–1.04)	0.61 (0.34–1.11)	0.76 (0.42–1.37)	0.52 (0.33–0.83)	0.48 (0.31–0.74)	Infliximab	4.07 (2.67–6.21)	
	1.86 (1.11–3.13)	2.03 (1.23–3.34)	2.52 (1.54–4.11)	1.74 (1.25–2.41)	1.58 (1.18–2.13)	3.32 (2.39–4.60)	Placebo	

Porównania należy odczytywać od lewej do prawej. Iloraz szans dla porównań jest w komórce wspólny dla procesu definiowania kolumn i definiowania wierszy. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione. Liczby w nawiasach wskazują 95% CrI. b.d. - dwa razy dziennie

W metaanalizie sieciowej w porównaniu z placebo istniało umiarkowane przekonanie co do szacunków uzasadniających stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, vedolizumabu, tofacytynibu i ustekinumabu do indukcji remisji klinicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie (dane zostały obniżone z powodu nieprecyzyjności spowodowane niską częstością zdarzeń). W porównaniu z aktywnymi interwencjami, szacunki przemawiające za stosowaniem infliksymabu w porównaniu z adalimumabem były umiarkowane (OR 2,10; 95% CrI 1,16; 3,79); żadne z innych porównań między aktywnymi interwencjami nie różniło się istotnie. Ogólnie infliksymab (SUCRA, 0,95) został sklasyfikowany jako najwyższy pod względem wywoływania remisji klinicznej u wcześniej nieleczonych biologicznie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabela 22. Porównanie skuteczności indukcji remisji klinicznej oraz indukcji poprawy endoskopowej w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-a

		Induction of clinical remission				
Induction of endoscopic improvement	Ustekinumab 6 mg/kg	0.97 (0.11–8.72)	5.99 (1.13–31.76)	10.71 (2.01–57.20)	11.51 (2.65–49.96)	
	0.77 (0.28–2.18)	Tofacitinib 10 mg b.d.	6.18 (1.00–38.00)	11.05 (1.79–68.41)	11.88 (2.32–60.89)	
	2.98 (1.20–7.41)	3.85 (1.51–9.80)	Vedolizumab	1.79 (0.86–3.70)	1.92 (0.87–4.25)	
	3.32 (1.29–8.58)	4.29 (1.63–11.33)	1.12 (0.48–2.59)	Adalimumab	1.07 (0.48–2.41)	
	3.64 (1.78–7.46)	4.71 (2.23–9.92)	1.22 (0.70–2.15)	1.10 (0.59–2.04)	Placebo	

Porównania należy odczytywać od lewej do prawej. Iloraz szans dla porównań jest w komórce wspólny dla procesu definiowania kolumn i definiowania wierszy. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione. Liczby w nawiasach wskazują 95% CrI. b.d. - dwa razy dziennie

W zakresie remisji klinicznej ustekinumab okazał się skuteczniejszy od vedolizumabu OR=5,99 (1,13; 31,76), adalimumabu OR=10,71 (2,01; 57,20) oraz placebo OR= 11,51 (2,65; 49,96). W zakresie indukcji gojenia błony śluzowej ustekinumab okazał się skuteczniejszy od vedolizumabu OR=2,98 (1,20; 7,41), adalimumabu OR=3,22 (1,29; 8,58), oraz placebo OR=3,64 (1,78; 7,46).

U chorych z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego leczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, najwyższą częstość indukcji remisji według rankingu osiągnięto w przypadku leczenia tofacytynibem oraz ustekinumabem – oba te leki były bardziej skuteczne niż vedolizumab lub adalimumab (umiarkowana wiarygodność szacowania).

Szczegóły w publikacji Singh 2020

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce ustekinumabu (Stelara, UST) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) w ramach programu lekowego. Stosowanie UST porównano z infliksymabem (INF, dot. wyłącznie populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego), wedolizumabem (WED) i tofacytynibem (TOF) w ramach analizy użyteczności kosztowej w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). Schemat modelu Markowa wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej. Szczegółowy opis założeń modelu wnioskodawcy znajduje się na ss. 20-24.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie metaanalizy sieciowej Welty 2020.

