

## Rekomendacja nr 93/2020

z dnia 15 grudnia 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Stelara, ustekinumab, w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** 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;

w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, na dotychczas zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Pod uwagę wzięto fakt, że wyniki analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie na przewagę ustekinumabu (w leczeniu WZJG w każdym z ocenianych stadiów zaawansowania choroby, po wcześniejszych terapiach czy względem ocenianych punktów końcowych) względem dostępnych alternatywnych terapii finansowanych ze środków publicznych.

W zakresie remisji klinicznej odnotowano wyższe prawdopodobieństwo przewagi ustekinumabu nad komparatorami przy rocznym okresie obserwacji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, ale w zakresie samej indukcji nie wykazano takiej przewagi. W populacji chorych leczonych biologicznie nie wykazano wyższości UST nad tofactynibem, natomiast w przypadku porównania z wedolizumabem wykazano przewagę leczenia UST. Dla rocznego okresu obserwacji wyniki dla tej populacji chorych były odwrotne – wykazano przewagę nad tofactynibem, ale nie nad wedolizumabem.

W przypadku wygojenia błony śluzowej u chorych wcześniej nieleczonych biologicznie nie wykazano przewagi UST nad komparatorami dla samej indukcji, natomiast dla rocznego okresu obserwacji taką przewagę wykazano. W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego wykazano wyższe prawdopodobieństwo skuteczności UST względem wedolizumabu, ale nie wykazano takiej przewagi w porównaniu z tofactynibem.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że różnica w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w 8. tygodniu badania UNIFI pomiędzy grupą otrzymującą UST a grupą otrzymującą placebo była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Podczas leczenia podtrzymującego natomiast obserwowano zbliżony odsetek chorych w grupie badanej i kontrolnej. Nie było jednak możliwe porównanie UST z komparatorami w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Mając na uwadze, że wyżej wymienione wyniki pochodzą z porównania pośredniego i zmieniające się wnioskowanie o przewadze analizowanych interwencji w zależności od subpopulacji chorych czy też okresu terapii, tym bardziej należy je traktować z ostrożnością.

Na ocenę wpływa również fakt, że pomimo wykazania w analizie ekonomicznej [redacted] [redacted] ocenianej technologii w wariancie uwzględniającym instrument podziału ryzyka, jednak w kilku scenariuszach analizy wrażliwości [redacted]. Nie jest również dostępna analiza probabilistyczna, pozwalająca ocenić prawdopodobieństwo efektywności kosztowej. Ponadto, analiza wpływu na budżet wykazała dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego.

Powyższe argumenty wskazują na brak zasadności objęcia refundacją ustekinumabu na proponowanych warunkach.

Ze względu na potencjalną skuteczność długoterminową ustekinumabu oraz dostęp do technologii medycznej o innym mechanizmie działania, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara w programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w kategorii dostępności: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego dotychczas instrumentu dzielenia ryzyka i doprecyzowania zapisów programu lekowego zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara, ustekinumab, dla którego proponowana cena zbytu wynosi w zależności od prezentacji:

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny w programie lekowym B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1107.0, Ustekinumab. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

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  $\geq 18$  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 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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. Należy jednak wskazać, że uwagi na brak danych klinicznych nie było możliwe uwzględnienie infliksymabu jako komparatora w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego, natomiast w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego wnioskodawca uwzględnił wszystkie trzy wyżej wymienione leki.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Stelara jest wskazany:

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

niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca.

- o w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii.
- o 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 mieści się we wskazaniu rejestracyjnym dot. WZJG, przy czym w programie zdefiniowano bardziej szczegółowe warunki kwalifikacji do terapii.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono 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;
- dwa przeglądy systematyczne bez metaanalizy: Danese 2020, BSG 2019.

Po ocenie jakości dowodów naukowych ostatecznie odstępiono od przedstawienia wyników Singh 2020a, Danese 2020, BSG 2019 (bardzo niska jakość).

Do przeglądu Singh 2020 włączono badania zgodne z tymi włączonymi w przeglądzie Welty 2020. Ze względu na brak szczegółowego omówienia wyników metaanalizy w przeglądzie Singh 2020, wyniki zostały przedstawione jedynie skrótowo.

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).