Uwzględnione koszty

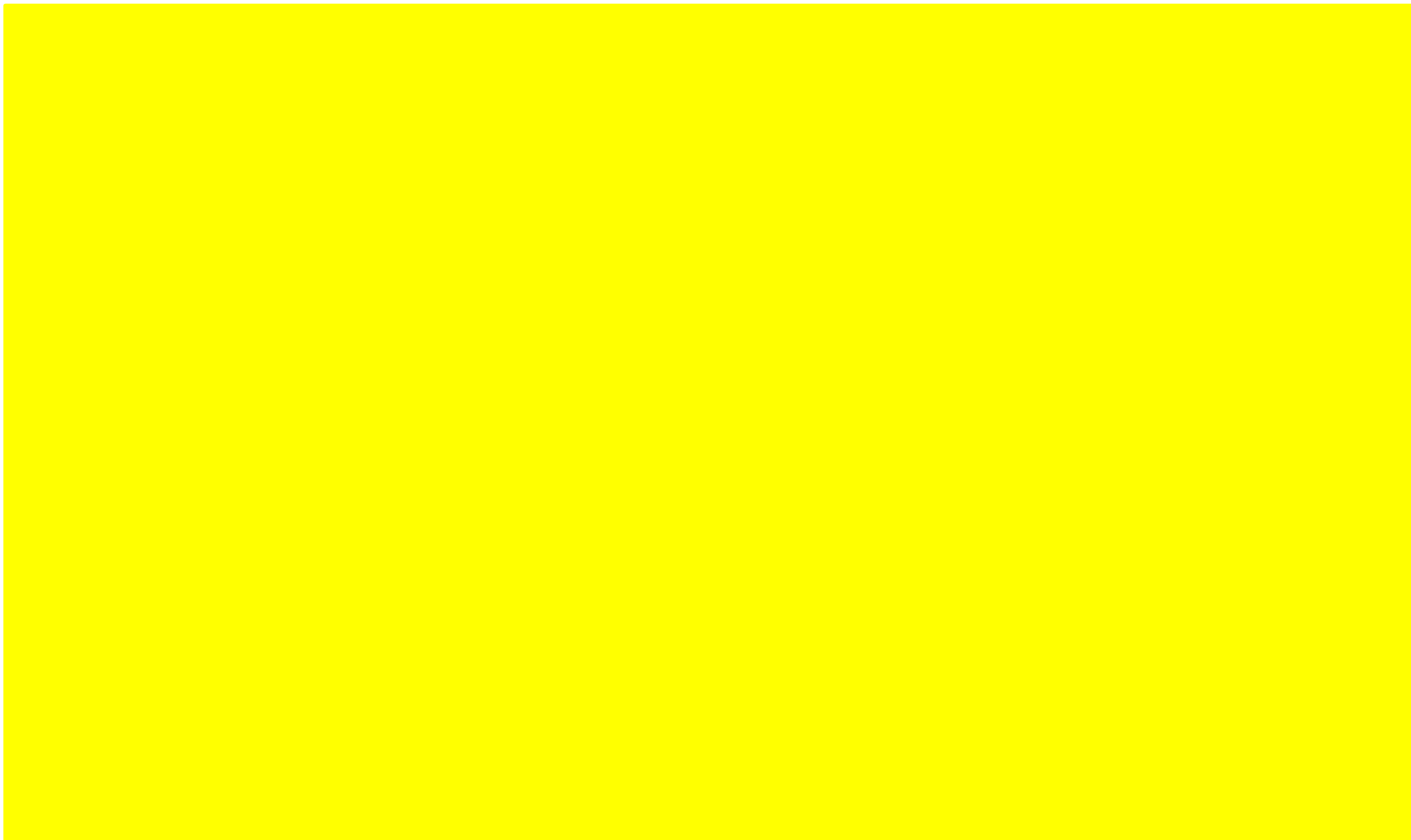
Wnioskodawca uwzględnił koszty stosowanych leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszty zależne od stanu zdrowia i koszty operacji.

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie Woehl 2008 w analizie podstawowej.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.



5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, perspektywa NFZ

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – populacja chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, perspektywa NFZ

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UST w miejsce INF, WED lub TOF w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania UST vs INF wyniósł [REDACTED], dla porównania UST vs WED wyniósł [REDACTED], a dla porównania UST vs TOF [REDACTED].

Podobnie stosowanie UST w miejsce WED lub TOF w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznego jest również droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania UST vs WED wyniósł [REDACTED], a dla porównania UST vs TOF [REDACTED].

Wnioskodawca przedstawił również oszacowania z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), jednak ze względu na niewielki udział kosztów ponoszonych przez pacjenta wyniki z obu perspektyw są zbliżone (różnice ICUR poniżej 1 tys. zł). Wszystkie oszacowania wnioskodawcy znajdują na ss. 63-70 AE.

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów, co może znacząco wpłynąć na wnioskowanie.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowania progowej ceny zbytu netto leku przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. [REDACTED]

[REDACTED] Ceny oszacowano przy zachowaniu proporcji cen jak w wariancie z RSS. Wszystkie ceny z perspektywy NFZ zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Progowe ceny zbytu netto z perspektywy NFZ

Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z brakiem bezpośrednich badań RCT dowodzących wyższości UST, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił ceny wynikające ze zrównania CUR oszacowanego dla UTS z najniższym CUR dla komparatorów (patrz tabela poniżej). Wnioskodawca podkreśla ograniczone możliwości interpretacyjne tych wartości (z uwagi na rozbieżność czasu prowadzenia terapii i naliczania jej kosztów).

Tabela 26. Urzędowe ceny zbytu wynikające ze zrównania CUR z perspektywy NFZ

Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

¹ 155 514 zł

Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego	

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyłącznie deterministyczną analizę wrażliwości, testując takie parametry jak wiek wejścia pacjenta do modelu, użyteczności, prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie czy koszty operacji. Wyniki stabilne.

Wyniki wszystkich scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się na ss. 102-162 AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia probabilistycznej analizy wrażliwości argumentując, że „modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW [wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości] miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie)”. Analitycy Agencji nie zgadzają się z uzasadnieniem wnioskodawcy. Analiza probabilistyczna pozwala zbadać wpływ zmiany wielu parametrów jednocześnie, a jej wykonanie jest wymagane przez aktualnie obowiązujące wytyczne HTA opublikowane przez AOTMiT. Brak analizy probabilistycznej uniemożliwia określenie prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak porównania z INF po niepowodzeniu leczenia biologicznego z uwagi na brak danych klinicznych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/NIE	Przedstawiono wyłącznie analizę deterministyczną. Nie przedstawiono wymaganej zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy probabilistycznej.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy. Zwrócono uwagę na uproszczenie w konstrukcji modelu – w przypadku obydwu subpopulacji modelowano dwie linie leczenia biologicznego. Oznacza to, że pacjenci po niepowodzeniu leczenia biologicznego otrzymują łącznie trzy leki biologiczne (w tym jedną przed rozpoczęciem modelowania), a pacjenci po niepowodzeniu leczenia standardowego tylko dwa.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Zwrócono uwagę, że wnioskodawca nie wykorzystał w modelu wyników metaanalizy sieciowej, a jedynie prawdopodobieństwa zaczerpnięte z poszczególnych badań, de facto opierając modelowanie na naiwnym zestawieniu wyników. Wnioskodawca uzupełnił analizę wrażliwości o wariant wykorzystujący OR oszacowane w ramach metaanalizy sieciowej (tylko w przypadku tych parametrów, w których było to możliwe i przy uwzględnieniu ograniczeń wynikających z wykorzystania tych danych). Wprowadzona zmiana skutkowała niewielkim zwiększeniem ICUR.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie odnalazł długoterminowych badań pozwalających przeprowadzić walidację zewnętrzną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych umożliwiających przeprowadzenie walidacji konwergencji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie przyjętej przez Wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w leczeniu dorosłych, chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego WZJG.

Ponadto w ramach analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Stelara w przedstawionym wskazaniu.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego, rozumianego jako Narodowy Fundusz Zdrowia)
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Ze względu na dużą zbieżność wyników i nieznaczne różnice nie wpływające na wnioskowanie odstąpiono od przedstawienia w niniejszym dokumencie weryfikacyjnym wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej. Wyniki prezentuje tabela 18 i 20 rozdziału 2.8.2. Analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Horyzont czasowy

W analizie Wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od marca 2021 roku do końca lutego 2023 roku (pierwszy rok analizy od marca 2021 roku do końca lutego 2022 roku, zaś drugi rok od marca 2022 roku do końca lutego 2023 roku). Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. W tej sytuacji stabilizacja rynku powinna także nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytocznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

Scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Obwieszczeniem MZ ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego WZJG, tj. do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Odpowiedź definiowana jest

jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej: 1107.0, Ustekinumab. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, ponieważ w grupie limitowej 1107.0 Ustekinumab, jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej oraz o tej samej skuteczności w porównaniu do wnioskowanego produktu.

Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), [redacted] oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Populacja ogólna WZJG i ChLC: na podstawie raportu (Reguła 2017) dotyczącego hospitalizacji w 2015 r wyniosła 3 262 dorosłych i 919 pacjentów pediatrycznych, z których wg Langan 2007 46% klasyfikowanych jako przypadki o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zgodnie z Holtmann 2004 około 15-30% chorych ma przebieg przewlekłe aktywny (utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego).

Liczebność populacji docelowej: na podstawie Sprawozdań NFZ² oraz AWA Xeljanz, liczba nowych pacjentów, którzy rozpoczną leczenie w programie lekowym w pierwszym roku analizy oraz leczonych przed horyzontem czasowym analizy, u których odpowiedź na dotychczasowe leczenie została utracona. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na aktywne leczenie WED lub INF w programie lekowym w przeliczeniu na miesiąc oszacowano w Analizie ekonomicznej. Wielkość populacji w drugim roku horyzontu czasowego oszacowano jako sumę populacji z roku pierwszego oraz prognozowaną liczbę nowych chorych oraz chorych z utratą odpowiedzi na leczenie.

Tabela 28. Szacowana liczebność populacji docelowej

Wariant	Rok I	Rok II
Minimalny	457	749
Prawdopodobny	552	940
Maksymalny	715	1 248

Obecnie ustekinumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” oraz B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”. Zgodnie z danymi NFZ, w 2019 roku z leczenia ustekinumabem skorzystało 37 pacjentów.

Udział w rynku

Szacowanie rocznej liczebności populacji w scenariuszu nowym przeprowadzono w oparciu o założenia odsetka przejęcia rynku odpowiedniego dla poszczególnych wariantów.

Obecnie u chorych z WZJG w ramach programu lekowego stosowane są trzy substancje czynne: INF, WED oraz TOF (od 09.2020). Wnioskodawca przyjął założenie, że udziały WED oraz INF w populacji leczonej w programie lekowym będą takie same zarówno na pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia, w całym horyzoncie czasowym analizy, TOF osiągnie udziały w rynku równe udziałom WED i INF do końca 2. roku analizy.

² załącznik do uchwał: 3/2019/III z 15 marca 2019 r. oraz 6/2020/III z 23 marca 2020 Rady Narodowego Funduszu Zdrowia sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności

W przypadku chorych wcześniej leczonych, którzy wykażą utratę odpowiedzi, przyjęto założenie, iż terapia WED lub INF była pierwszą linią leczenia, po niepowodzeniu WED chory może zastosować TOF lub INF, zaś po niepowodzeniu leczenia INF - TOF lub WED.

Założenia udziału UST:



Tabela 29. Udziały substancji czynnych w rynku - scenariusz istniejący i nowy

Leczenie	I linia leczenia			II linia leczenia		
	Początek horyzontu	Rok I	Rok II	Początek horyzontu	Rok I	Rok II
INF						
WED						
TOF						
UST						

Koszty

Dane wejściowe w modelu dotyczące kosztów oraz ich zużycia sparametryzowano w oparciu o dane z modelu ekonomicznego.

W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszty zależne od stanu zdrowia, koszty operacji. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Szczegóły: AE Wnioskodawcy rozdział 8.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	1 239	1 365
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	37	37
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	173	211

* - wartość dotyczy wariantu najbardziej prawdopodobnego

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant prawdopodobny) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant minimalny) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant maksymalny) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Stelara spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano udział pacjentów po utracie odpowiedzi na leczenie biologiczne I linii szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.1.2 <i>Dane wejściowe do modelu</i>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał horyzont czasowy zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, skorelowane z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, przedstawionej w rozdziale 5 <i>Ocena analizy ekonomicznej</i> niniejszego opracowania
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	za niewystarczający należy uznać opis założeń dotyczących udziału UST w II linii leczenia
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	w AKL wnioskodawcy wskazano jako komparatory TOF i WED, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjmuje się INF, TOF, WED komparator INF nie został wskazany w AKL
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	niemożliwe do rozstrzygnięcia
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	deklarowana we wnioskach refundacyjnych wielkość sprzedaży pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 6.1.1 <i>Opis modelu Wnioskodawcy</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 6.1.1 <i>Opis modelu Wnioskodawcy</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i>

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

Założenia dotyczące udziału przejmowania rynku stanowią pewne ograniczenie analizy, jednak Wnioskodawca nie jest w posiadaniu danych pozwalających dokładnie określić podział rynku na poszczególnych liniach leczenia, w związku z czym wybrano rozwiązanie, które przeciętnie pozwala uzyskać najmniejsze odchylenie od sytuacji rzeczywistej.