*Skuteczność kliniczna*

Odpowiedź kliniczna

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 komparatorami wynosiło odpowiednio:

- 84% dla porównania z tofactynibem (TOF) [iloraz szans wynosił  $OR=1,36$ , zaś przedział wiarygodności 95% CrI (0,74; 2,53)],
- 63% dla porównania z wedolizumabem (WED) [ $OR=1,14$ , 95% CrI (0,52; 2,47)],
- 36% dla porównania z infliksymabem (INF) [ $OR=0,89$ , 95% CrI (0,49; 1,63)].

Dla rocznego okresu obserwacji w tej podgrupie uzyskano wysokie prawdopodobieństwa wyższej skuteczności zastosowania wnioskowanej terapii w porównaniu do komparatorów:

- 99,43% dla porównania z INF [ $OR=3,10$  (1,29; 7,61)],
- 99,34% dla porównania z TOF [ $OR=3,02$  (1,26; 7,31)],
- 91,35% dla porównania z WED [ $OR=2,15$  (0,71; 6,37)].

U chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego prawdopodobieństwa uzyskane dla porównań częstości występowania odpowiedzi klinicznej dla okresu indukcji wynosiły:

- 78% dla porównania UST vs WED [ $OR= 1,43$  (0,58; 3,43)]
- 56% dla porównania UST z TOF [ $OR=1,05$  (0,55; 1,98)].

Dla dłuższego okresu obserwacji wartości prawdopodobieństw są wyższe. Prawdopodobieństwo, że terapia UST jest skuteczniejsza w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi klinicznej niż terapia komparatorami wynosiło odpowiednio:

- 84,72% dla porównania z TOF [ $OR=1,65$  (0,63; 4,28)],
- 80,04% dla porównania z WED [ $OR=1,75$  (0,48; 6,35)].

#### Remisja kliniczna

Wyniki dla remisji klinicznej w okresie indukcji u chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego nie wskazują przewagi UST względem komparatorów (prawdopodobieństwa wynosiły 5%, 12% i 41% odpowiednio dla porównania z INF, WED i TOF).

Natomiast dla dłuższego okresu (1 rok) obserwacji, uzyskano w przypadku porównania z każdym z komparatorów przewagę UST i wyższe prawdopodobieństwo tej przewagi wynoszące:

- 92,23% dla porównania z INF [ $OR=1,95$  (0,78; 4,87)],
- 84,28% dla porównania z TOF [ $OR=1,62$  (0,63; 4,11)],
- 83,61% dla porównania z WED [ $OR=1,56$  (0,64; 3,83)].

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 w tym przypadku 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%.

#### Wygojenie błony śluzowej

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 (prawdopodobieństwa wynosiły

5%, 14% i 32% odpowiednio dla porównania z INF, WED i TOF). Dla rocznego okresu obserwacji w tej podgrupie uzyskano jednak wyższe prawdopodobieństwa wyższej skuteczności zastosowania wnioskowanej terapii w porównaniu do komparatorów:

- 96,29% dla porównania z TOF [2,22 (0,92; 5,32)],
- 85,86% dla porównania z WED [OR=1,65 (0,66; 4,09)],
- 81,93% dla porównania z INF [OR=1,50 (0,63; 3,60)].

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego wartość ilorazu szans 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.

#### Skuteczność na podstawie Singh 2020

W metaanalizie sieciowej w porównaniu z placebo istniało umiarkowane przekonanie co do szacunków uzasadniających stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, tofacytynibu i ustekinumabu w indukcji remisji klinicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie. Poza różnicami pomiędzy infliksymabem i adalimumabem żadne z innych porównań między aktywnymi interwencjami nie wykazywało istotnych różnic. Ogólnie infliksymab został sklasyfikowany jako najskuteczniejszy pod względem wywoływania remisji klinicznej u wcześniej nieleczonych biologicznie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W zakresie remisji klinicznej ustekinumab okazał się skuteczniejszy od wedolizumabu [OR=5,99 (1,13; 31,76)], a także adalimumabu oraz placebo choć w omawianym przypadku nie stanowią one komparatorów. W zakresie indukcji gojenia błony śluzowej ustekinumab okazał się skuteczniejszy od wedolizumabu [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 wedolizumab lub adalimumab (umiarkowana wiarygodność szacowania).

#### Skuteczność długoterminowa

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.

### *Bezpieczeństwo kliniczne*

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%.

### Bezpieczeństwo długoterminowe

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).