W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w analizie ekonomicznej.

Ograniczenia wg analityków Agencji:

Założenia dotyczące możliwości przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia w modelu, z uwagi na brak danych klinicznych oraz wskazań do stosowania proponowanych sekwencji substancji czynnych z grupy środków biologicznych stanowią ograniczenie analizy oraz nie znajduje uzasadnienia w strukturze proponowanego programu lekowego.

Główne ograniczenie analizy może wynikać z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej, przedstawione przez Wnioskodawcę dane nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej, tj. populacji pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia ustekinumabem w ramach programu lekowego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Z uwagi na bardzo duże podobieństwo wyników w perspektywie wspólnej i perspektywie płatnika publicznego (różnice na poziomie setnych części procenta) wyników w perspektywie wspólnej nie prezentowano w dokumencie tekstowym.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- wieku wejścia do modelu,
- masy ciała leczonych pacjentów,
- odsetka: leczonych mężczyzn w programie, chorych z powikłaniami po operacji, chorych stosujących poszczególne grupy leków w ramach leczenia standardowego,
- ryzyka zgonu,
- zużycia UST w indukcji,
- prawdopodobieństwa operacji w cyklu,
- prawdopodobieństw: odpowiedzi na leczenie INF oraz utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii INF (po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz niepowodzeniu leczenia w programie lekowym), utrzymania odpowiedzi na aktywne leczenie WED lub INF w programie lekowym w przeliczeniu na miesiąc,
- kosztów 1 mg INF, podania leku we wlewie dożylnym w ramach programu lekowego, operacji,

- maksymalnego czasu nieprzerwanego stosowania UST w programie,
- liczby badań przeprowadzonych u chorych odpowiadających na leczenie ,
- udziałów UST w populacji chorych włączanych do leczenia w programie lekowym w scenariuszu nowym na koniec II roku analizy (I oraz II linia),
- sposób szacowania parametrów skuteczności.

Największy wpływ na wyniki ma przyjęcie alternatywnych scenariuszy dla udziałów UST w populacji chorych włączanych do leczenia w programie lekowym w scenariuszu nowym na koniec II roku analizy zarówno jeżeli chodzi o zmiany dla I oraz II linii leczenia.

Minimalny wpływ na koszty inkrementalne odnotowano w przypadku testowania pozostałych parametrów i scenariuszy.

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte założenia do testowania scenariuszy w ramach analizy wrażliwości wydają się w niektórych przypadkach być nieuprawnionymi, ponadto zakres ich zmienności jest zbyt ograniczony, żeby wnioskować o stabilności wyników.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Selara spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W przeprowadzonej analizie racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązania, których wprowadzenie pozwoli na osiągnięcie znacznych oszczędności w budżecie płatnika publicznego. Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.

Scenariusz przedstawiony w analizie racjonalizacyjnej opiera się na rozwiązaniu zakładającym, że wysokość limitu finansowania każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii będzie jednorazowo obniżana o 3% przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup lekowych z wyłączeniem leku Stelara. Wiąże się to tym samym z obniżeniem ceny urzędowej każdego leku o około 3% na dwa lata jeżeli decyzja refundacyjna będzie wydana na inny okres (3 bądź 5 lat) wówczas obniżona cena będzie obowiązywała w tym okresie oraz przy kolejnych decyzjach refundacyjnych (i utrzymania tej ceny w kolejnych decyzjach refundacyjnych) z uwagi na fakt, że okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla wszystkich leków wchodzących w skład listy leków refundowanych w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapeutyków wynosi właśnie dwa lata (z wyjątkami w Wykazie leków refundowanych dla kilku leków przypisano inny okres obowiązywania decyzji).

Do głównych parametrów zawartych w kalkulacjach należą:

- koszty leków (w analizowanym przypadku wysokość limitu finansowania);
- wielkość refundacji (w sztukach zrefundowanych opakowań danego leku).

Na podstawie wysokości limitów finansowania dla leków i przy założeniu wskazanej obniżki tej wielkości przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji refundacyjnej, obliczono kolejno nowe wysokości limitów finansowania dla każdego leku oraz oszczędności generowane na jednym zrefundowanym opakowaniu danego leku (wszystkie obliczenia znajdują się w dołączonym do analizy dokumencie elektronicznym). Uwzględniając dane refundacyjne NFZ z okresu styczeń 2019 r. – marzec 2019 r., obliczono teoretyczne wielkości refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 2 lata). Tym samym dla leków, którym obowiązywanie decyzji refundacyjnej kończy się wraz z dniem 1 marca 2021 r., oszczędności dla płatnika publicznego generowane będą przez cały okres obowiązywania nowej i kolejnych decyzji refundacyjnych (wynoszący 2 lata).

W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić [REDAKTOWANE] w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Trzech ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji	Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów po kolektomii z nawracającym zapaleniem zbiornika opornym na antybiotyki Możliwość leczenia biologicznego u pacjentów z aktywnością choroby 6 i więcej (a nie 7 i więcej) w skali Mayo.	Nie powinno się uzależniać zastosowania leków biologicznych od wcześniejszego stosowania cyklosporyny	Z uwagi na niewielką częstotliwość stosowania cyklosporyny do rozważenia usunięcie zapisu Z uwagi na standardy leczenia do rozważenia zmiana zapisu o konieczności stosowania glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych na opcję glikokortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych
Badania przy kwalifikacji do leczenia	-	Brak uwag	Do rozważenia usunięcie nieuzasadnionego w tym przypadku medycznie odczynu Biernackiego
Monitorowanie skuteczności leczenia	-	Brak uwag	Do rozważenia zmiana całkowitej skali Mayo przy ocenie skuteczności indukcji remisji na częściową skalę Mayo (bez konieczności wykonywania badania endoskopowego)
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	-	Brak uwag	Brak uwag
Czas leczenia w programie	Jak wyżej: możliwość kontynuacji leczenia do utraty skuteczności jest w innych krajach rzeczą oczywistą, nie wymagającą negocjacji.	Konieczność rozszerzenia terapii na terapię ciągłą- zmniejsza to koszty leczenia późniejszych powikłań związanych z wytwarzaniem przeciwciał oraz koniecznością operacyjnego leczenia późnych powikłań.	Czas leczenia w programie lekowym powinien być bezterminowy do momentu uzyskiwania odpowiedzi na leczenie danym preparatem biologicznym. W przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych decyzja odnośnie zmiany formy leczenia powinna podlegać lekarzowi prowadzącemu
Kryteria wyłączenia	-	Brak uwag	Do rozważenia usunięcie zapisu uzależniającego leczenie od punktacji Mayo (dla przykładu liczba wypróżnień może być uzależniona od czynników niezwiązanych z chorobą podstawową jelita)
Inne uwagi	-	-	Usprawnienie systemu SMPT (również pod względem informatycznym), zniesienie konieczności przepisywania badań kwalifikacyjnych np. morfologii,

Część programu	prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	dr Krzysztof Bartosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	[REDACTED]
			<i>zniesienie konieczności wpisywania dawek leków - aktualnie jest to podwójnie wykonywana praca, ponieważ leki są 2 krotnie raportowane, co z uwagi na niedobory kadrowe utrudnia sprawne prowadzenie leczenia biologicznego</i>

Uwagi analityków Agencji

Kryteria kwalifikacji

- uwagę zwraca definicja pacjentów kwalifikujących się do leczenia ustekinumabem, którzy określani są jako pacjenci z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, podczas gdy pozostałych pacjentów określono jako pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie, przez co wymagane jest doprecyzowanie tego kryterium.

Czas leczenia w programie

- zasadne byłoby wskazanie dłuższego horyzontu czasowego stosowania substancji czynnych.

Inne uwagi

- uściślenia wymagałyby zapisy dotyczące klasyfikacji linii leczenia i możliwości stosowania po sobie kolejnych opcji terapeutycznych.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) we wskazaniu leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>
- Rumunia - <https://www.anm.ro/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.11.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Stelara, ustekinumab, ulcerative colitis (lub inna w zależności od wersji językowej).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na stopień zaawansowania WZJG określony jako od umiarkowanego do ciężkiego, aktywną postać choroby, stosowanie uprzedniego leczenia zawierającego konwencjonalne stosowanie przeciwzapalnych aminosalicylanów oraz kortykosteroidów i/lub leczenia biologicznego, na które odpowiedź została utracona, stwierdzono nietolerancję lub występowanie przeciwwskazań.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Stelara (ustekinumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	Umiarkowana lub ciężkiego stopnia, aktywna postać WZJG	<p>Rekomendacja pozytywna. Ustekinumab jest zalecany jako opcja w leczeniu czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych, gdy terapia standardowa* lub środek biologiczny# nie jest tolerowany lub pacjent nie odpowiada lub stracił odpowiedź na leczenie, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działanie inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa nie powiodł się (to znaczy pacjent zareagował niewystarczająco lub stracił odpowiedź na leczenie) • lub inhibitor czynnika martwicy nowotworu alfa nie jest tolerowany przez pacjenta lub jest nieodpowiedni, • firma dostarczy ustekinumab po tej samej lub niższej cenie niż uzgodniona z Działem Handlowym Leków <p>* - zawierająca aminosalicylany, kortykosteroidy, tiopuryny # - wedolizumab, infliksymab, adalimumab, golimumab</p>
SMC 2020	Umiarkowana lub ciężkiego stopnia, aktywna postać WZJG	<p>Rekomendacja pozytywna. Do leczenia dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną, pacjenci, którzy utracili odpowiedź lub nie tolerowali terapii konwencjonalnej i/lub leków biologicznych, albo mają przeciwwskazania medyczne do takich terapii</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2019	Umiarkowana lub ciężkiego stopnia, aktywna postać WZJG	Rekomendacja pozytywna. Leczenie dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną, utracili odpowiedź lub nie tolerowali terapii konwencjonalnej i/lub leków biologicznych, lub mają przeciwwskazania medyczne do takich terapii
NCPE 2019	Umiarkowana lub ciężkiego stopnia, aktywna postać WZJG	Rekomendacja pozytywna. Ustekinumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja terapii konwencjonalnej lub biologicznej lub u których występują przeciwwskazania do takich terapii.
CADTH 2020	Umiarkowana lub ciężkiego stopnia, aktywna postać WZJG	<p>Rekomendacja pozytywna. Kanadyjski Komitet Ekspertów Leków CADTH zaleca refundację ustekinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną lub nie tolerancja terapii konwencjonalnej i/lub leków biologicznych. przeciwwskazania do takich terapii tylko przy spełnieniu poniższych warunków.</p> <p>Kryteria odnowienia</p> <p>Pacjent musi uzyskać odpowiedź kliniczną na terapię indukcyjną w ciągu ośmiu tygodni przed refundacją leczenia ustekinumabem i kontynuacją leczenia podtrzymującego.</p> <p>Warunki przepisywania leku</p> <p>Przepisywanie ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinno być ograniczone do gastroenterologów.</p> <p>Warunki cenowe</p> <p>Koszt leczenia ustekinumabem nie powinien przekraczać kosztu najmniej kosztownego leku biologicznego, obecnie refundowanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 25.09.2020, znaki: PLR.4500.451.2020.9.PB, PLR.4500.452.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 25.09.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Stelara, Ustekinumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg, 1, fiol. 30 ml, kod EAN: 05909991307066
- Stelara, Ustekinumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 05909997077512

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W WZJG zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, skąd szerzą się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach obejmując procesem zapalnym całe jelito grube.