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Stelara obejmują: 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.

Na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono jeden komunikat bezpieczeństwa, który nie został uwzględniony w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego Stelara (ustekinumab) i dotyczył on działania niepożądanego w postaci śródmiąższowego zapalenia płuc (Interstitial pneumonia).

Na stronach innych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, European Medicines Agency - EMA) nie odnaleziono komunikatów wykraczających poza informacje zawarte w ChPL Stelara.

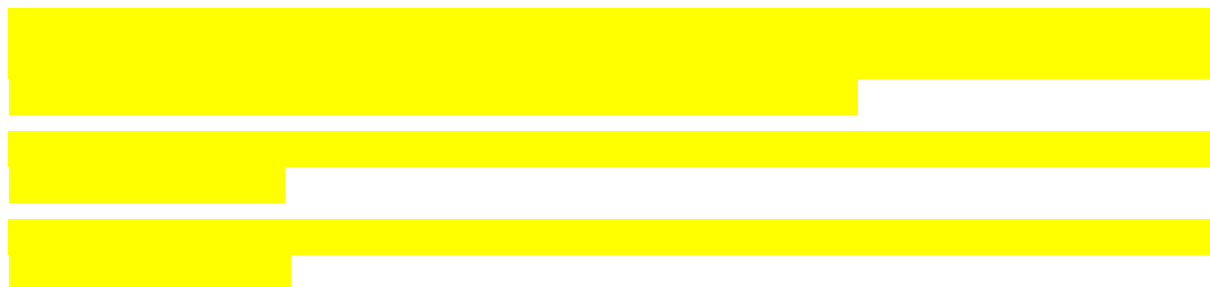
#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dla ocenianej technologii odnoszących się do skuteczności praktycznej.

#### *Ograniczenia*

- Analiza kliniczna opiera się o dane pośrednie z uwagi na badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Wnioskodawca uznał metaanalizę Wealty 2020 za zgodną pod względem kryteriów włączenia badań z niniejszą analizą kliniczną, jednak stwierdzono istnienie heterogeniczności pod względem populacji w badaniach włączonych do tej metaanalizy. Jednym ze źródeł heterogeniczności badań był sposób definiowania podgrupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W przypadku niektórych badań nazwa tej grupy odnosiła się do chorych eksponowanych wcześniej na inhibitory TNF-alfa. Jednakże na podstawie wyniku w skali Mayo odpowiadającemu WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, który został odnotowany na początku badania można z wysokim prawdopodobieństwem stwierdzić, że wszyscy chorzy włączeni do badania doświadczyli niepowodzenia dotychczas stosowanych terapii. Dodatkowe rozbieżności odnotowano w przypadku badania UNIFI, w którym do podgrupy chorych po niepowodzeniu TNF-alfa zaliczono również chorych po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa i/lub wedolizumabu. Można zatem uznać, że była to podgrupa bardziej obciążona w porównaniu z pozostałymi.
- W badaniu OCTAVE (włączone do metaanalizy Wealty 2020) 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.
- W badaniu Probert 2003 (włączone do metaanalizy Wealty 2020) dotyczącym chorych opornych na leczenie glikokortykosteroidami zastosowano dawkowanie infliksymabu niezgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, co może wpływać na uzyskane efekty terapii.
- Wyniki badania UNIFI-LTE, włączonego do analizy skuteczności długookresowej, zostały zaprezentowane na podstawie abstraktów konferencyjnych, co uniemożliwiło przedstawienie szczegółowej charakterystyki badania.
- Porównanie UST z komparatorami w zakresie profilu bezpieczeństwa nie było możliwe z uwagi na brak odpowiednich danych.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*



Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Perspektywa ta jest bardzo zbliżona do perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta), wobec czego odstąpiono od przedstawiania tych wyników w niniejszej rekomendacji. W analizie uwzględniono koszty stosowanych leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszty zależne od stanu zdrowia i koszty operacji.

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 inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł dla porównania:

- UST vs INF: [redacted],
- UST vs WED: [redacted],
- 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 wyniósł dla porównania

- UST vs WED: [redacted],
- UST vs TOF: [redacted].

Wnioskodawca przedstawił oszacowania progowej ceny zbytu netto leku Stelara, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności.

Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego:

- UST vs INF
  - Stelara 90 mg - [redacted]
  - Stelara 130 mg - [redacted]
- UST vs WED
  - Stelara 90 mg - [redacted]
  - Stelara 130 mg - [redacted]
- UST vs TOF

- Stelara 90 mg - [REDACTED]
- Stelara 130 mg - [REDACTED]

Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego:

- UST vs WED
  - Stelara 90 mg - [REDACTED]
  - Stelara 130 mg - [REDACTED]
- UST vs TOF
  - Stelara 90 mg - [REDACTED]
  - Stelara 130 mg - [REDACTED]

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

#### Ograniczenia

- 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.
- Wnioskodawca nie przedstawił probabilistycznej analizy wrażliwości, w związku z czym nie jest pewne, z jakim prawdopodobieństwem można uzyskać użyteczność kosztową ocenianej technologii.
- 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 stanowi ograniczenie analizy oraz nie znajduje uzasadnienia w strukturze proponowanego programu lekowego.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem dowodów w postaci randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił ceny wynikające ze zrównania CUR oszacowanego dla UST z najniższym CUR dla komparatorów, przy czym podkreśla ograniczone możliwości interpretacyjne tych wartości

(z uwagi na rozbieżność czasu prowadzenia terapii i naliczania jej kosztów). Wyliczone w ten sposób ceny wynoszą:

- Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (porównanie [redacted]):
  - Stelara 90 mg - [redacted],
  - Stelara 130 mg - [redacted];
- Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego (porównanie [redacted]):
  - Stelara 90 mg - [redacted],
  - Stelara 130 mg - [redacted].

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet decyzji o refundacji leku Stelara we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji rozpoczynającej leczenie UST w danym roku oszacowano na 173 osoby w pierwszym roku i 211 w roku drugim. Uwzględniono koszty na podstawie modelu analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Stelara spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantach minimalnym i maksymalnym [redacted]

### **Ograniczenia**

- Głównym ograniczeniem analizy może być niepewność 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.

- 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.
- Ponadto zastosowanie mają tutaj ograniczenia wykazane w ramach analizy ekonomicznej, gdyż analiza wpływu na budżet opiera się na wykorzystanym w niej modelu.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



### Uwagi do 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 konieczność dodania zapisu umożliwiającego wydłużenie prognozowanego czasu leczenia ustekinumabem, przy czym ten warunek nie został uwzględniony w analizach wnioskodawcy i jego wdrożenie bez oszacowania wpływu na budżet płatnika nie jest uzasadnione. Dodatkowo, jeden z ekspertów wskazuje na możliwość zmian kryteriów oceny skuteczności i monitorowania poprzez zastosowanie innej skali niż Mayo.

Ponadto, Agencja zwraca 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.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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.

W wyniku zastosowania przedstawionego rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić [redacted] zł w analizowanym horyzoncie czasowym, co przewyższa wydatki oszacowane w analizie wpływu na budżet.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z WZJG:

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2019

- American College of Gastroenterology - ACG 2019
- American Gastroenterological Association - AGA 2020
- World Gastroenterology Organization - WGO 2015
- British Society of Gastroenterology - BSG 2019
- European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO 2017
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne - PTG 2013

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 $\alpha$  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 $\alpha$ : infliksymab lub adalimumab bądź wedolizumab, golimumab lub tofacetynyb. Stosowanie inhibitorów TNF $\alpha$  jest zalecane także u chorych, którzy osiągnęli remisję stosując tego typu leczenie, natomiast wedolizumab może być zastosowany u pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$  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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się pozytywnie do finansowania ocenianej technologii:

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2020
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2020
- All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2019
- National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2019
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2020

W rekomendacjach 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.

Rekomendacja CADTH jest pozytywna warunkowo. Jako ograniczenia wskazano:

- Kryteria odnowienia - Pacjent musi uzyskać odpowiedź kliniczną na terapię indukcyjną w ciągu ośmiu tygodni przed refundacją leczenia ustekinumabem i kontynuacją leczenia podtrzymującego.
- Warunki przepisywania leku - Przepisywanie ustekinumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego powinno być ograniczone do gastroenterologów.

- Warunki cenowe - Koszt leczenia ustekinumabem nie powinien przekraczać kosztu najmniej kosztownego leku biologicznego, obecnie refundowanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.451.2020.9.PB, PLR.4500.452.2020.9.PB), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
2. Raport nr OT.4331.39.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 3.12.2020 r.