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.

Według informacji zawartych na stronie Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanym nasileniu dotyczy około 30% chorych, natomiast ciężka postać choroby – około 10% chorych, w 2018 r. ogólna liczba chorych ≥ 18 r.ż. na WZJG w Polsce wynosiła 66 135 osób.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest stanem trwającym całe życie, z nawrotami i remisjami. Śmiertelność jest nieco wyższa niż w populacji ogólnej. Łączny wskaźnik kolektomii po dziesięciu latach wyniósł 9,8%. 83% osób początkowo miało nawracającą chorobę, po pięciu latach u połowy nie stwierdzano nawrotów. Około 20% osób z zapaleniem odbytnicy lub lewostronnym zapaleniem jelita grubego przeszło do rozległego zapalenia jelita grubego. Rokowanie ostrego ciężkiego zapalenia jelita grubego zależy od ich początkowej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce chorzy z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.55. (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)) infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem.

Uwzględniając praktykę kliniczną leczenia WZJG, za podstawowy komparator dla UST w niniejszej analizie należy uznać WED, gdyż będzie to technologia z większym prawdopodobieństwem zastępowana przez UST.

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące komparatory w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego porównano UST z INF; WED; TOF; z kolei po niepowodzeniu leczenia biologicznego porównano UST z WED i TOF, brak porównania z infliksymabem z uwagi na brak danych klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki skuteczności zostały oparte na metaanalizie sieciowej Welty 2020.

W przypadku odpowiedzi klinicznej na leczenie indukcyjne u chorych bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie WED i TOF wynosiło odpowiednio 63% i 84%. Dla rocznego okresu obserwacji w tej podgrupie uzyskano wysokie prawdopodobieństwa wyższej skuteczności zastosowania wnioskowanej terapii w porównaniu do komparatorów (UST vs INF (Pr=99,43%), UST vs TOF (Pr=99,34%) oraz UST vs WED (Pr=91,35%).

U chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego prawdopodobieństwa uzyskane dla porównań częstości występowania odpowiedzi klinicznej dla okresu indukcji wynosiły 56% dla UST vs TOF oraz 78% dla UST vs WED. Dla dłuższego okresu obserwacji wartości prawdopodobieństw są o wiele wyższe. Prawdopodobieństwo,

że terapia UST jest skuteczniejsza (w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi klinicznej) niż terapia WED i TOF wyniosło ponad 80%.

Wyniki dla remisji klinicznej w okresie indukcji dla chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego nie wskazują na przewagę UST względem komparatorów. Natomiast wyniki dla dłuższego okresu (1 rok) obserwacji, uzyskano w przypadku porównania z każdym z komparatorów przewagę UST. Uzyskano wysokie wartości Pr (od ok. 84% w przypadku porównania UST vs WED do ok. 92% dla porównania vs INF).

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego nie wykazano wyższości UST nad terapią TOF w zakresie indukcji remisji klinicznej, natomiast w przypadku porównania z WED wykazano przewagę leczenia UST. Prawdopodobieństwo, że leczenie UST wiąże się z większą skutecznością kliniczną wyniosło 86%. Dla częstości występowania remisji klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok nie odnotowano przewagi UST nad WED (Pr=48,53%), jednakże w przypadku porównania z TOF wartość OR była większa od 1, a wartość Pr wynosiła ok. 61%.

U chorych wcześniej nieleczonych biologicznie lub bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego nie wykazano przewagi ustekinumabu względem komparatorów w zakresie częstości uzyskania wygojenia błony śluzowej w okresie leczenia indukcyjnego. W rocznym okresie obserwacji natomiast uzyskano wartości OR większe niż 1 dla porównań UST vs komparatory. Odnotowano wartości Pr (od ok. 82% vs INF do ok. 96% vs TOF), co świadczy o wysokim prawdopodobieństwie wyższej skuteczności w przypadku zastosowania ustekinumabu w miejsce komparatorów.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego wartość OR równa 2,19 wskazuje na wyższość terapii UST względem WED dla częstości wygojenia błony śluzowej. Prawdopodobieństwo równe 93% oznacza, że terapia UST jest prawdopodobnie bardziej skuteczna niż terapia WED. W przypadku porównania z TOF nie wykazano przewagi interwencji badanej.

Biorąc pod uwagę, że WZJG jest chorobą przewlekłą, a całkowite wyleczenie jest prawdopodobnie niemożliwe, za kluczowe należy uznać wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym i to one powinny stanowić podstawę wnioskowania o skuteczności danej terapii. Zgodnie z zapisami projektu zmienionego programu lekowego B.55. (WZJG) (ICD-10 K51) chorzy będącym leczeni ustekinumabem przez 24 miesiące.

Na podstawie badania UNIFI-LTE będącym przedłużeniem badania UNIFI przedstawiono efekt leczenia ustekinumabem u chorych na WZJG w dłuższym horyzoncie czasowym (92 tygodnie leczenia podtrzymującego). W badaniu UNIFI-LTE od 56. tygodnia na podstawie oceny klinicznej dopuszczano możliwość zwiększenia dawkowania UST do co 8 tygodni. Zakładając, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia, częstość występowania remisji objawów podmiotowych wynosiła ok. 65%. W przypadku założenia, że zwiększenie dawki nie jest równoznaczne z niepowodzeniem terapii ten odsetek wynosił ok. 79%. W 92. tygodniu w zależności od przyjętych założeń autorów publikacji częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego wynosiła 50-57,4% chorych. Około 77% chorych, którzy byli w stanie remisji objawów podmiotowych i klinicznej w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego, doświadczyło remisji objawów również w 92. tygodniu, co świadczy o utrzymującym się efekcie terapeutycznym leczenia ustekinumabem w długim okresie obserwacji. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów w ocenie niezależnej od zwiększenia dawki UST po 56. tygodniu wystąpiła u 61% wszystkich chorych oraz u ok. 53% chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego. W 92. tygodniu badania UNIFI-LTE (przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia) u ok. 91% chorych nie stwierdzono konieczności stosowania kortykosteroidów. Średnia zmiana dawki kortykosteroidów w 92 tygodniu wyniosła ok. -11 mg/dobę ekwiwalentu dawki prednizonu.

Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa na podstawie randomizowanego badania UNIFI przedstawiono w populacji ogólnej, ponieważ dane uwzględniające podgrupy chorych wyodrębnione w ramach populacji docelowej nie były dostępne. W celu przeprowadzenia pełnej oceny profilu bezpieczeństwa dane dla ustekinumabu zestawiono z grupą PLC-PLC (tj. chorych z populacji nierandomizowanej otrzymującej PLC przez cały okres leczenia).

Zgon odnotowano tylko u jednego chorego w grupie otrzymującej UST w okresie leczenia indukcyjnego. To zdarzenie zostało jednak uznane przez badacza za niezwiązane z terapią ustekinumabem. Natomiast do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały u ok. 3% chorych z grupy stosującej UST vs ok. 7% chorych z grupy PLC podczas leczenia indukcyjnego. Różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w 8. tygodniu badania UNIFI pomiędzy grupą otrzymującą UST a grupą otrzymującą PLC była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Podczas leczenia podtrzymującego natomiast obserwowano zbliżony

odsetek chorych w grupie badanej i kontrolnej (7,6% chorych w grupie stosującej UST i 7,8% chorych z grupy stosującej PLC), u których odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Zdarzenia niepożądane ogółem podczas leczenia indukcyjnego zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (u ok. 51% chorych z grupy otrzymującej UST i u 48% chorych z grupy otrzymującej PLC). Niekorzystny istotny statystycznie efekt terapii ustekinumabem w 8. tygodniu badania UNIFI zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia – w grupie otrzymującej interwencję badaną częściej raportowano ból jamy ustnej i gardła. Natomiast w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z objawami WZJG różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Najczęściej u chorych występowały zdarzenia niepożądane z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (u ok. 16% chorych w grupie UST vs ok. 15% chorych w grupie PLC podczas leczenia indukcyjnego, a w leczeniu podtrzymującym odpowiednio ok. 34% vs ok. 43%). W badaniu UNIFI w okresie leczenia podtrzymującego zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 5,2% chorych w grupie otrzymującej UST oraz u 12,6%.

W badaniu UNIFI-LTE dane na temat bezpieczeństwa interwencji badanej zbierano przez 52 tygodnie – w okresie od 44. tygodnia do 96. tygodnia badania. W tym czasie nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 5% chorych, a ciężkie zakażenia u ok. 3% chorych. Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego dotyczyło ok. 67% chorych. Odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia był niewielki i wynosił ok. 4%. Zakażenia ogółem występowały z częstością ok. 43%. Nowotwór wystąpił u jednego chorego (nieczerniakowy rak skóry).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie UST w miejsce INF, WED lub TOF w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania UST vs INF wyniósł [redacted], dla porównania UST vs WED wyniósł [redacted], a dla porównania UST vs TOF [redacted].

Podobnie stosowanie UST w miejsce WED lub TOF w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznego jest również droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania UST vs WED wyniósł [redacted], a dla porównania UST vs TOF [redacted].

Wnioskodawca przedstawił również oszacowania z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), jednak ze względu na niewielki udział kosztów ponoszonych przez pacjenta wyniki z obu perspektyw są zbliżone (różnice ICUR poniżej 1 tys. zł). Wszystkie oszacowania wnioskodawcy znajdują na ss. 63-70 AE.

[redacted] Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów, co może znacząco wpłynąć na wnioskowanie.

W związku z brakiem bezpośrednich badań RCT dowodzących wyższości UST, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił ceny wynikające ze zrównania CUR oszacowanego dla UST z najniższym CUR dla komparatorów (patrz tabela poniżej). Wnioskodawca podkreśla ograniczone możliwości interpretacyjne tych wartości (z uwagi na rozbieżność czasu prowadzenia terapii i naliczania jej kosztów).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Stelara spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nadesłane opinie ekspertów klinicznych głównie dotyczą kryteriów kwalifikacyjnych i czasu leczenia w programie. Ankietowani wskazali za zasadne usunięcie zapisu dotyczącego stosowania cyklosporyny jako warunku kwalifikacyjnego oraz poszerzenie populacji o pacjentów z powikłaniami po kolektomii. Eksperti zgodnie wskazują dodanie zapisu umożliwiającego wydłużenie prognozowanego czasu leczenia ustekinumabem. Ponadto jeden z ekspertów wskazuje na możliwość zmian kryteriów oceny skuteczności i monitorowania poprzez zastosowanie innej skali niż Mayo. Analitycy Agencji zwracają uwagę na doprecyzowanie definicji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ustekinumabem oraz uściślenia zapisów dotyczących klasyfikacji linii leczenia i możliwości stosowania po sobie kolejnych leków biologicznych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (NICE, SMC, CADTH, AWMSG, NCPE). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na stopień zaawansowania WZJG określony jako od umiarkowanego do ciężkiego, aktywną postać choroby, stosowanie poprzedniego leczenia zawierającego konwencjonalne rozumiane jako stosowanie przeciwzapalnych aminosalicylanów oraz kortykosteroidów i/lub leczenia biologicznego, na które odpowiedź została utracona, stwierdzono nietolerancję lub występowanie przeciwwskazań.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem aktualizacji przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia probabilistycznej analizy wrażliwości argumentując, że „modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW [wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości] miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie)”. Analitycy Agencji nie zgadzają się z uzasadnieniem wnioskodawcy. Analiza probabilistyczna pozwala zbadać wpływ zmiany wielu parametrów jednocześnie, a jej wykonanie jest wymagane przez aktualnie obowiązujące wytyczne HTA opublikowane przez AOTMiT.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
BSG 2019	Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. i in., British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults, <i>Gut</i> 2019, 68: s1-s106
Danese 2020	Danese S., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L. i in., Positioning therapies in ulcerative colitis, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2020, S1542-3565(20)30096-3
Peyrin Biroulet 2020	Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B. i in., DOP76 Corticosteroid sparing effects of ustekinumab therapy for ulcerative colitis through 2 years: UNIFI long-term extension, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2020, 14: S113-S114
Sands 2019	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis, <i>N Engl J Med.</i> 2019, 381(13): 1201-1214
Sands 2019a	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., LB01 Efficacy and safety of ustekinumab for ulcerative colitis through 2 years: UNIFI LONG-TERM EXTENSION, <i>United European Gastroenterology Journal</i> 2019, 7(10): 1411-1425
Sands 2019b	Sands B.E., Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V., Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis, <i>n engl j med</i> 381(13): 1215-1226
Sands 2020	Sands B.E., Abreu M.T., Leong R.W.L., P565 Efficacy and safety of long-term treatment with ustekinumab in moderate–severe ulcerative colitis patients with delayed response to ustekinumab induction: Results from UNIFI 2-year long-term extension, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2020, 14: S476-S477
Singh 2020	Singh S., Murad M.H., Fumery M., First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis, <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2020, S1542-3565(20)30044-6
Singh 2020a	Singh S., Allegretti J.R., Siddique S.M., AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis, <i>Gastroenterology</i> 2020, 158(5): 1465-1496
Welty 2020	Welty M., Mesana L., Padhiarc A., Naessens D. i in., Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2020, 36(4): 595-606
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. 2020 https://www.nice.org.uk/guidance/ng130
ACG 2019	Rubin, David T. MD, FACP; Ananthkrishnan, Ashwin N. MD, MPH; Siegel, Corey A. MD, MS; Sauer, Bryan G. MD, MSc (Clin Res), FACP (GRADE Methodologist); Long, Millie D. MD, MPH, FACP ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults, <i>The American Journal of Gastroenterology</i> : March 2019 - Volume 114 - Issue 3 - p 384-413 doi: 10.14309/ajg.000000000000152
AGA 2020	D. Feuerstein J., L. Isaacs K., Schneider Y., Mehmood Siddique S., Falck-Ytter Y., Singh S., Chachu K., Day L., Lebwohl B., Muniraj T., Patel A., F. Peery A., Shah R., Sultan S., Singh H., Singh S., Spechler S., Su G., P. Thrift A., M. Weiss J., V. Weizman A., Feuerstein J., Singh S., Isaacs K., Schneider Y., Falck-Ytter Y., Mehmood Siddique S., Allegretti J., Terdiman J., Singh S., Mehmood Siddique S., AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis, <i>Gastroenterology</i> , Volume 158, Issue 5, 2020, Pages 1450-1461, ISSN 0016-5085, https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006 . (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520300184)
BSG 2019	Oakland K., Chadwick G., E East J., Guy R., Humphries A.,Jairath V., McPherson S., Metzner M., Morris J., F Murphy M., Tham T., Uberoi R., McCulloch Veitch A., Wheeler J., Regan C., Hoare J., Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology, 2019
ECCO 2017	Harbord M.,Eliakim R.,Bettenworth D.,Karmiris K.,Katsanos K.,Kopylov U.,Kucharzik T., Molnár T.,Raine T.,Sebastian S.,Tavares de Sousa H.,Dignass A.,Carbonnel F., for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], Corrigendum: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management, 2017
PTG 2013	Eder, P., Łodyga, M., Łykowska-Szuber, L., Bartnik, W., Durlik, M., Gonciarz, M., Kłopocka, M., Linke, K., Małecka-Panas, E., Radwan, P., and Rydzewska, G. (2013). Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Society of Gastroenterology. <i>Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny</i> , 8(1), pp.1-20. https://doi.org/10.5114/pg.2013.34176

WGO 2015	World Gastroenterology Organisation, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease, 2015
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. 2020
SMC 2020	Janssen-Cilag Ltd UK, ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90 mg solution for injection (vials) and solution for injection in pre-filled syringe (Stelara®), 2020
AWMSG 2019	All Wales Medicines Strategy Group, TA633: Usterkinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, 2019
NCPE 2019	National Centre for Pharmacoeconomics, Ustekinumab (Stelara®) for Ulcerative colitis HTA ID: 19048, 2019
CADTH 2020	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, 2020

Pozostałe publikacje

ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara, https://www.ema.europa.eu/ (data dostępu 20.04.2020 r.)
Szczekliak 2018	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Zagórowicz 2011	Zagórowicz E., Bartnik W., Obraz kliniczny wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, Atlas kliniczno-patologiczny nieswoistych chorób zapalnych jelit, 2011
Woehl 2008	Woehl A., Hawthorne A., McEwan P., The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis. Gut 2008; 57(Suppl1):A153
Glinkowski 2018	Glinkowski S., Marcinkowska D., Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ocena aktywności choroby na podstawie współcześnie stosowanych skal, Nowa Med 2018; 25(3): 123-137

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego