



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Omvoh (mirikizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita
grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.30.2024

Data ukończenia: 25.07.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Celltrion Healthcare Hungary Kft. Galapagos NV, Janssen-Cilag International NV, Pfizer Europe MA EEIG, Samsung Bioepis NL B.V., Sandoz GmbH, Takeda Pharma A/S).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Celltrion Healthcare Hungary Kft. Galapagos NV, Janssen-Cilag International NV, Pfizer Europe MA EEIG, Samsung Bioepis NL B.V., Sandoz GmbH, Takeda Pharma A/S).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWTTC	All Wales Therapeutics & Toxicology Centre
bd	Brak danych
CCA	Analiza kosztów konsekwencji
CD	Cena detaliczna
CDA	Canada's Drug Agency
CEA	Analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	Współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
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)
EQ-5D-5L VAS	Kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIL	Filgotynib
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBDQ	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (Inflammatory bowel disease questionnaire)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INF	Infliksymab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iv	Postać dożylna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów (least squares method)
LSMD	Różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (least squares mean difference)
LY	Lata życia (life years)
MIRI	Mirikizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów
n/t	Nie testowano
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)
OBS	Okres obserwacji
OR	iloraz szans (odds ratio)
OZA	Ozanimod
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PUCAI	Pediatriańska skala oceny aktywności WZJG (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
sc	Postać podskórna
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (The Short Form (36) Health Survey)
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
TOF	Tofacytynib

UCZ	Urzędowa cena zbytu
UPA	Upadacytynib
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	Ustekinumab
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WED	Wedolizumab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI:UC	Kwestionariusz zdolności do pracy i upośledzenia wykonywania czynności (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Ulcerative Colitis)
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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	44
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	55
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	63
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	63

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	63
4.3.	Komentarz Agencji	64
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	66
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	73
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	73
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	76
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	79
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	80
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	80
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	81
5.4.	Komentarz Agencji	81
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	83
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	83
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	85
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	87
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	88
6.4.	Komentarz Agencji	89
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	91
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	92
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	95
11.	Kluczowe informacje i wnioski	96
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	101
13.	Źródła.....	102
14.	Załączniki.....	104
14.1.	Załączniki do wniosków	104
14.2.	Definicje wybranych punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do AKL wnioskodawcy	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

08.04.2024 r.
PLR.4500.2340.2023.14.RBO
PLR.4500.2341.2023.13.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Omvoh (mirikizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg/15 ml, 1 fiol. 15 ml, GTIN: 05999885490202;
 - Omvoh (mirikizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05999885490219
- 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:

- Omvoh (mirikizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg/15 ml, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 05999885490202 – [REDACTED]
- Omvoh (mirikizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05999885490219 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

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

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Holandia

Wnioskodawca
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Źwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 8.04.2024 r., znaki PLR.4500.2340.2023.14.RBO, PLR.4500.2341.2023.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 8.04.2024 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Omvoh (mirikizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg/15 ml, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 05999885490202;
- Omvoh (mirikizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05999885490219

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.06.2024 r. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.07.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ██████████, Warszawa 2024
- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ██████████, Warszawa 2024
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ██████████, Warszawa 2024
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego u Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ██████████, Warszawa 2024
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ██████████, Warszawa 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Warszawa 2024

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	<ul style="list-style-type: none"> • OmvoH, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg/15 ml, 1, fiole 15 ml, GTIN: 05999885490202; • OmvoH, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05999885490219
Kod ATC	L04AC24
Substancja czynna	Mirikizumab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD 10: K51)”
Dawkowanie	<p>OmvoH 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie w dawce indukcyjnej.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecany schemat dawkowania mirikizumabu składa się z 2 części.</p> <p>Dawka indukcyjna wynosi 300 mg w infuzji dożylną trwającą co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego.</p> <p>Pacjenci powinni być oceniani po 12-tygodniowym dawkowaniu indukcyjnym, a w przypadku wystąpienia dostatecznej odpowiedzi na leczenie należy przejść do dawkowania podtrzymującego. U pacjentów, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, można kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylną w tygodniach 12., 16. i 20. (przedłużone leczenie indukcyjne). Jeśli dodatkowe leczenie dożylną przyniesie korzyści terapeutyczne, pacjenci mogą rozpocząć podskórne leczenie podtrzymujące mirikizumabem (200 mg) co 4 tygodnie, od tygodnia 24. Mirikizumab należy odstawić u pacjentów, u których nie odnotowano korzyści terapeutycznych z przedłużonego leczenia indukcyjnego do tygodnia 24.</p> <p>Pacjenci, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożylną co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki (ponowna indukcja). Jeśli ta dodatkowa terapia dożylną przyniesie korzyści kliniczne, pacjenci mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania ponownej indukcji.</p>
Droga podania	roztwór do infuzji – dożylna roztwór do wstrzykiwań – podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23.</p> <p>IL-23, cytokina regulatorowa, wpływa na różnicowanie, ekspansję i przeżycie subpopulacji limfocytów T (np. limfocytów Th17 i Tc17) oraz subpopulacji komórek uczestniczących w mechanizmie odporności wrodzonej, stanowiących źródła cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, które przyczyniają się do rozwoju choroby zapalnej. U ludzi wykazano, że selektywne blokowanie IL-23 normalizuje wytwarzanie tych cytokin.</p>

Poza wnioskowanymi prezentacjami dostępny jest roztwór do wstrzyknięć podskórnych w dawce 100 mg/ml w opakowaniach:

- ampułko-strzykawka (szklana), 2 ampułko-strzykawki;
- ampułko-strzykawka (szklana), 6 (3x2) ampułko-strzykawki (opakowanie zbiorcze);
- strzykawka (szklana) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 4 (2x2) wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione (opakowanie zbiorcze);

	<p>8) mirikizumab.</p> <p>Dopuszcza się zamianę infliksymabu albo wedolizumabu albo tofacytynibu albo ustekinumabu albo filgotynibu albo ozanimodu albo upadacytynibu albo mirikizumabu w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych lub nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej w punkcie 3. poniżej. W momencie zmiany leczenia w ramach programu lekowego nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</p> <p>W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</p>	<p>1) wiek od 6 lat życia w przypadku infliksymabu albo wiek od 18 lat w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub filgotynibem lub ozanimodu lub upadacytynibu lub mirikizumabu;</p> <p>2) pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥ 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 lat albo ocena ≥ 35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 lat):</p> <p>a) hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia</p> <p>lub</p> <p>b) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)</p> <p>lub</p> <p>c) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)</p> <p>lub</p> <p>d) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)</p> <p>lub</p> <p>e) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA);</p> <p>3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>4) brak przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo wedolizumabem albo tofacytynibem albo ustekinumabem albo filgotynibem albo ozanimodem albo upadacytynibem albo mirikizumabem, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo* albo PUCAI[^]. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.</p> <p>Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.</p> <p>1) infliksymab (...)</p> <p>2) wedolizumab (...)</p> <p>3) tofacytynib (...)</p> <p>4) ustekinumab (...)</p> <p>5) filgotynib (...)</p> <p>6) ozanimod (...)</p> <p>7) upadacytynib (...)</p> <p>8) mirikizumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 12 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia, okres leczenia indukcyjnego może maksymalnie wynosić 24 tygodnie,</p> <p>b) leczenie podtrzymujące mirikizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo,</p> <p>c) ponowna indukcja: w przypadku pacjentów, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mirikizumabem możliwe jest ponowne podanie mirikizumabu w infuzji dożylniej co 4 tygodnie (łącznie 3 dawki). Jeśli dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, pacjenci mogą wznowić podawanie podskórne.</p>
<p>Zakończenie leczenia w programie</p>	<p>1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;</p> <p>2) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</p>

	<p>5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>
Dawkowanie leków	<p>1. Dawkowanie Dawkowanie infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu, filgotynibu, ozanimodu, upadacytynibu, mirikizumabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>2. Modyfikacje dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną CHPL.</p>
Badania przy kwalifikacji	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem, upadacytynibem, filgotynibem oraz ozanimodem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów; 2) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 4) bilirubina – w przypadku ozanimodu lub mirikizumabu; 5) kreatynina; 6) białko C-reaktywne; 7) badanie ogólne moczu; 8) test Quantiferon; 9) antygen HBs oraz przeciwciała anti-HBcAg total; 10) przeciwciała anty HCV; 11) badanie w kierunku wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 12) stężenie elektrolitów w surowicy; 13) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 14) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów); 15) badanie endoskopowe; 16) posiew kału w kierunku bakterii i grzybów; 17) badanie kału na toksynę Clostridioides Difficile; 18) lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem; 19) kalprotektyna; 20) określenie początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży.
Monitorowanie leczenia	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Monitorowanie leczenia infliksymabem (...) 2.2. Monitorowanie leczenia wedolizumabem (...) 2.3. Monitorowanie leczenia tofacytynibem (...) 2.4. Monitorowanie leczenia ustekinumabem (...) 2.5. Monitorowanie leczenia filgotynibem (...) 2.6. Monitorowanie leczenia ozanimodem (...) 2.7. Monitorowanie leczenia upadacytynibem (...) 2.8. Monitorowanie leczenia mirikizumabem <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stopnia aktywności choroby w 4 i 8 tygodniu w częściowej skali Mayo; 2) ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 12 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; 3) AlAT i AspAT oraz bilirubina co miesiąc podczas terapii indukcyjnej; 4) CRP, morfologia z krwi obwodowej w 4, 8 i 12 tygodniu; <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać AlAT i AspAT oraz bilirubinę co 1-4 miesiące zgodnie ze standardową praktyką postępowania z pacjentami i stosownie do wskazań klinicznych, a także morfologię krwi obwodowej, CRP i ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni.</p>
Optymalizacja leczenia	<p>W celu optymalizacji leczenia oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia infliksymabem, wedolizumabem, lub ustekinumabem lub mirikizumabem, można wykonać oznaczenie poziomu leku przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko leкови, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.</p> <p>Ponadto można wykonać oznaczenie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż cztery razy do roku w trakcie trwania leczenia.</p> <p>Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.</p>

Monitorowanie skuteczności leczenia	<p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wskaźników skuteczności terapii finansowanych w programie, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – odpowiedź na leczenie rozumiana jako spadek w całkowitej skali Mayo o co najmniej 3 pkt, w tym o co najmniej 1 punkt w endoskopowej skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI – ocena na koniec okresu indukcji; – remisja kliniczna rozumiana jako liczba luźnych stolców na poziomie normalnym oraz nieobecność krwawień z odbytu (wynik 0 w skali PRO-2) bez konieczności stosowania steroidów, bez konieczności leczenia chirurgicznego, w przypadku gdy lek był stosowany nieprzerwanie przez 12 miesięcy – ocena co 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia; – brak odpowiedzi na leczenie rozumiany jako brak spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (powyżej) na koniec okresu leczenia indukcyjnego; – utrata skuteczności leczenia rozumiana jako konieczność zmiany leczenia u osób, które miały odpowiedź na leczenie indukcyjne - ocena co najmniej raz na 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia; – konieczność leczenia chirurgicznego oceniana co najmniej raz na 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia; – wystąpienie istotnych działań niepożądanych rozumiane jako konieczność zaprzestania terapii danym lekiem z powodu działań niepożądanych - ocena co najmniej raz na 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt 2.10 Monitorowanie skuteczności leczenia dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

*opis skali Mayo przedstawiono w rozdz. 3.2

^ skala PUCAI – pediatryczna skala oceny aktywności WZJG (ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*), nie dotyczy wnioskowanej populacji

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zarejestrowane dla leku OmvoH wskazanie to leczenie dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.

Wskazanie wnioskowane jest zawężone względem zarejestrowanego zapisami programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”, które przedstawiono w Tabeli 4.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku OmvoH będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, produkt leczniczy OmvoH ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej.

Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku OmvoH nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. (...)

Założono, że podstawę limitu w grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku OmvoH 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (opakowanie zawierające 1 fiolkę) (z uwagi na brak opublikowanej wartości DDD dla MIRI wybór opakowania będącego podstawą limitu oparto na dobowym koszcie terapii, a stosowne obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu).

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10: K51 – Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą następujące czynniki:

- Genetyczne: rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie oraz miejsca 163 polimorfizmów w genomie.
- Środowiskowe: flora bakteryjna jelit w nieswoistych chorobach zapalnych jelit różni się ilościowo i jakościowo od tej u osób zdrowych, szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*; osoby, u których wycięto wyrostek robaczkowy przed 20. rokiem życia rzadziej chorują na WZJG.
- Immunologiczne: występuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4+ co powoduje zwiększone ilości cytokin, od których zależy dalszy przebieg odpowiedzi immunologicznej; u chorych na WZJG dominuje subpopulacja komórek Th2 produkujących interleukiny (IL) 4,5,6 i 10 odpowiedzialne za humoralny typ odpowiedzi ze zwiększoną syntezą przeciwciał; dokładny mechanizm uszkodzeń tkankowych w nieswoistych zapaleniach jelit nie jest wyjaśniony; główną rolę patogenetyczną przypisuje się obecnie cytokinom prozapalnym (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12), które są w przewodzie w stosunku do cytokin o działaniu przeciwnym (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13); ostatnie badania wskazują na udział także IL-23 oraz komórek Th17; TNF- α ma zasadnicze znaczenie w inicjowaniu stanu zapalnego jelita, bierze też udział w stymulacji produkcji enzymów, które uczestniczą w uszkodzeniu śluzówki jelitowej.

Możliwe, że powstawanie choroby indukowane jest zachodzącymi reakcjami pomiędzy tymi czynnikami. Niektóre źródła podają, że brane pod uwagę są również czynniki alergiczne oraz zakażenia wirusowe.

Jedną z najczęściej wykorzystywanych skal do oceny aktywności choroby jest skala Mayo, wg której remisję wykazuje się przy 0–2 pkt (pod warunkiem, że żadna ze składowych nie została oceniona na 2 pkt), aktywność łagodną przy 3–5 pkt; aktywność umiarkowaną przy 6–10 pkt, a aktywność ciężką >10 pkt.

Tabela 5. Całkowita skala Mayo (Total Mayo Score – TMS), oceniająca aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita

Objawy	Punktacja			
	0	1	2	3
Częstość wypróżnień	Prawidłowa	1-2 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	3-4 wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta	5 i więcej wypróżnień na dobę powyżej normy dla danego pacjenta
Krwawienie z jelita grubego	Brak	Ślad krwi w mniej niż połowie wypróżnień	Krew w większości wypróżnień	Wypróżnienia głównie z krwią
Endoskopowy obraz błony śluzowej jelita grubego	Prawidłowy	Niewielkie zatarcie siatki naczyniowej i kruchość śluzówki	Brak siatki naczyniowej, nadżerki, znaczna kruchość śluzówki	Samoistne krwawienie, owrzodzenia
Ogólna ocena lekarska (ocena subiektywna – uwzględnia głównie obecność bólów brzucha, ogólne samopoczucie chorego, wynik badania przedmiotowego)	Stan prawidłowy	Łagodne nasilenie objawów	Choroba o średniej aktywności	Ciężka postać choroby

Rokowanie

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu. Choroba ma cięższy przebieg, a nawroty są częstsze u młodszych chorych (< 40 r.ż.), a także u tych, u których pierwszy rzut był ciężki lub zmiany obejmowały całą okrężnicę. U około 10-30% chorych z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia (bez proktokolektomii) jest niepomyślne. Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok.13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), rak jelita grubego, będący odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Źródło: Raport OT.422.0.2.2024

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Podczas prac otrzymano cztery opinie od ekspertów klinicznych, prof. Elżbiety Poniewierki, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie gastroenterologii, prof. Jarosława Reguły, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii oraz prof. Piotra Edera, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii oraz prof. Marka Hartleba, Prezesa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego.

Na podstawie danych przekazanych przez ekspertów analitycy oszacowali wielkość populacji docelowej na 375 do 3700 pacjentów. Prof. J. Reguła, prof. M. Hartleb i prof. P. Eder wskazali, że leczonych wnioskowaną technologią mogłoby być 0,5-1% wszystkich chorych (ok. 375-771 osób), natomiast prof. E. Poniewierka wskazała 5% wszystkich pacjentów (ok. 3700 osób).

Tabela 6. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckich

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Piotr Eder Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego
Wnioskowane wskazanie				
Pacjenci z WZJG spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”				
Obecna liczba chorych	74 tys. (2000 r.)	75 000	Ok. 75 000 wszystkich chorych z colitis ulcerosa w Polsce (nie tylko spełniający kryteria)*	77 073 (2021 r)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	12,3/100000	12,5 na 100000	Ok. 12/100 000/rok wszystkich nowych zachorowań	12.5/100 tys.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	W Polsce 187,8/100 tys. zachorowań [^] 5% populacji WZJG	<1% chorych	0.5-1% wszystkich chorych w Polsce	<1%
Źródło	Wytoczne PTGe/szacunek	Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. Pol Arch Intern Med. 2022 May 30;132(5):16194. doi: 10.20452/pamw.16194. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044144. Kucha P, Zagórowicz E, Walkiewicz D, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. Pol Arch Intern Med. 2022 Aug 22;132(7-8):16287. doi: 10.20452/pamw.16287. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35785917.	https://statystyki.nfz.gov.pl/ Szacunki na podstawie dostępnych danych zawartych na stronach NFZ. W sumie ok. 3 200 chorych jest leczonych w ramach programu B.55, co stanowi ok. 4% populacji chorych z WZJG w Polsce. Biorąc pod uwagę, że dostępnych jest aktualnie w ww. programie 7 innych leków, szacuję, że odsetek chorych leczonych mirikizumabem będzie oscylował w zakresie 0.5-1% wszystkich chorych z WZJG. Inne źródło: Pol Arch Intern Med 2022; 132 (7-8)	Dane z 2021 r

* W tej populacji, wg danych NFZ leczonych jest obecnie ok. 3200 chorych (ok. 4%), czyli tyle teoretycznie spełnia kryteria kwalifikacji, choć szacuję, że rzeczywista populacja spełniająca kryteria może być większa (do ok. 10-13% wszystkich chorych z WZJG).

[^] nieczytelne

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10 wyniosła w roku 2023:

- K51 Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – 85 581;
- K51.0 Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie jelita cienkiego i grubego – 2 579;
- K51.1 Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie jelita krętego i grubego – 1 367;
- K51.2 Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie prostonicy – 2 260;
- K51.3 Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie prostonicy i esicy – 4 025;
- K51.4 Rzekoma polipowatość jelita grubego – 1 173;
- K51.5 Śluzowe zapalenie prostonicy i okrężnicy – 380;
- K51.8 Inne postacie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – 6 902;
- K51.9 Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nieokreślone – 19 702.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2014-2023 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: K51 (wraz z podkodami), w rozbiu na podkody

Rozpoznanie główne i/lub współistniejące ICD-10	Lata									
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
K51	68 107	70 977	71 885	72 794	73 823	76 383	73 889	76 404	78 697	85 581
K51.0	2 825	2 682	2 531	2 251	2 059	2 191	2 047	2 173	2 113	2 579
K51.1	1 496	1 561	1 537	1 395	1 258	1 177	1 074	1 211	1 180	1 367
K51.2	1 701	1 819	1 786	1 819	1 757	1 846	1 624	1 809	1 873	2 260
K51.3	3 570	3 739	3 792	3 814	3 773	3 634	3 188	3 625	3 714	4 025
K51.4	886	1 052	843	926	1 031	1 050	673	732	882	1 173
K51.5	616	543	473	479	393	417	319	339	296	380
K51.8	4 706	5 359	5 513	5 780	5 892	6 155	5 669	5 887	6 341	6 902
K51.9	10 484	11 180	12 042	12 561	13 342	14 483	13 140	14 513	16 690	19 702

Poniższa tabela przedstawia liczbę dorosłych pacjentów oraz koszty terapii dostępnych i rozliczonych w programie lekowym B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. Należy zaznaczyć, że rzeczywista liczebność pacjentów może być niższa, gdyż jeden pacjent może być leczony więcej niż jedną terapią w danym roku.

Tabela 8. Liczba pacjentów oraz koszty terapii w programie B.55 w latach 2014-2023

Rok realizacji	Dostępne terapie	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek [PLN]
2014	Infliksymab	205	2 693 948,00
2015	Infliksymab	290	3 172 321,53
2016	Infliksymab	248	2 412 946,20
2017	Infliksymab	372	6 605 103,27
2018	infliksymab, wedolizumab	696	9 693 508,00
2019	infliksymab, wedolizumab	1 045	12 572 994,08
2020	infliksymab, wedolizumab, tofacytynib	1 235	12 982 301,02
2021	infliksymab, wedolizumab, tofacytynib	1 578	15 940 606,05
2022	infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab	2 219	39 075 167,22

Rok realizacji	Dostępne terapie	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek [PLN]
2023	Infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod, filgotynib	3 664	62 972 446,43

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-e), <https://ptg-e.org.pl/>;
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), <https://www.ecco-ibd.eu/>; **Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz typu hiperłącze.**
- United European Gastroenterology (UEG), <https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/>;
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/>;
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group, www.nzgg.org.nz/search/;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.guideline.gov/> ;

Korzystano również z wyszukiwarki Google, wykorzystując słowa kluczowe: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ulcerative colitis.

Biorąc pod uwagę niedawną rejestrację mirikizumabu przez EMA (26.05.2023 r.) i przez FDA (26.10.2023 r. w opracowaniu uwzględniono wytyczne z opublikowane od 2022 r.

Wytyczne PTG-E 2023, ECCO 2022 (wydane przed datą rejestracji MIRI) nie zawierają informacji na temat jego zastosowania w tej grupie pacjentów.

W leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG wytyczne PTG-E z 2023 r zalecają steroidy ogólnoustrojowe oraz mesalazynę jako leczenie I rzutu, natomiast w leczeniu podtrzymującym tiopuryny u pacjentów, u których uzyskano poprawę po sterydach. Zaleca się także leczenie lekiem anti-TNF, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów. W wytycznych PTG-E z 2023 r. wśród nowych leków stosowanych w WZJG zalecane są upadacytynib, filgotynib i ozanimodu.

Wytyczne ECCO 2022 oprócz leków anti-TNF (infliksymab, adalimumab lub golimumab) wymieniają wedolizumab, ustekinumab lub tofacytynib.

Dodatkowo odnaleziono roboczą wersję wytycznych Amerykańskiego Stowarzyszenia Gastroenterologicznego (ang. *American Gastroenterological Association*) wystawioną do komentarza publicznego. Planowany termin publikacji opracowania to grudzień 2024 r.

Zgodnie z roboczą wersją wytycznych AGA 2024, w populacji nieleczonej uprzednio z zastosowaniem zaawansowanych terapii sugeruje się wykorzystanie technologii o wyższej skuteczności: infliksymabu, wedolizumabu, ozanimodu, etrasimodu, upadacytynibu, risankizumabu lub umiarkowanej skuteczności: golimumabu, ustekinumabu, tofacytynibu, filgotynibu, mirikizumabu.

W populacji leczonej z zastosowaniem co najmniej jednej zaawansowanej terapii sugeruje się wykorzystanie technologii o wyższej skuteczności tj. tofacytynibu, upadacytynibu, ustekinumabu lub umiarkowanej skuteczności: filgotynibu, risankizumabu, mirikizumabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTGe 2023</p>	<p><u>Rekomendacje Polskiego towarzystwa Gastroenterologii i Polskiego Krajowego Konsultanta w dziedzinie Gastroenterologii dotyczące leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</u></p> <p>Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rekomenduje się steroidy ogólnoustrojowe i mesalazynę jako leczenie pierwszego rzutu w indukcji remisji. (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna) 2. Zaleca się leczenie podtrzymujące tiopurynami u pacjentów, u których uzyskano remisję za pomocą steroidów. U każdego pacjenta mesalazynę, należy stosować dodatkowo w ramach terapii podtrzymującej, jeśli nie ma przeciwwskazań. (jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: silna) 3. Zaleca się leczenie lekiem anty-TNF, wedolizumabem, ustekinumabem lub tofacytynibem u pacjentów steroidoopornych, steroidozależnych i/lub nietolerujących steroidów. (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna) <p>Nowe leki (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upadacytynib <ul style="list-style-type: none"> ○ skuteczność wykazano w badaniach U-ACHIEVE i U-ACCOMPLISH (zarówno w indukcji remisji, jak i w terapii podtrzymującej) ○ dobry profil bezpieczeństwa (prawdopodobnie podobny do profilu tofacytynibu) ○ stosowanie doustnie, w pojedynczej dawce 45 mg przez 8 tygodni terapii indukcyjnej (leczenie może być przedłużone na kolejne 8 tygodni), następnie w dawce 15 mg lub 30 mg w terapii podtrzymującej ○ przeciwwskazania m.in. u pacjentów z czynnymi infekcjami, zaburzeniami czynności wątroby oraz w ciąży ○ działania niepożądane: zakażenia (w tym oportunistyczne półpasiec/opryszczka półpasiec), limfopenię, neutropenię i podwyższoną czynność wątroby • Filgotynib <ul style="list-style-type: none"> ○ skuteczność w leczeniu czynnego WZJG wykazano w badaniu SELECTION ○ lek stosuje się w pojedynczej dawce dziennej 200 mg w terapii indukcyjnej trwającej przez 10 tygodni (może być przedłużona o 12 tygodni w uzasadnionych przypadkach) oraz w leczeniu podtrzymującym ○ profil bezpieczeństwa i działania niepożądane są podobne do upadacytynibu ○ podobny do działania tofacytynibu • Ozanimod <ul style="list-style-type: none"> • dopuszczony do leczenia czynnego WZJG stopnia od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów z brakiem skuteczności lub nietolerancją konwencjonalnych terapii • skuteczność w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenia w badaniu True North (zarówno w przypadku indukcji jak i terapii podtrzymującej) • dobry profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia • najczęstsze działania niepożądane: infekcje i podwyższony poziom enzymów wątrobowych • przyjmowany początkowo doustnie, raz dziennie w dawce 0,23 mg przez pierwsze 4 dni, a następnie 0,46 mg przez kolejne 3 dni, a następnie w dawce początkowej 0,92 mg ósmego dnia w leczeniu długotrwałym. <p>przeciwwskazania: u pacjentów z istotnymi zaburzeniami pracy serca (m.in. z zaburzeniami rytmu serca, ciężką niewydolnością serca, ostrym zespołem wieńcowym), niewydolnością wątroby i nowotworami, a także w ciąży.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania mirkizumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>niski – dowody pochodzące z badań obserwacyjnych, zwykle niskiej jakości ze względu na ryzyko błędów</i></p> <p><i>wysoki – jedno lub więcej wysokiej jakości dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych (RCT), które dają spójne i bezpośrednio stosowane wnioski</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>silna – korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie. Zazwyczaj silne zalecenie obejmuje zwrot „polecamy”</i></p>
<p>ECCO 2022</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Informacje na temat konfliktów interesów dostępne na stronie www.ecco-ibd.eu/about-</i></p>	<p><u>Wytyczne The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) dotyczące terapii we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: leczenie medyczne</u></p> <p>Pacjenci z WZJG w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego:</p> <p><u>Indukcja remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustny prednizolon u niehospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG [rekomendacja: silna; jakość dowodów: bardzo niska],

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ecco/ecco-disclosures <u>Źródło finansowania:</u> ECCO</p>	<ul style="list-style-type: none"> czynniki martwicy nowotworu [TNF] (infliksymab, adalimumab i golimumab) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują konwencjonalnego leczenia [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana], wedolizumab u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG, u których odpowiedź lub nietolerancja konwencjonalnej terapii są niewystarczające [rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska], tofacytynib u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego WZJG, u których odpowiedź lub nietolerancja konwencjonalnej terapii są niewystarczające [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana], ustekinumab u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią WZJG z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na konwencjonalne leczenie. [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. <p><u>Utrzymanie remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab lub golimumab) u pacjentów z WZJG, którzy zareagowali na terapię indukcyjną tym samym lekiem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: wysoka], U pacjentów z WZJG, którzy utracili odpowiedź na terapię lekami z grupy anty-TNF, obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać lub odradzać stosowanie terapeutycznego monitorowania leków w celu poprawy wyników klinicznych, wedolizumab u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną wedolizumabem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: średnia], tofacytynib u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną tofacytynibem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana], ustekinumab u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ustekinumabem [rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana]. <p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania mirikizumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> silna - pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad skutkami niepożądanymi lub odwrotnie, słaba - równowaga jest mniej pewna, przy czym uwzględniono również jakość dowodów, wartości i preferencji pacjentów, równowagę pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami oraz efektywność kosztową. <u>Jakość dowodów:</u> wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska.</p> <p><i>Dla każdego pytania PICO, oceniono jakość dowodów oddzielnie dla każdego ważnego dla pacjenta punktu końcowego, a następnie określono ogólną jakość dowodów w odniesieniu do wszystkich wyników. W przypadku panelu wytycznych jakość dowodów odzwierciedla stopień, w jakim zaufanie do oszacowania efektu jest wystarczająca do poparcia danego zalecenia. Aby określić jakość dowodów dla każdego wyniku we wszystkich badaniach, jakość dowodów z badań RCT oceniono jako "wysoką". Następnie oceniono pięć czynników, które mogą prowadzić do obniżenia jakości dowodów: ryzyko błędu systematycznego, niespójność, pośredniość, niedokładność i tendencyjność publikacji.</i></p>
Dodatkowe opracowania	
<p>AGA 2024 <u>Wersja robocza udostępniona do komentarza publicznego</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy określili zakres konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AGA institute</p>	<p><u>Wytyczne American Gastroenterological Association (AGA) dotyczące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u></p> <p><u>Populacja naïve to advanced therapies:</u> Sugeruje się wykorzystanie technologii o:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyższej skuteczności: infliksymab, wedolizumab, ozanimod, etrasimod, upadacytinib, risankizumab lub umiarkowanej skuteczności: golimumab, ustekinumab, tofacitinib, filgotynib, mirikizumab, zamiast leków o niższej skuteczności - adalimumab. <p>[rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]</p> <p><u>Populacja biologicznie narażona na jedną lub więcej zaawansowanych terapii:</u> Sugeruje się wykorzystanie technologii o:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyższej skuteczności: tofacytynib, upadacytinib, ustekinumab lub umiarkowanej skuteczności: filgotynib, risankizumab, mirikizumab, zamiast leków o niższej skuteczności – adalimumab, wedolizumab, ozanimod, etrasimod. <p>[rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów]</p> <p><i>Siłę dowodów przedstawiono w oparciu o klasyfikację The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</i></p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u> <i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości. Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniem interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> <i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu, Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu, Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu, Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego</i></p>

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjenckiej – Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”.

Otrzymano cztery opinie od prof. Elżbiety Poniewierki, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie gastroenterologii, prof. Jarosława Reguły, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii, prof. Piotra Edera, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii oraz prof. Marka Hartleba, Prezesa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego. Otrzymano również opinię od pana Ariela Lieberta, członka Zarządu Głównego Towarzystwa „J-elita”.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych (prof. Reguła, prof. Hartleb)

Pytanie	Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego
Istotny klinicznie punkt końcowy		Remisja kliniczna (ustąpienie biegunki, krwawienia, nagłych parć na stolec) Poprawa kliniczna Zmniejszenie aktywności choroby ocenianej w skali Mayo, jak w programie lekowym Poprawa endoskopowa Remisja endoskopowa	Zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego		Ustąpienie krwawienia Ustąpienie bólów brzucha i nagłych parć na stolec	Oddawanie uformowanego stolca oraz ustąpienie nagłych parć
Czy Państwa zdaniem spośród wedolizumabu, ustekinumabu, tofacytynibu, ozanimodu, filgotynibu, infliksymabu, upadacytynibu można wskazać technologie, które w największym stopniu będą zastępowane przez mirikizumab? Jeżeli tak, poproszę o uzasadnienie.		Wykorzystanie leków doustnych będzie rosło, zwłaszcza gdy poprawi się refundacja wizyt ambulatoryjnych, o co zawnieśliśmy. Mirikizumab zastąpi raczej częściowo inne leki biologiczne. Lek ma więc szansę na odegranie roli w odwracaniu piramidy świadczeń na korzyść ambulatorium.	Jak wyżej wskazano w leczeniu WZJG w postaci od umiarkowanej do ciężkiej w ramach programów lekowych MZ znajduje się obecnie 7 leków, w tym 3 leki biologiczne (infliksymab, wedolizumab, ustekinumab) oraz 4 leki małocząsteczkowe (tofacytynib, filgotynob, upadacytynib, ozanimod). W praktyce klinicznej w najbliższym czasie mirikizumab byłby lekiem 2, a częściej 3 linii (po infliksymabie i wedolizumabie), bowiem w porównaniu z wymienionymi lekami doświadczenia w stosowaniu mirikizumabem są skąpe. Istnieje wiele badań klinicznych nad nowymi lekami we WZJG i należy spodziewać się 1-2 nowych leków rocznie, które nie będą mniej skuteczne od leków już stosowanych. Taka perspektywa wymaga zmiany podejścia do polityki leczenia WZJG i choroby Crohna.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		Słaby dostęp do leczenia w ramach PT w wielu województwach (za mało specjalistów i ośrodków), słaba refundacja leczenia ambulatoryjnego i innych świadczeń obowiązujących w ramach PT.	Rosnąca liczba kosztownych terapii o zbliżonej do siebie skuteczności, lecz różnych mechanizmach działania, będąca w dyspozycji kilkunastu ośrodków referencyjnych w kraju nie jest tym, na co czekają pacjenci z chorobami zapalnymi jelita. Priorytetem dla młodych i czynnych zawodowo ludzi z WZJG jest bliskość ośrodka i dostępność specjalisty oferującego skuteczne leczenie.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		Poprawa refundacji świadczeń ambulatoryjnych związanych z prowadzeniem leczenia w ramach PT. To odegrałoby rolę w odwracaniu tzw. piramidy świadczeń, co MZ i NFZ ostatnio popiera. Właściwa wycena badań dodatkowych refundowanych w ramach ryczałtu za prowadzenie PT.	Zatem konieczne są działania zmierzające z jednej strony do wyłączenia niektórych leków z programów lekowych (kryterium ceny i bezpieczeństwa). Lekami, które mogłyby być przekazane do aptek szpitalnych do dyspozycji wszystkich lekarzy ze specjalizacją w dziedzinie gastroenterologii są w pierwszej kolejności infliksymab (najlepiej również w postaci wstrzyknięć podskórnych) oraz ozanimod. Ponadto warto rozważyć wykreślenie z programów lekowych starszych preparatów o podobnych mechanizmach działania do nowych, lecz mniejszej selektywności receptorowej np. filgotynibu i tofacytynibu w zamian za pozostawienie upadacytynibu (wszystkie są inhibitorami kinaz janusowych o różnej selektywności ich hamowania). Mirikizumab jest z kolei konkurentem ustekinumabu - obydwa leki hamują interleukinę 23, lecz różnią się molekularnymi punktami uchwytu. Te ostatnie działania wymagałyby konsultacji ze specjalistami zajmującymi się obsługą programów lekowych, których grono nie poszerza się, głównie za sprawą

Pytanie / Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego
		<i>nadmiernych obciążeń administracyjnych i mało przyjaznej polityki dyrekcji szpitalnych nie upatrujących w programach lekowych korzyści ekonomicznych.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Żadnych</i>	<i>Podobne jak w każdej innej technologii stosowanej w chorobach zapalnych jelita z zastrzeżeniem, że wiedza o działaniach niepożądanych mirikizumabu nie jest kompletna.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Żadnych</i>	<i>Stosowanie mirikizumabu jako terapii pierwszej linii. Brak innych nadużyć.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z niepowodzeniem wcześniejszych linii leczenia. Pacjenci, którzy preferują samodzielne wykonywanie wstrzyknięć i rzadsze wizyty w ośrodkach (aktywni zawodowo, przyjeżdżający z daleka). Z naszych doświadczeń z wedolizumabem wynika, że jest to lubiana i często preferowana przez pacjentów forma leczenia, niezależnie od wieku.</i>	<i>Pacjenci w wieku > 65 lat obciążeni wywiadem onkologicznym lub chorobami sercowo-naczyniowymi, u których wedolizumab okazał się nieskuteczny (dotychczasowe dane literaturowe wskazują na bezpieczeństwo mirikizumabu w tych grupach pacjentów).</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z ciężkim steroidoopornym rzutem choroby, wymagający leku o szybkim tempie działania.</i>	<i>Kobiety w ciąży (brak danych)</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	<p>a. powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p><i>Innowacyjny lek o nowym (w stosunku do wszystkich zarejestrowanych w WZJG), nier refundowanym dotychczas w Polsce mechanizmie działania. Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w zaślepionych badaniach rejestracyjnych oraz przedłużonych badaniach open label. Leczenie podtrzymujące w postaci podskórnej prowadzone będzie w ramach opieki ambulatoryjnej. Elastyczny sposób dawkowania opisany w CHPL- co daje możliwość powrotu do leczenia dożylnego w przypadku częściowej utraty odpowiedzi. Brak takiej klauzuli, brak możliwości skrócenia odstępu między dawkami (w przypadku infliksymabu i ustekinumabu) oznacza w przypadku PT konieczność zmiany leku, która czasami przy „zagęszczeniu” dawek MIRI nie byłaby konieczna.</i></p> <p>b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p><i>nie dotyczy</i></p>	<p>a. powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p><i>Choroby zapalne jelita nie należą do chorób rzadkich i dotyczą głównie młodych, aktywnych zawodowo ludzi. Aktywna choroba, słabo kontrolowana dostępnymi lekami, odpowiada za znaczne upośledzenie jakości życia pacjenta z jednej strony, natomiast z drugiej strony przyczynia się do wzrostu wydatków wynikających z wypłat ubezpieczeniowych i absencji zawodowej. Mirikizumab u części pacjentów może okazać się jedynym skutecznym lekiem.</i></p> <p>b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p><i>-</i></p>

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych (prof. Poniewierka, prof. Eder)

Pytanie / Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Piotr Eder Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii
Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Remisja choroby kliniczna i endoskopowa</i>	<i>Remisja kliniczna (brak objawów choroby) bez konieczności stosowania steroidów</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>Poprawa samopoczucia Normalizacja wypróżnień Brak niedokrwistości^A</i>	<i>Szacuję (na podstawie swojej wiedzy, wyników dotychczasowych badań – w tym badań nad przydatnością mirikizumabu, na podstawie oceny skuteczności innych leków biologicznych i małocząsteczkowych), że jeżeli u co najmniej 25% pacjentów z WZJG uda się w perspektywie długofalowej (kilku miesięcy) uzyskać zdefiniowany istotny klinicznie punkt końcowy na skutek zastosowania ocenianej technologii, będzie to stanowiło tzw. minimalną różnicę odczuwalną przez chorego, która będzie uzasadniała stosowanie danej interwencji terapeutycznej.</i>
Czy Państwa zdaniem spośród wedolizumabu, ustekinumabu, tofacytynibu, ozanimodu, filgotynibu, infliksymabu, upadacytynibu można wskazać technologie, które w największym stopniu będą zastępowane przez mirikizumab? Jeżeli tak, poproszę o uzasadnienie.	<i>Podobny punkt uchwytu ma ustekinumab, ale działanie mirikizumabu jest specyficzne, więc będzie alternatywą dla wszystkich wymienionych leków.</i>	<i>Mirikizumab jest lekiem o unikalnym mechanizmie działania (inhibitor podjednostki p19 interleukiny-23), więc trudno jednoznacznie stwierdzić, czy może on zastępować inną ze wskazanych interwencji. Najprawdopodobniej wprowadzenie mirikizumabu może wpłynąć na odsetek pacjentów leczonych ustekinumabem – z uwagi na podobny (ale nie ten sam) mechanizm działania (ustekinumab hamuje podjednostkę p40 interleukiny, czyli hamuje IL-12 i IL-23). Biorąc natomiast pod uwagę wzrastającą liczbę chorych, którzy tracą odpowiedź na terapię infliksymabem lub u których występuje reakcja alergiczna na lek („naturalne” zjawiska, typowe dla tego leku), wydaje się, że spora część tych pacjentów może odnieść korzyść ze stosowania mirikizumabu (biorąc pod uwagę dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa tego leku).</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	1. Wybór leku dostosowany indywidualnie 2. Potencjalne działania niepożądane	<i>Duży odsetek wtórnej utraty odpowiedzi na terapię, reakcje alergiczne (ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie) – infliksymab. Powolny początek działania leków (tygodnie lub miesiące do uzyskania istotnego efektu) – wedolizumab, ustekinumab, ozanimod. Ograniczenia w możliwościach stosowania w określonych grupach pacjentów – chorzy w wieku powyżej 65 r.ż. (takich chorych w populacji pacjentów z WZJG jest coraz więcej i wg wszelkich szacunków epidemiologicznych – ta liczba będzie się zwiększać!), palacze tytoniu (aktualni i byli palacze), pacjenci z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zakrzepowo-zatorowych, onkologicznych – wg EMA w tej grupie chorych należy unikać stosowania inhibitorów kinaz janusowych. Innym przykładem są kobiety w ciąży oraz w trakcie karmienia piersią – nie można stosować tutaj ozanimodu oraz żadnego z inhibitorów kinaz janusowych.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Zintegrowana opieka nad pacjentem z NZJ.</i>	<i>Takim rozwiązaniem mogłoby być wprowadzenie modelu opieki koordynowanej nad pacjentami z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (w tym także z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z WZJG, możliwe byłoby zdefiniowanie sieci ośrodków w całym kraju, zapewniających tzw. kompleksową opieką nad chorymi z WZJG (opieka gastroenterologa, chirurga, dietetyka, psychologa, pielęgniarki stomijnej, radiologa, ew. konsultantów innych specjalności, z dostępnością do pełnej diagnostyki i leczenia, w tym do programów lekowych). Ośrodki te zobligowane byłyby do świadczenia opieki kompleksowej, jednocześnie finansowane byłyby w sposób preferencyjny. Dzięki takiemu rozwiązaniu wybrane ośrodki i szpitale byłyby „zainteresowane” prowadzeniem takiej formy opieki, a jednocześnie realizacja zdefiniowanych kryteriów opieki kompleksowej/koordynowanej prowadziłaby do poprawy jakości tejże opieki i sytuacji pacjentów z WZJG. W chwili obecnej niestety prowadzenie programów lekowych jest raczej średnio opłacalne dla szpitali, a m.in. brak wsparcia ze strony kadry zarządzającej szpitalami i mnogość obowiązków administracyjnych powodują, że w niektórych ośrodkach prowadzących programy lekowe praktycznie nie są włączani do leczenia nowi pacjenci (przy jednoczesnym gigantycznym obciążeniu innych ośrodków...).</i>

Pytanie / Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Piotr Eder Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii
		<i>Innym rozwiązaniem systemowym, które przełożyłoby się na poprawę sytuacji pacjentów, byłoby usprawnienie procesu „udostępniania” nowych opcji terapeutycznych w Polsce. Niestety nadal czas, jaki mija między rejestracją i akceptacją leku przez EMA, a możliwością wprowadzenia danej interwencji w naszym kraju, jest bardzo długi (czasem miesiące, niekiedy lata od formalnej rejestracji leku w Unii Europejskiej).</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Trudno ocenić przy braku praktycznego doświadczenia</i>	<i>Potencjalnym problemem może być zjawisko tzw. warehouse effect. Polega ono na tym, że nowa technologia z początku, mimo dostępności, nie jest powszechnie stosowana. Wynika to z obaw lekarzy przed nieznanym do tej pory lekiem przy jednoczesnej dostępności wielu innych już lepiej poznanych możliwości terapii (tak właśnie jest w przypadku programu lekowego WZJG B.55, gdzie mamy dostępnych obecnie 7 leków). Czyli innymi słowy, umożliwienie stosowania ocenianej technologii może początkowo nie przełożyć się na jej realne stosowanie. Należy jednak podkreślić, że pomimo dostępności licznych opcji terapii, nadal u wielu chorych nie udaje się uzyskać pełnej kontroli nad chorobą (długofalowo skumulowane prawdopodobieństwo długotrwałej remisji często nie przekracza 50% - choć te wyniki są i tak istotnie lepsze od wyników, odnoszących się do tzw. „starych” leków). Mirikizumab to lek o zupełnie innym, niestosowanym dotychczas, nowym mechanizmie działania. Analizując wyniki dostępnych badań należy sądzić, że oceniana technologia będzie skuteczna u znacznego odsetka chorych, charakteryzuje się ponadto bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Biorąc więc pod uwagę wszystkie powyższe uwarunkowania, wydaje się że oceniana technologia, jeśli zostanie udostępniona, szybko znajdzie swoje „miejsce” w algorytmach terapii WZJG w Polsce, uwzględniając także dostępność innych opcji w programie lekowym B.55.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie</i>	<i>Nie dostrzegam jednoznacznie takiej możliwości. Warunki kwalifikacji do terapii mirikizumabem będą (jeśli lek będzie dostępny w programie) identyczne w odniesieniu do wszystkich leków w programie. Jedyną więc możliwość nadużyć będzie wynikała z nie w pełni zgodnej z zapisami programu lekowego kwalifikacji chorych do leczenia (chodzi o kwalifikację chorych, którzy kryteriów nie spełniają). To nadużycie jednak nie będzie wiązało się ściśle z technologią, która jest przedmiotem oceny, ale może odnosić się do każdej cząsteczki terapeutycznej w programie. <i>Wskazane nadużycie nie wydaje się jednak stanowić realnego problemu w naszym kraju. Polska raczej zalicza się do krajów o najniższym odsetku pacjentów z WZJG, którzy otrzymują leki biologiczne czy leki małowcząsteczkowe. Do niedawna było to ok. 1.5% wszystkich chorych (aktualne dane – patrz wyżej – sugerują, że sytuacja się poprawiła, ale nadal ten odsetek jest bardzo mały w porównaniu do innych krajów europejskich). Tak więc w Polsce raczej mamy problem z niekwalifikowaniem chorych, którzy kwalifikują się do terapii, niż z nadużywaniem kwalifikacji do programu.</i></i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z brakiem lub utratą odpowiedzi na poprzednie terapie</i>	<i>Biorąc pod uwagę dane na temat profilu bezpieczeństwa, wydaje się, że szczególnie skorzystać mogą pacjenci obciążeni dodatkowymi chorobami, u których istnieje zwiększone ryzyko powikłań terapii ingerującej w mechanizmy immunologiczne. Chodzi o pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych czy powikłań onkologicznych. U takich chorych stosowanie leków, jak infliksymab, inhibitory kinaz janusowych, może być problematyczne. Kolejną grupą są osoby powyżej 65 roku życia. Warto zaznaczyć, że liczba osób w wieku podeszłym z WZJG rośnie najbardziej spośród wszystkich grup wiekowych (takie dane pochodzą praktycznie ze wszystkich kohort na całym świecie). Do tej grupy zalicza się zarówno chorych, którzy chorują od dawna i osiągnęli ten wiek, jak i pacjentów, którzy zachorowali de novo po 65 r.ż. Tak więc, WZJG to już nie tylko choroba dzieci i młodzieży. Stąd potrzeba dostępności leków o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa (jak leki anty-p19), jako że podeszły wiek stanowi czynnik ryzyka powikłań terapii immunosupresyjnej. Kolejną grupą są kobiety w ciąży i karmiące piersią. Co prawda na razie nie ma formalnego dopuszczenia stosowania</i>

Pytanie / Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	Prof. dr hab. n. med. Piotr Eder Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii
		<i>mirikizumabu w ciąży i w czasie laktacji. Wszelkie dostępne dane wskazują jednak na to, że lek ten szybko uzyska aprobatę do stosowania w tej grupie chorych.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci, którzy dobrze zareagowali na aktualne leczenie nawet gdyby była to monoterapia mesalazyną.</i>	<i>Lek raczej nie będzie stosowany u chorych z najcięższą postacią choroby – z tzw. ostrym ciężkim rzutem choroby (ang. acute severe ulcerative colitis – ASUC). Tutaj nadal podstawą będzie (po nieskuteczności kilkudniowej steroidoterapii dożylniej) terapia infliksymabem (ew. inhibitorami kinaz janusowych lub cyklosporyną). Alternatywą jest także leczenie chirurgiczne.</i>
Proszę wymienić kluczowe przyczyny dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	a. powinna być finansowana ze środków publicznych TAK b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych -	a. powinna być finansowana ze środków publicznych <i>Skuteczność kliniczna (w tym wpływ na najbardziej kłopotliwe objawy, jak tzw. parcia naglące – to zostało bardzo dobrze udowodnione w odniesieniu do mirikizumabu) z udowodnionym wpływem także na tzw. twarde punkty końcowe (gojenie się błony śluzowej jelita grubego).</i> <i>Skuteczność także u chorych leczonych nieskutecznie innymi lekami ukierunkowanymi molekularnie (lub w przypadku działań niepożądanych innych terapii).</i> <i>Bezpieczeństwo terapii.</i> <i>Sposób dawkowania (możliwość zastosowania schematu przedłużonej indukcji lub - co unikalne - tzw. reindukcji remisji).</i> <i>Sposób stosowania leku w fazie podtrzymującej - wygodna i przyjazna pacjentowi postać podskórna z możliwością aplikacji samodzielnej.</i> <i>Nowy, oryginalny, dotąd niestosowany mechanizm działania leku (pierwszy zarejestrowany lek anty-p19 w terapii WZJG). Daje to szansę na uzyskanie efektu klinicznego także w przypadku nieskuteczności leków o innych mechanizmach działania.</i> b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych -

^ nieczytelne

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzka w dz. gastroenterologii	<i>Mesalazyna</i>	95%	95%	<i>Obserwacje własne</i>
	<i>Leki immunosupresyjne</i>	50%	50%	
	<i>Leki biologiczne</i>	30%	30%	
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii	<i>Inflixymab</i>	36%	36%	<i>Wskazania w niewielkim stopniu albo nie pokrywają się z MIRI</i>
	<i>Wedolizumab</i>	39%	36%	
	<i>Ustekinumab</i>	16%	10%	
	<i>Tofacitinib</i>	6%	<i>Bez zmian</i>	
	<i>Ozanimod</i>	<1%	<i>Bez zmian</i>	
	<i>Filgotynib</i>	<1%	<i>Bez zmian</i>	
	<i>Upadacytinib</i>	<i>Brak danych, lek dostępny od 04.2024</i>	<i>Brak danych</i>	
Prof. dr hab. n. med. Piotr Eder Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii	<i>Inflixymab</i>	45%	40%	<i>Dane NFZ (j.w.), dane własne</i>
	<i>Wedolizumab</i>	30%	30%	
	<i>Ustekinumab</i>	11%	10%	
	<i>Tofacytynib</i>	5%	5%	
	<i>Filgotynib</i>	3%	3%	
	<i>Ozanimod</i>	3%	6%*	
	<i>Upadacytinib</i>	3%	6%*	
Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego	<i>Infliximab</i>	40%	40%	-
	<i>Wedolizumab</i>	30%	30%	
	<i>Ustekinumab</i>	10%	5%	
	<i>Upadacytinib</i>	6%	6%	

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
	<i>Tofacytynib</i>	4%	2%	
	<i>Filgotynib</i>	3%	1%	
	<i>Ozanimod</i>	2%	1%	
	<i>Mirikizumab</i>	0%	15%	

* W ramach wyjaśnienia, prof. Eder wskazał, że w jego ocenie wzrost częstości stosowania ozanimodu i upadacytynibu będzie związany ze skutecznością tych leków, ale nie będzie miało to związku z ewentualną refundacją mirikizumabu. Należy zaznaczyć, że obie substancje (ozanimod i upadacytynib) zostały wpisane na listę leków refundowanych niedawno, w związku z czym nie są jeszcze powszechnie stosowane.

W tabeli poniżej przedstawiono opinię przedstawiciela organizacji pacjenckiej.

Tabela 13. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Ekspert	Ariel Liebert Członek Zarządu Głównego Towarzystwa „J-elita”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to przewlekła choroba przewodu pokarmowego o nadal niewyjaśnionej w pełni etiopatogenezie. Sugeruje się, że u osób predysponowanych genetycznie przy korelacji określonych czynników środowiskowych i immunologicznych, w tym również związanych z mikrobiotą jelitową może dojść do wystąpienia choroby. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego cechuje się przewlekłym stanem zapalnym jelita grubego o różnym stopniu nasilenia i lokalizacji (zapalenie odbytnicy, lewostronne zapalenie jelita grubego, pancolitis). Najczęstszym i najbardziej dotkliwym objawem jest biegunka z nagłym parciem na stolec z domieszką krwi i/lub śluzu. W wyniku toczącego się stanu zapalnego bardzo często dochodzi do utraty masy ciała, niedokrwistości i zaburzeń wchłaniania skutkującymi często niedoborami makro- i mikroelementów. Bardzo częstym objawem jest również przewlekłe zmęczenie nieustępujące po wypoczynku. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą ogólnoustrojową o licznych powikłaniach i manifestacjach pozajelitowych jak np. stany zapalne stawów osiowych i obwodowych, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, problemy skórne czy powikłania narządu wzroku. W przebiegu opisywanej jednostki chorobowej mogą również wystąpić zwiężenia światła przewodu pokarmowego
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to choroba o nadal niewyjaśnionej w pełni etiopatogenezie przez co nie dysponujemy aktualnie skutecznym leczeniem przyczynowym. Jest to jednostka chorobowa, która w zależności od przebiegu schorzenia może wymagać farmakoterapii przez wiele lat, czy do końca życia chorego. Według licznych obserwacji i opublikowanych dowodów naukowych wczesne zastosowanie skutecznego leczenia biologicznego, zwłaszcza u chorych z czynnikami sugerującymi ciężki przebieg schorzenia, przynosi liczne korzyści zdrowotne i farmakoekonomiczne. W leczeniu standardowym stosuje się preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (mesalazyna, sulfasalazyna), glikokortykosteroidy (budezonid, prednizon, metyloprednizon) oraz leczenie immunosupresyjne (6-merkaptopuryna, azatiopryna). Wymienione wyżej preparaty u niektórych pacjentów nie wykazują odpowiedniej skuteczności lub odpowiedź na stosowane leczenie maleje w czasie. Liczne z nich są również obciążone ryzykiem rozwoju wielu niebezpiecznych dla życia i/lub zdrowia powikłań. W przypadku kwalifikacji chorego do Programu Lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przy odpowiedniej ciężkości choroby musi wystąpić także nieskuteczność/ niedostateczna odpowiedź/ nietolerancja/ przeciwwskazania lub utrata odpowiedzi na standardowe leczenie w tym leczenie glikokortykosteroidami i leczenie immunosupresyjne (6-merkaptopuryną lub azatiopryną). W Programie Lekowym B.55 dostępna jest aktualnie terapia 7 substancjami (zarówno leki biologiczne, jak i nowoczesne leczenie immunosupresyjne tzw. małe cząsteczki). Również w przypadku tych substancji brak jest predyktorów odpowiedzi na stosowane leczenie, a wielu pacjentów traci odpowiedź w czasie terapii lub nie odpowiada na daną terapię. Z uwagi na przewlekłość schorzenia i brak możliwości leczenia przyczynowego wielu chorych ma ograniczone możliwości farmakoterapii lub ulegają one zmniejszeniu w czasie. Trzeba również zauważyć dysproporcje pomiędzy regionami w dostępie do leczenia i ośrodków je realizujących. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą cywilizacyjną a liczba chorych o ciężkim przebiegu schorzenia wymagających skutecznych, nowoczesnych terapii stale rośnie.

Pytanie / Ekspert	Ariel Liebert Członek Zarządu Głównego Towarzystwa „J-elita”
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:	<p>a. powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - produkt leczniczy, którego dotyczy opinia Omvoh (mirikizumab) jest lekiem o nowym mechanizmie działania, dotychczas nieobecny dla populacji polskich pacjentów w ramach Programu Lekowego B.55 - wielu pacjentów nie wykazuje skutecznej odpowiedzi na stosowane leczenie lub odpowiedź ta maleje z czasem, co skutkuje zmniejszeniem możliwości farmakologicznego leczenia takich chorych - liczba chorych o ciężkim przebiegu schorzenia wymagających nowoczesnego leczenia stale rośnie - produkt leczniczy Omvoh w przypadku skutecznej odpowiedzi na leczenie jest podawany w formie iniekcji podskórnej (wstrzykiwacz), co też jest bardziej preferowaną formą przez większość pacjentów w porównaniu do infuzji. Ta forma podania umożliwia również samodzielne podanie leku w domu przez pacjenta w przypadku udostępnienia możliwości wydawania leku do domu - lek wykazał się bardzo wysoką skutecznością przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa i niskiej immunogenności <p>b. nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> -
Inne uwagi.	Nie mam.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej (z odpłatnością ryczałtową):
 - budesonidum – tabletki o przedłużonym uwalnianiu;
 - mercaptopurinum – tabletki;
 - mesalazinum – tabletki dojelitowe, czopki, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawiesina doodbytnicza;
 - sulfasalazinum – tabletki dojelitowe, tabletki powlekane.
- w ramach programu lekowego B.55. (wydawane bezpłatnie):
 - filgotinibum – tabletki powlekane;
 - infliximabum – proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji;
 - ozanimodum – kapsułki twarde;
 - tofacitinibum – tabletki powlekane;
 - upadacitinibum – tabletki o przedłużonym uwalnianiu;
 - ustekinumabum – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, roztwór do wstrzykiwań;
 - vedolizumabum – proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, roztwór do wstrzykiwań.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
wedolizumab; ustekinumab; tofacytynib; ozanimod; filgotynib;	(...) Obecnie w Polsce obowiązują zapisy Programu Lekowego B.55, który określa standardy praktyki klinicznej dla chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (kod ICD-10 K51). W ramach tego programu finansowane są następujące leki: <u>wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, ozanimod, filgotynib, infliksymab oraz upadacytynib</u> . Warto jednak zaznaczyć, że upadacytynib został objęty refundacją od 1 kwietnia 2024 roku, zatem formalnie jest komparatorem, jednak jego faktyczny udział w praktyce klinicznej jest jeszcze ograniczony.	Wybór komparatora uznano za prawidłowy. Komentarz przedstawiono pod tabelą.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
infliksymbab; upadacytynib.	<p>(...) Populację docelową odzwierciedla grupa dorosłych chorych spełniających kryteria włączenia do obowiązującego Programu Lekowego B.55.</p> <p>Uwzględniając zapisy programu oraz najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia WZJG w analizach stanowiących załącznik o objęcie mirikizumabu w leczeniu WZJG dokonano porównania ze wszystkimi substancjami finansowanymi w ramach Programu Lekowego B.55, tj.: wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib, ozanimod, filgotynib, infliksymbab, upadacytynib.</p> <p>Niemniej za komparatory główne dla mirikizumabu należy uznać wedolizumab i ustekinumab, na co uzasadnienie przedstawiono poniżej.</p> <p>Przy rozważaniu na temat wyboru komparatora należy mieć na szczególnym względzie fakt, że ze względu na złożony, przewlekły i nawracający charakter WZJG coraz częściej zwraca się uwagę na indywidualizację leczenia, zgodnie z preferencjami danego chorego [PTG 2023, ECCO 2022a, MedExpress 2022]. Według ekspertów klinicznych, lekarze podejmujący decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia chorób zapalnych jelit, powinni mieć możliwość wyboru spośród leków o różnym mechanizmie działania jak i różnych postaciach podania. (...).</p> <p>Spśród leków obecnie objętych refundacją w programie B.55 jedynie wedolizumab i ustekinumab charakteryzują się podobną formą podania jak mirikizumab – tj. indukcja terapii w formie dożylniej i leczenie podtrzymujące w formie podskórnej.</p> <p>Dodatkowo, według statystyk NFZ, w II połowie 2022 roku, wedolizumab oraz ustekinumab w ramach Programu Lekowego B.55., przyjmowało prawie 60% chorych [NFZ 2024]. Szerokie wykorzystanie wedolizumabu oraz ustekinumabu w populacji chorych z WZJG potwierdza również dokument NICE 2023. Zgodnie z rekomendacją NICE wedolizumab oraz ustekinumab są najczęściej stosowanymi terapiami w populacji chorych na WZJG, u których terapia inhibitorem TNF-α okazała się nieskuteczna lub wystąpiła nietolerancja na takie leczenie [NICE 2023].</p> <p>(...) Należy przy tym zauważyć, że FIL oraz OZA dostępne są w formie kapsulek / tabletek, a więc ich zastosowanie ogranicza się do chorych, w przypadku których preferowane jest doustne codzienne podanie leku [ChPL Zeposia, Jyseleca].</p> <p>Należy także podkreślić, że INF jest lekiem, który w leczeniu WZJG jest stosowany w Polsce głównie w ramach terapii 1. linii. Dane te są zgodne z wynikami z europejskiego badania kohortowego, w którym udziały INF jako terapii 1. linii oszacowano na poziomie około 90% [Zhao 2022].</p> <p>W analizach stanowiących załącznik do wniosku o objęcie produktu leczniczego OmvoH refundacją w ramach programu B.55 dokonano porównania ze wszystkimi substancjami objętymi refundacją w ramach tego programu. Niemniej, podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki w tym wskazaniu za główne komparatory dla mirikizumabu (stosowanego zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego OmvoH dożylnie w ramach indukcji remisji oraz podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego) należy uznać wedolizumab i ustekinumab. Potwierdza to fakt, że jedynie wedolizumab i ustekinumab mogą być podawane zarówno w postaci dożylniej, jak i podskórnej, w związku z czym analizowana interwencja w pierwszej kolejności powinna być porównywana z komparatorami charakteryzującymi się tą samą drogą podania. Dodatkowo, leki te mają największy udział w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w ramach Programu Lekowego B.55, a także zgodnie z rekomendacją NICE są najczęściej stosowanymi terapiami w populacji chorych na WZJG, u których terapia inhibitorem TNF-α okazała się nieskuteczna lub wystąpiła nietolerancja na takie leczenie.</p>	

W analizach wnioskodawcy przedstawiono porównanie ze wszystkimi substancjami finansowanymi w ramach programu B. 55 *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego*, którego treść definiuje również wskazanie wnioskowane dla ocenianej interwencji. Ponadto, infliksymbab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod, upadacytynib i filgotynib są zalecane przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej

Powyższe leki zostały również wskazane jako aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu w opiniach otrzymanych od prof. Jarosława Reguły, Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii prof. Piotra Edera, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. gastroenterologii oraz prof. Marka Hartleba, Prezesa Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego. W opinii profesor Elżbiety Poniewierki, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie gastroenterologii oprócz technologii biologicznych znalazły się również leki immunosupresyjne oraz mesalazyna.

Niemniej, należy wskazać na wątpliwości w odniesieniu do wyboru wedolizumabu i ustekinumabu jako komparatorów głównych dla mirikizumabu. Zgodnie z wnioskodawcą, wedolizumab i ustekinumab zostały wskazane przez prof. Regułę jak technologie, których udziały będzie przejmował MIRI w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Prof. Hartleb w pierwszej kolejności wskazuje UST, następnie TOF i FIL.

Na pytanie czy spośród wedolizumabu, ustekinumabu, tofacytynibu, ozanimodu, filgotynibu, infliksymbabu, upadacytynibu można wskazać technologie, które w największym stopniu będą zastępowane przez mirikizumab prof. Hartleb wskazał: (...) w leczeniu WZJG w postaci od umiarkowanej do ciężkiej w ramach programów lekowych MZ znajduje się obecnie 7 leków, w tym 3 leki biologiczne (infliksymbab, wedolizumab, ustekinumab) oraz 4 leki małocząsteczkowe (tofacytynib, filgotynob, upadacytynib, ozanimod). W praktyce klinicznej

w najbliższym czasie mirikizumab byłby lekiem 2, a częściej 3 linii (po infliksymabie i wedolizumabie), bowiem w porównaniu z wymienionymi lekami doświadczenia w stosowaniu mirikizumabu są skąpe (...).

Prof. Poniewierka w przesłanej odpowiedzi wskazuje, że podobny punkt uchwytu ma ustekinumab, ale działanie mirikizumabu jest specyficzne, więc będzie alternatywą dla wszystkich wymienionych leków. Natomiast prof. Eder wskazał, że mirikizumab jest lekiem o unikalnym mechanizmie działania (inhibitor podjednostki p19 interleukiny-23), więc trudno jednoznacznie stwierdzić, czy może on zastępować inną ze wskazanych interwencji. Najprawdopodobniej wprowadzenie mirikizumabu może wpłynąć na odsetek pacjentów leczonych ustekinumabem – z uwagi na podobny (ale nie ten sam) mechanizm działania (ustekinumab hamuje podjednostkę p40 interleukiny, czyli hamuje IL-12 i IL-23). Biorąc natomiast pod uwagę wzrastającą liczbę chorych, którzy tracą odpowiedź na terapię infliksymabem lub u których występuje reakcja alergiczna na lek („naturalne” zjawiska, typowe dla tego leku), wydaje się, że spora część tych pacjentów może odnieść korzyść ze stosowania mirikizumabu (biorąc pod uwagę dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa tego leku).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku OmvoH (mirikizumab) w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG).

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja (szczegółowy opis populacji wnioskowanej opisano w proponowanym Programie Lekowym).	Populacja inna niż w kryteriach włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, którzy nie byli wcześniej leczeni, dzieci.	-
Interwencja	Mirikizumab, produkt leczniczy OmvoH Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania zgodne z ChPL OmvoH.	Inna niż wymieniona.	-
Komparator*	Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla poszczególnych substancji: <ul style="list-style-type: none"> wedolizumab (WED); ustekinumab (UST); tofacytynib (TOF); ozanimod (OZA); filgotynib (FIL); infliksymab (INF); upadacytynib (UPA). W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	Niezgodny z założonymi.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja objawowa; remisja endoskopowa; punkty końcowe związane z histologiczno-endoskopową oceną błony śluzowej (poprawa endoskopowa, HEMI, HEMR); remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej; odpowiedź kliniczna po niepowodzeniu terapii biologicznej lub terapii inhibitorami JAK; nasilenie naglącego parcia na stolec; jakość życia (wynik kwestionariusza IBDQ, wynik w skali EQ-5D-5L VAS); ocena parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale, stężenie białka CRP); 	Punkty końcowe niezgodne z założonymi, między innymi dotyczące farmakokinetyki oraz farmakodynamiki.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); – badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); – badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); – badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); – badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie 	<ul style="list-style-type: none"> – przeglądy niesystematyczne; – opisy przypadków; – opracowania poglądowe; – analizy post-hoc 	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> – publikacje pełnotekstowe[^] – publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> – publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście – publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-

*kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

[^]abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały wyniki dla badań nie opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych.

W powyższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla przeglądu wykonanego przez wnioskodawcę na potrzeby porównania bezpośredniego.

Szczegóły przedstawiono w rozdz.

4.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library.

W celu identyfikacji niepublikowanych badań dokonano również przeglądu stron internetowych rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register).

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa ze stron internetowych urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC.

Przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 19 czerwca 2024 r. Aktualizację wyszukiwania dla komparatorów przeprowadzono na potrzeby porównania pośredniego 20.06.2024 r.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali na brak uwzględnienia publikacji Sands 2023 oraz Sands 2024. Poproszono również o aktualizację przeprowadzonego przeglądu. W odpowiedzi wnioskodawca uzupełnił analizę główną o powyższe publikacje oraz o publikacje D'Haens 2024 i Long 2024. Wykonano również aktualizację przeglądu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazania.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mirikizumabu (MIRI) z placebo u dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego: LUCENT-1 i LUCENT-2 (publikacje D'Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, D'Haens 2024, Sands 2023, Long 2024).

Badanie LUCENT-1 obejmowało okres leczenia indukcyjnego, natomiast badanie LUCENT-2 leczenie podtrzymujące.

Dodatkowo uwzględniono również jednoramienne badanie *LUCENT-3*, stanowiące przedłużenie badań *LUCENT-1* i *LUCENT-2* (publikacja Sands 2024).



W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania LUCENT-1 i LUCENT-2 stanowią wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne kontrolowane placebo. Badanie LUCENT-1 obejmowało 12 tyg. okres leczenia indukcyjnego.

Po zakończeniu badania LUCENT-1, chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie MIRI przystępowali do leczenia podtrzymującego w ramach badania LUCENT-2, dla którego okres obserwacji wyniósł 40 tygodni. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie MIRI w czasie 12 tyg. leczenia indukcyjnego, chorych kwalifikowano do otwartej fazy przedłużenia indukcji.

Wyniki długoterminowe raportowano na podstawie jednoramiennego badanie LUCENT-3, stanowiącego przedłużenie badań LUCENT-1 i LUCENT-2 (104 tyg. - wyniki skuteczności; 52 tyg. - wyniki bezpieczeństwa).

Do badania LUCENT-1 włączono chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na ≥ 1 terapię kortykosteroidami lub immunomodulatorami lub niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię biologiczną lub inhibitory kinazy Janusowej w leczeniu WZJG.

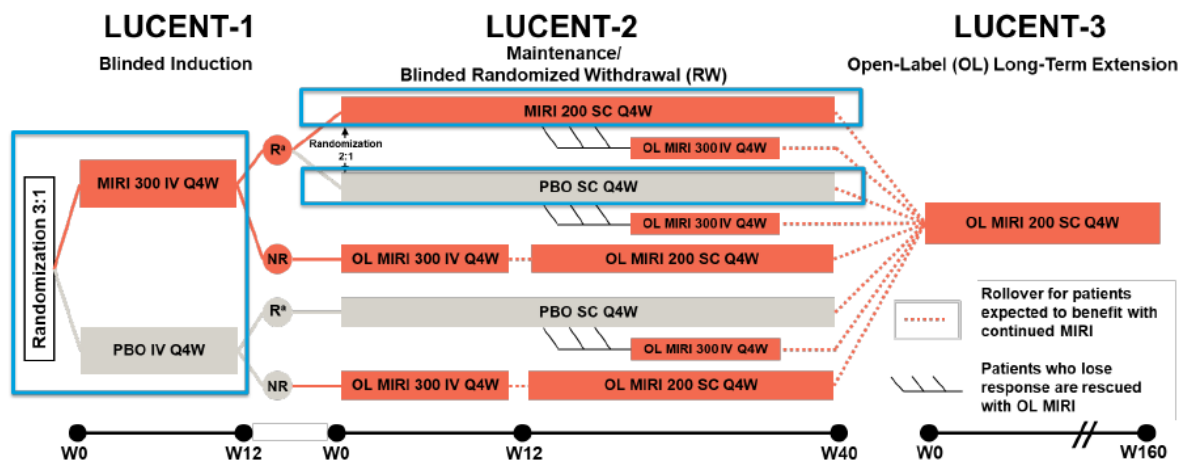
Do badania LUCENT-2 kwalifikowano chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie MIRI w 12 tyg. leczenia w badaniu LUCENT-1 oraz odbyli wszystkie niezbędne oceny w skali MMS pod koniec badania LUCENT-1. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w czasie 12. tyg. leczenia indukcyjnego przystępowali do otwartej fazy przedłużenia indukcji.

Do badania LUCENT-3 kwalifikowano 2 grupy chorych, którzy ukończyli 52 tyg. badania LUCENT-2:

- chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. induction responders);
- chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (ang. extended induction responders).

W ramach badania LUCENT-3 oceniano również grupę chorych z odpowiedzią na ponowną indukcję obejmującą chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję w ramach badania LUCENT-1, następnie w trakcie leczenia podtrzymującego w ramach badania LUCENT-2 utracili odpowiedź i zostali poddani ponownej indukcji, na którą ponownie uzyskali odpowiedź.

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań LUCENT-1, LUCENT-2 i LUCENT-3. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz.4.2 analizy klinicznej wnioskodawcy.



Rysunek 1. Schemat metodyki badania LUCENT-1 oraz LUCENT-2 (źródło: D'Haens 2023)

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023, Long 2024)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> MIRI i.v. w dawce 300 mg co 4 tyg.;</p> <p><u>Komparator:</u> PLC i.v. co 4 tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy, immunomodulatory, aminosalicylany. Stałe dawki p.o. kwasu 5-aminosalicylowego, azatiopryny, merkaptopuryny i metotreksatu. Dozwolone były stałe dawki kortykosteroidów (≤ 20 mg prednizonu);</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat; rozpoznanie WZJG od co najmniej 3 miesięcy; WZJG potwierdzone endoskopowo, raport histopatologiczny potwierdzający rozpoznanie WZJG; WZJG nie obejmujące odbytnicy; wynik w zmodyfikowanej skali Mayo: 4-9 z wynikiem w skali endoskopowej ≥ 2 w czasie 14 dni od rozpoczęcia badania; niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na ≥ 1 terapię kortykosteroidami lub immunomodulatorami w leczeniu WZJG lub niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię biologiczną lub inhibitory JAK w leczeniu WZJG. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zespół niedoboru odporności lub znana monogenowa przyczyna zapalenia jelita grubego podobnego do WZJG; wcześniejsza resekcja jelita lub operacja jelita lub jamy brzusznej; aktualne rozpoznanie ChLC, niesklasyfikowanego nieswoistego zapalenia jelit lub WZJG ograniczone do odbytnicy; stwierdzone toksyczne rozdęcie okrężnicy, ropień wewnątrzbrzuszny lub zwężenie w obrębie jelita cienkiego lub okrężnicy; otrzymanie lub niepowodzenie ≥ 3 terapii biologicznych (z wyłączeniem tofacytynibu) z powodu WZJG lub wcześniejsze leczenie za pomocą inhibitorów interleukiny-12 i interleukiny-23 (podjednostka p40 lub p19). <p><u>Liczba pacjentów</u> MIRI: 868 PLC: 294</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 69 (5,9%) /1 162 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy MIRI 33 (3,8%) z 868 chorych, w tym: 15 (1,7%) chorych w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 5 (0,6%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, po 3 (0,3%) chorych z powodu wycofania zgody, utraty z okresu obserwacji oraz z innych powodów, 2 (0,2%) chorych w związku z odstępstwami od protokołu oraz po 1 (0,1%) chorym z powodu COVID-19 oraz z powodu zamknięcia ośrodka przez sponsora; z grupy PLC 36 (12,2%) z 294 chorych, w tym: 23 (7,8%) chorych w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, 7 (2,4%) chorych z powodu wycofania zgody, 5 (1,7%) chorych z powodu braku skuteczności oraz 1 (0,3%) chory w związku z odstępstwami od protokołu 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna w 12 tyg.; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastępcza remisja kliniczna w 12 tyg. odpowiedź kliniczna w 12 tyg. remisja endoskopowa w 12 tyg. remisja objawowa w 4 tyg. remisja objawowa w 12 tyg. odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub terapii inhibitorami JAK w 12 tyg. HEMI w 12 tyg. zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 12 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia - wynik w skali IBDQ, EQ5D-5L VAS, SF-36; WPAI:UC; ocena nasilenia objawów przez chorego: PGRS i PGRC; wynik parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale; stężenie białka CRP). bezpieczeństwo
<p>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024, Dubinsky 2022, Magro 2023, EMA EPAR 2023, Sands 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> MIRI s.c. w dawce 200 mg co 4 tyg.;</p> <p><u>Komparator:</u> PLC s.c. co 4 tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ukończenie badania LUCENT-1 (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej lub przydziału do grupy badanej); przebycie wszystkich niezbędnych ocen w zmodyfikowanej skali Mayo pod koniec badania LUCENT-1; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analogiczne jak przyjęte w badaniu LUCENT-1 <p><u>Liczba pacjentów</u> MIRI: 365 PLC: 179</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> łącznie 52 (9,6%) z 544 chorych, w tym:</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna w 40 tyg. (u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 12 tyg.) <p><u>Drugorzędowe (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastępcza remisja kliniczna w 40 tyg. remisja endoskopowa w 40 tyg. remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40 tyg. HEMR w 40 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>immunomodulatory, aminosalicylany. Stałe dawki p.o. kwasu 5-aminosalicylowego, azatiopryny, merkaptopuryny i metotreksatu. Wymagane było zmniejszanie dawki kortykosteroidów;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 40 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> z grupy MIRI 22 (6,0%) z 365 chorych: 7 (1,9%) z powodu wycofania zgody przez chorego, po 6 (1,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu i decyzji lekarza; z grupy PLC 30 (16,8%) z 179 chorych: 16 (8,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 7 (3,9%) z powodu braku skuteczności i wycofania zgody przez chorego; 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. utrzymanie remisji klinicznej w 40 tyg. u chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 12 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia - wynik w skali IBDQ, EQ5D-5L VAS, SF-36; WPAI:UC; ocena nasilenia objawów przez chorego: PGRS i PGRC; wynik parametrów laboratoryjnych (stężenie kalprotektyny w kale; stężenie białka CRP). bezpieczeństwo
<p>LUCENT-3 (Sands 2024)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Eli Lilly and Company</p>	<p><u>Typ badania:</u> długoterminowe, przedłużenie badań LUCENT-1 i LUCENT-2, jednoramienne, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, w toku*</p> <p><u>Interwencja:</u> MIRI s.c. w dawce 200 mg co 4 tyg.;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza skuteczności – 104 tyg. (autorzy badania zastrzegli, że u chorych z grupy odpowiedzi na ponowną indukcję okres obserwacji mógł być krótszy); Analiza bezpieczeństwa – 52 tyg. (od 52 tyg. do 104 tyg.) 	<p><u>Kryteria włączenia^Δ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ukończenie badania LUCENT-1 oraz LUCENT-2: chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę MIRI oraz którzy nie ukończyli przedwcześnie leczenia w ramach tych badań; stosowanie skutecznej antykoncepcji (kobiety); <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane)^Δ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie PLC w ramach badania LUCENT-2; nowe rozpoznanie choroby, w tym nowotworu; poważne zakażenie, w tym m.in. WZW B, WZW C, HIV-AIDS, aktywna gruźlica; zabieg operacyjny związany z WZJG lub prawdopodobieństwo takiego zabiegu w czasie trwania badań LUCENT; pojawienie się polipów gruczolakowatych w czasie trwania badań LUCENT. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Do analizy międzyokresowej (ang. <i>interim</i>) włączono 2 główne grupy chorych, którzy ukończyli 52 tyg. badania LUCENT-2, a następnie zostali włączeni do badania LUCENT-3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję, uczestniczący w zaślepionym etapie badania – 266 chorych^{**}: <ul style="list-style-type: none"> chorzy z utrzymującą się odpowiedzią^{ΔΔ}: chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję, u których w 52. tygodniu stwierdzono odpowiedź kliniczną – podgrupa chorych z odpowiedzią na indukcję – 239 chorych; chorzy z utrzymującą się remisją[#]: chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję, u których w 52. tygodniu stwierdzono remisję kliniczną – podgrupa chorych z odpowiedzią na indukcję – 154 chorych; Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję: chorzy, którzy nie odpowiedzieli na indukcję w badaniu LUCENT-1, następnie otrzymywali przedłużoną indukcję MIRI w ramach badania LUCENT-2, po czym otrzymywali MIRI w ramach otwartego leczenia podtrzymującego do 52. tyg. – 102 chorych; <p>W ramach badania LUCENT-3 oceniano również grupę:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję – chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję w ramach badania LUCENT-1, następnie w trakcie leczenia podtrzymującego w ramach badania LUCENT-2 utracili odpowiedź i zostali poddani ponownej indukcji, na którą uzyskali ponowną odpowiedź (nie obejmowała chorych z ramienia PLC) – przed rozpoczęciem badania 	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna; zastępcza remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja objawowa i remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów; remisja endoskopowa, remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR), odpowiedź histologiczno-endoskopowa (HEMI); remisja nasilenia naglącego parcia na stolec, zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec, istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec; ocena objawów (częstość wypróżnień, krwawienia z odbytu, ból brzucha); jakość życia (kwestionariusz IBDQ); profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		LUCENT-3 chorzy byli leczeni przez co najmniej 36 tyg. – 11 chorych.	

Badanie LUCENT-3 zaprojektowano na maksymalny okres obserwacji wynoszący 160 tyg. W publikacji Sands 2024 opublikowano wyniki dla 104 tygodni.

^na podstawie strony clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03519945?term=NCT03519945&rank=1>)

**27 z 266 chorych nie spełniło kryterium odpowiedzi na leczenie w 52. tyg. leczenia (nie zostali zakwalifikowani zarówno do grupy z utrzymującą się remisją, jak i do grupy z utrzymującą się odpowiedzią)

^redukcja o $\geq 30\%$ i o 2 punkty względem wartości początkowych w złożonym klinicznym punkcie końcowym sumy podskali ES, SF i RB oraz RB=0 lub 1, lub ≥ 1 -punktowa redukcja względem wartości początkowej

#wynik SF=0 lub SF=1 wraz z ≥ 1 -punktową redukcją względem wartości początkowej, RB=0, ES=0 lub 1 (zmodyfikowana skala Mayo)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2., 13.6.1., 13.6.2 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka badań uwzględnionych przez wnioskodawcę w ramach ██████████ 4.6.3 AKL wnioskodawcy.

Definicje i charakterystyki punktów końcowych ocenianych w powyższych badaniach przedstawiono w rozdziale 14.2.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości randomizowanych badań LUCENT-1 i LUCENT-2 dokonano z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. W odniesieniu do powyższych badań ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie we wszystkich ocenianych domenach.

Wyniki przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Ocena ryzyka dla badań LUCENT-1 i LUCENT-2 wg Cochrane – ocena wnioskodawcy

Domena	Ocena ryzyka błędu Badania LUCENT-1, LUCENT-2
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)	
Losowy przydział do grup	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)	
Zasłepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)	
Zasłepienie oceny wyników badania.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)	
Niepełne dane na temat wyników	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)	
Wybiórcze raportowanie	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)	
Inne źródła błędów	Niskie ryzyko błędu

Ocenę jakości jednoramiennego badania LUCENT-3 przeprowadzono w skali NICE. Badania uzyskało 8/8 punktów. Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań są zgodne z oceną analityków Agencji.

Ocenę badań uwzględnionych przez wnioskodawcę w ██████████ przedstawiono w poniższej tabeli.

██████████	██████████
------------	------------

██████████	██████████
------------	------------

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy rozdz. 12):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki dotyczące fazy przedłużonej indukcji (d'Haens 2024) uzyskano w ramach otwartej części badania LUCENT-1, prowadzonej bez grupy kontrolnej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *w wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną ze zdefiniowanymi w Analizie Problemu Decyzyjnego komparatorami. W związku z tym ocena skuteczności i bezpieczeństwa MIRI względem komparatorów (WED, UST, TOF, OZA, FIL, INF, UPA) została przedstawiona na podstawie* [Redacted text block]

- *nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego badanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż mirikizumab jest nowym lekiem o innowacyjnym mechanizmie działania, który został zarejestrowany stosunkowo niedawno.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Z badania LUCENT-1 wykluczano chorych po przebytych leczeniu lub niepowodzeniu z wykorzystaniem ≥ 3 terapii biologicznych z powodu WZJG. Brak jest zatem danych dotyczących skuteczności MIRI u pacjentów wykazujących większą oporność na stosowane terapie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach w ramach oceny efektywności klinicznej MIRI vs PLC przedstawiono wyniki badań RCT LUCENT-1 (faza indukcji) oraz LUCENT-2 (faza podtrzymująca).

W niniejszej AWA, wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono dla głównych punktów końcowych tj. remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępcza remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja endoskopowa; remisja objawowa; odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK; HEMI; zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec w badaniu LUCENT-1 oraz remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępcza remisja kliniczna; remisja endoskopowa; remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej; HEMR; zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec; remisja nasilenia naglącego parcia na stolec; utrzymanie remisji klinicznej w badaniu LUCENT-2. Przedstawiono również główne wyniki dotyczące jakości życia. Dodatkowe wyniki dotyczące zależności między nasileniem naglącego parcia na stolec a jakością życia chorych raportowane w publikacji Long 2024 zawierają się w rodz. 6.2.8 – 6.2.18 AKL wnioskodawcy.

Skrótowno przedstawiono również wyniki skuteczności MIRI raportowane dla fazy przedłużonej indukcji oraz leczenia podtrzymującego u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (szczegółowe wyniki przedstawiono w rodz. 6.3. i 6.4. AKL wnioskodawcy). Wyniki długoterminowe przedstawiono na podstawie jednoramiennego badania LUCENT-3 (104 tyg.).

Wyniki analizy klinicznej przedstawiono dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie: MIRI vs PLC**Leczenie indukcyjne – badanie LUCENT-1**

W badaniu LUCENT-1 u chorych otrzymujących MIRI w ramach 12 tyg. leczenia indukcyjnego odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do PLC, w zakresie następujących głównych punktów końcowych: remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępcza remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja endoskopowa; remisja objawowa; odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK; HEMI; zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec.

Uzyskane różnice osiągnęły poziom istotności klinicznej.

Raportowano również IS przewagę MIRI nad PLC w zakresie: remisji histologiczno-endoskopowej, remisji nasilenia naglącego parcia na stolec, poprawy i remisji histologicznej (szczegółowe dane zawarto w rozdz.6.2.7 i 6.2.9 AKL wnioskodawcy).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19. Wyniki dla głównych punktów końcowych badania LUCENT – 1 (D’Haens 2023, EPAR 2023) – leczenie indukcyjne, skuteczność

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Badanie LUCENT-1	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**
			n (%)	N	n (%)	N	
Remisja kliniczna	12	Chorzy ogółem	210 (24,2)	868	39 (13,3)	294	11,1% (3,2; 19,1), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	55 (15,2)	361	10 (8,5)	118	6,8% (95%CI: 0,5; 13,0), p=0,065 [^]
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	152 (30,9)	492	27 (15,8)	171	15,1% (95%CI: 8,3, 21,9)[^]
Zastępcza remisja kliniczna	12	Chorzy ogółem	222 (25,6)	868	43 (14,6)	294	EMA EPAR 2023: 11,1% (3,0; 19,3), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	59 (16,3)	361	10 (8,5)	118	n/t
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	160 (32,5)	492	31 (18,1)	171	n/t
Remisja objawowa	12	Chorzy ogółem	395 (45,5)	868	82 (27,9)	294	EMA EPAR 2023: 17,5% (7,5; 27,6), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	139 (38,5)	361	22 (18,6)	118	n/t
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	248 (50,4)	492	57 (33,3)	171	n/t
Odpowiedź kliniczna	12	Chorzy ogółem	551 (63,5)	868	124 (42,2)	294	21,4% (10,8; 32,0), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	197 (54,6)	361	35 (29,7)	118	EMA EPAR 2023: 25,0% (9,0; 41,1), p<0,001
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	345 (70,1)	492	86 (50,3)	171	n/t
Remisja endoskopowa	12	Chorzy ogółem	315 (36,3)	868	62 (21,1)	294	15,4% (6,3; 24,5), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	85 (23,5)	361	12 (10,2)	118	13,4% (95% CI 6,4, 20,4)[^]
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	226 (45,9)	492	48 (28,1)	171	17,9% (95% CI 9,8, 25,9)[^]
HEMI	12	Chorzy ogółem	235 (27,1)	868	41 (13,9)	294	13,4% (5,5; 21,4), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	56 (15,5)	361	8 (6,8)	118	n/t

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Badanie LUCENT-1	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**
			n (%)	N	n (%)	N	
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	176 (35,8)	492	32 (18,7)	171	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

^uzupełnione przez analityków Agencji na podstawie EMA EPAR 2023

Skróty: MIRI – mirikizumab; PLC – placebo; bd – brak danych; TOF – tofacytib; n/t – nie testowano; OBS – okres obserwacji

Tabela 20. Wyniki dla głównych punktów końcowych badania LUCENT – 1: średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec - leczenie indukcyjne, skuteczność

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)
		LSM (SD)***	N	LSM (SD)***	N	
Leczenie indukcyjne – chorzy ogółem						
LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2022)	12	-2,59 (2,36)	868	-1,63 (2,40)	294	-0,96 (-1,28; -0,64), p<0,001*
Leczenie indukcyjne – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-1 (D'Haens 2023, Dubinsky 2023)	12	-2,46 (2,47)	361	-0,95 (2,50)	118	n/t*
Leczenie indukcyjne – chorzy bez wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	-2,7 (2,22)	492	-2,1 (2,22)	171	n/t

*w publikacji Dubinsky 2023 omawiany PK testowany był za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji D'Haens 2023. Autorzy publikacji Dubinsky 2023 określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p<0,001;

***SD policzone przez wnioskodawcę na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

Skróty: MIRI – mirikizumab; PLC – placebo; bd – brak danych; TOF – tofacytib; n/t – nie testowano; OBS – okres obserwacji

Jakość życia

U chorych poddanych terapii MIRI w porównaniu do PLC wykazano korzystny wpływ (IS różnica) na poprawę jakości życia raportowanej w ramach kwestionariusza IBDQ, EQ-5D-5L VAS, SF-36 względem wartości początkowych w czasie do 12. tygodnia obserwacji. Uzyskane różnice osiągnęły poziom istotności klinicznej.

Istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC odnotowano również w zakresie każdej ocenianej domeny kwestionariusza WPAI: UC (absenteizm, prezenteizm, utratę produktywności oraz upośledzenie aktywności) w 12. tyg. oraz w skalach służących do pomiaru nasilenia objawów tj. PGRS, PGRC (różnice istotne klinicznie).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszach IBDQ, EQ-5D-5L VAS, SF-36, WPAI: UC, PGRS i PGRC względem wartości początkowych w czasie do 12. tygodnia obserwacji – jakość życia

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Skala/podskala/domena	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	
Jakość życia	Kwestionariusz IBDQ						
	12	IBDQ ogółem	38,42 (b/d)	868	25,21 (b/d)	294	13,21 (9,28; 17,15), p<0,001
		IBDQ: objawy jelitowe	38,42 (b/d)		25,21 (b/d)		13,21 (9,28; 17,15), p<0,001
		IBDQ: objawy pozajelitowe	14,78 (b/d)		9,76 (b/d)		5,02 (3,66; 6,39), p<0,001
		IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne	5,67 (b/d)		3,59 (b/d)		2,08 (1,39; 2,76), p<0,001
		IBDQ: funkcjonowanie społeczne	11,4 (b/d)		7,72 (b/d)		3,68 (2,22; 5,14), p<0,001
	Kwestionariusz EQ-5D-5L VAS						
	12	EQ-5D-5L VAS	14,57 (b/d)	868	9,38 (b/d)	294	5,19 (2,89; 7,50), p<0,001
	Kwestionariusz SF-36						
	12	PCS (wymiar fizyczny jakości życia)	5,97 (b/d)	868	3,90 (b/d)	294	2,07 (1,21; 2,93), p<0,001
		MCS (wymiar psychiczny jakości życia)	5,02 (b/d)		3,42 (b/d)		1,60 (0,56; 2,63), p=0,002
	Kwestionariusz WPAI:UC						
	12	Absenteizm^	-7,88 (b/d)	532	-3,45 (b/d)	173	-4,43 (-8,26; -0,61), p=0,023

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Skala/podskala/domena	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	
		Prezenteizm^^	-19,25 (b/d)		-13,94 (b/d)		-5,31 (-9,13; -1,49), p=0,007
		Upośledzenie aktywności	-19,89 (b/d)		-14,20 (b/d)		-5,69 (-9,42; -1,97), p=0,003
		Utrata produktywności^^^	-20,65 (b/d)		-14,91 (b/d)		-5,74 (-10,06; -1,42), p=0,009
Kwestionariusz PGRS i PGRC							
12		PGRS	-1,16 (b/d)*	868	-0,69 (b/d)*	294	b/d, p<0,001
		PGRC	2,3 (b/d)**		3,0 (b/d)**		-0,7 (-0,9; -0,53), p<0,001

*zmiana względem wartości początkowych

**zmiana rzeczywista

^nieobecność w pracy

^^obniżona produktywność w pracy

^^^absenteizm i prezenteizm łącznie

Skróty: MIRI – mirikizumab; PLC – placebo; bd – brak danych; TOF – tofacytnib; n/t – nie testowano; OBS – okres obserwacji; LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference), N – liczba pacjentów; IBDQ – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. inflammatory bowel disease questionnaire); WPAI:UC – kwestionariusz zdolności do pracy i upośledzenia wykonywania czynności (ang. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Ulcerative Colitis); SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. The Short Form (36) Health Survey); EQ-5D-5L VAS – kwestionariusz służący do oceny ogólnej jakości życia chorego (ang. Euro-QoL-5D); PGRS i PGRC – ocena nasilenia objawów

Leczenie podtrzymujące – badanie LUCENT-2

W badaniu LUCENT-2 u chorych otrzymujących MIRI w ramach 40 tyg. leczenia podtrzymującego odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do PLC, w zakresie następujących głównych punktów końcowych: remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępcza remisja kliniczna; remisja endoskopowa; remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej; HEMR; zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec; remisja nasilenia naglącego parcia na stolec; utrzymanie remisji klinicznej.

Uzyskane różnice osiągnęły poziom istotności klinicznej.

Raportowano również IS przewagę MIRI nad PLC w zakresie: HEMI oraz poprawy i remisji histologicznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22. Wyniki dla głównych punktów końcowych badania LUCENT – 2 (D’Haens 2023, EPAR 2023) – leczenie indukcyjne, skuteczność

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Badanie LUCENT-2	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**
			n (%)	N	n (%)	N	
Pierwszorzędowy punkt końcowy							
Remisja kliniczna	40	Chorzy ogółem	182 (49,9)	365	45 (25,1)	179	23,2% (15,2; 31,2), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	59 (46,1)	128	10 (15,6)	64	30,5%^
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	118 (51,5)	229	35 (30,7)	114	21,5%^
Kluczowe drugorzędowe punkt końcowe							
Utrzymanie remisji klinicznej	40	Chorzy ogółem	91 (63,6)	143	24 (36,9)	65	24,8%, (10,4; 39,2), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	24 (66,7)	36***	2 (11,1)	18	n/t
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	65 (62,5)	104***	22 (46,8)	47	n/t
Zastępcza remisja kliniczna	40	Chorzy ogółem	200 (54,8)^	365	48 (26,8)^	179	EMA EPAR 2023: 24,1% (16,0; 32,2), p<0,001
		Chorych po leczeniu biologicznym/TOF	60 (46,9)	128	10 (15,6)	64	n/t

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Badanie LUCENT-2	MIRI		PLC		Różnica [%]* (99,875% CI)**
			n (%)	N	n (%)	N	
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	124 (54,1)	229	37 (32,5)	114	n/t
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej	40	Chorzy ogółem	164 (44,9)	365	39 (21,8)	179	21,3% (13,5; 29,1), p<0,001
		Chorych po leczeniu biologicznym/TOF	52 (40,6)	128	9 (14,1)	64	n/t
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	107 (46,7)	492	30 (26,3)	171	n/t
Remisja endoskopowa	40	Chorzy ogółem	214 (58,6)	365	52 (29,1)	179	28,5% (20,2; 36,8), p<0,001
		Chorych po leczeniu biologicznym/TOF	65 (50,8)	128	13 (20,3)	64	30,5[§]
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	143 (62,4)	229	39 (34,2)	114	29,0[§]
Remisja histologiczno-endoskopowa (HEMR)	40	Chorzy ogółem	158 (43,3)	365	39 (21,8)	179	19,9% (12,1; 27,6), p<0,001
		Po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF	46 (35,9)	128	9 (14,1)	64	n/t
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	108 (47,2)	229	30 (26,3)	114	n/t
Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	40	Chorzy ogółem	144 (42,9)	336	43 (25,0)	172	18,1 (9,8; 26,4), p <0,001 ^{^^}
		Chorych po leczeniu biologicznym/TOF	43 (35,2)	122	12 (19,0)	63	n/t [#]
		Chorzy bez wcześniejszego leczenia biologicznego/TOF	96 (46,6)	206	31 (28,7)	108	n/t

*różnica w odsetku odpowiedzi

**wartości podane przez autorów badania

***dotyczy chorych, którzy osiągnęli remisję kliniczną w 12 tyg. w badaniu LUCENT-1

§uzupełnione przez analityków Agencji na podstawie raportu EMA EPAR 2023 (nie podano szczegółowych wartości 95% CI; wskazano, że uzyskane różnice osiągnęły poziom IS)

^autorzy publikacji podali wartości 54,9% oraz 27,0%. Przyczyna rozbieżności nie jest znana, może ona wynikać z przyjętych przez autorów przybliżeń

^^w publikacji Dubinsky 2023 omawiany PK testowany był za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji D'Haens 2023. Autorzy publikacji Dubinsky 2023 określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p<0,001;

#w publikacji Dubinsky 2023 omawiany PK testowany był za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji D'Haens 2023. Autorzy publikacji Dubinsky 2023 określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p=0,027;

Skróty: MIRI – mirikizumab; PLC – placebo; bd – brak danych; TOF – tofacytnib; n/t – nie testowano; OBS – okres obserwacji

Tabela 23. Wyniki dla głównych punktów końcowych badania LUCENT – 2: średnia zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec - leczenie indukcyjne, skuteczność

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)
		LSM (SD)**	N	LSM (SD)**	N	
Leczenie podtrzymujące – chorzy ogółem						
LUCENT-2 (D'Haens 2023 Dubinsky 2022)	40	-3,80 (2,67)	365	-2,74 (2,68)	179	-1,06 (-1,54; -0,58), p<0,001
Leczenie podtrzymujące – chorzy po niepowodzeniu leczenia biologicznego/TOF						
LUCENT-2 (Dubinsky 2022)	40	-3,60 (4,39)	b/d	-2,66 (4,68)	b/d	n/t*

*w publikacji Dubinsky 2023 omawiany PK testowany był za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel. Uzyskane wyniki są zbieżne z wynikami z publikacji D'Haens 2023. Autorzy publikacji Dubinsky 2023 określili, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść MIRI oraz podali wartość p<0,001;

**SD policzone przez wnioskodawcę na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

Jakość życia

U chorych poddanych terapii MIRI w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do PLC wykazano korzystny wpływ na poprawę jakości życia raportowanej w ramach kwestionariusza IBDQ, EQ-5D-5L VAS, SF-36 w 40. tygodniu obserwacji. Uzyskane różnice osiągnęły poziom istotności klinicznej.

Istotną statystycznie przewagę MIRI nad PLC odnotowano również w zakresie każdej ocenianej domeny kwestionariusza WPAI:UC (absenteizm, prezenteizm, utratę produktywności oraz upośledzenie aktywności) w 40. tyg. oraz w skalach służących do pomiaru nasilenia objawów tj. PGRS, PGRC (różnice istotne klinicznie).

Tabela 24. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszach IBDQ, EQ-5D-5L VAS, SF-36, WPAI:UC, PGRS i PGRC względem wartości początkowych w czasie do 12. tygodnia obserwacji – jakość życia

Parametr	OBS [tyg.]	Skala/punkt końcowy	MIRI		PLC		LSMD (95% CI)
			Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N	
Jakość życia	Kwestionariusz IBDQ						
	40	IBDQ ogółem	49,75 (b/d)	365	24,51 (b/d)	179	25,24 (19,16; 31,32), p<0,001
		IBDQ: objawy jelitowe	18,44 (b/d)		9,14 (b/d)		9,29 (7,26; 11,33), p<0,001
		IBDQ: objawy pozajelitowe	7,16 (b/d)		3,65 (b/d)		3,51 (2,44; 4,58), p<0,001
		IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne	15,49 (b/d)		7,32 (b/d)		8,17 (5,96; 10,38), p<0,001
		IBDQ: funkcjonowanie społeczne	8,78 (b/d)		4,29 (b/d)		4,48 (3,31; 5,65), p<0,001
	Kwestionariusz EQ-5D-5L VAS						
	40	EQ-5D-5L VAS	20,11 (b/d)	365	8,78 (b/d)	179	11,33 (8,15; 14,51), p<0,001
	Kwestionariusz SF-36						
	40	PCS (wymiar fizyczny jakości życia)	8,97 (b/d)	365	6,66 (b/d)	179	2,30 (1,12; 3,49), p<0,001
		MCS (wymiar psychiczny jakości życia)	7,02 (b/d)		5,54 (b/d)		1,48 (0,13; 2,82), p=0,031
	Kwestionariusz WPAI:UC						
	40	Absenteizm [^]	-12,85 (b/d)	224	-10,78 (b/d)	120	-2,07 (-5,86; 1,72), p=0,283
		Prezenteizm ^{^^}	-29,42 (b/d)		-19,82 (b/d)		-9,60 (-14,08; -5,12), p<0,001
		Upośledzenie aktywności	-31,74 (b/d)		-21,09 (b/d)		-10,65 (-15,26; -6,04), p<0,001
		Utrata produktywności ^{^^^}	-31,72 (b/d)		-22,59 (b/d)		-9,13 (-14,26; -4,01), p<0,001
	Kwestionariusz PGRS i PGRC						
	40	PGRS	-1,88 (b/d)*	365	-1,07 (b/d)*	179	b/d, p<0,001
		PGRC	1,6 (b/d)**		1,9 (b/d)**		-0,3 (-0,5; -0,1), p=0,009

*zmiana względem wartości początkowych

**zmiana rzeczywista

[^]nieobecność w pracy

^{^^}obniżona produktywność w pracy

^{^^^}absenteizm i prezenteizm łącznie

Skróty: MIRI – mirikizumab; PLC – placebo; bd – brak danych; TOF – tofacytynib; n/t – nie testowano; OBS – okres obserwacji; LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference), N – liczba pacjentów; IBDQ – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. inflammatory bowel disease questionnaire); WPAI:UC – kwestionariusz zdolności do pracy i upośledzenia wykonywania czynności (ang. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Ulcerative Colitis); SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. The Short Form (36) Health Survey); EQ-5D-5L

Skuteczność MIRI – faza przedłużonej indukcji

Pośród 272 chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie MIRI w badaniu LUCENT-1 i którzy następnie przystąpili do otwartej fazy przedłużenia indukcji, ponad połowa chorych (53,7%) uzyskała odpowiedź kliniczną, a 11,4% chorych uzyskało remisję kliniczną w 12 tyg. otwartej fazy badania (przedłużona indukcja) (...).

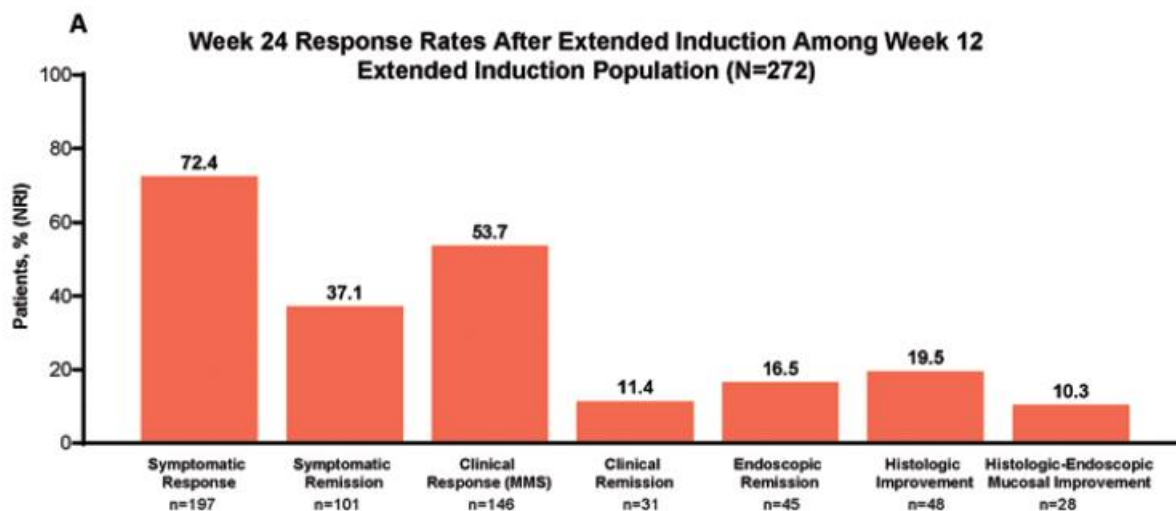
(...) Uwzględniając chorych leczonych MIRI w 12 tyg. podstawowej fazy indukcji, jak i w 12 tyg. fazy przedłużonej indukcji, łącznie odpowiedź kliniczną na leczenie uzyskało aż 80,3% chorych. W przypadku remisji klinicznej odsetek ten wyniósł 27,8% chorych.

Dodatkowo, ponad 70% oraz prawie 40% chorych uzyskało odpowiednio odpowiedź objawową i remisję objawową w 24. tyg. leczenia MIRI (12 tyg. otwartej fazy badania przedłużonej indukcji). Remisję endoskopową osiągnęło z kolei 16,5% chorych. Istotną klinicznie poprawę nasilenia naglącego parcia na stolec osiągnęło ok. 60% chorych, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego.

W konkluzji autorzy wskazują m.in., że niektórzy pacjenci z aktywnym WZJG mogą wolniej reagować na leczenie indukcyjne i mogą odnieść korzyści z przedłużonego cyklu leczenia indukcyjnego mirikizumabem. Dodając wyniki uzyskane z wydłużonej indukcji, łącznie 80,3% pacjentów z badania LUCENT-1 uzyskała odpowiedź kliniczną po

24. tygodniach terapii indukcyjnej. Ponadto optymalizacja istniejącego leczenia poprzez ponowną indukcję mirikizumabem, w przypadku małej liczby pacjentów, u których występuje wtórna utrata odpowiedzi na leczenie (w fazie podtrzymującej), może zmniejszyć potrzebę zmiany na lek z innej klasy terapeutycznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie oraz w rozdz. 6.3 AKL wnioskodawcy.



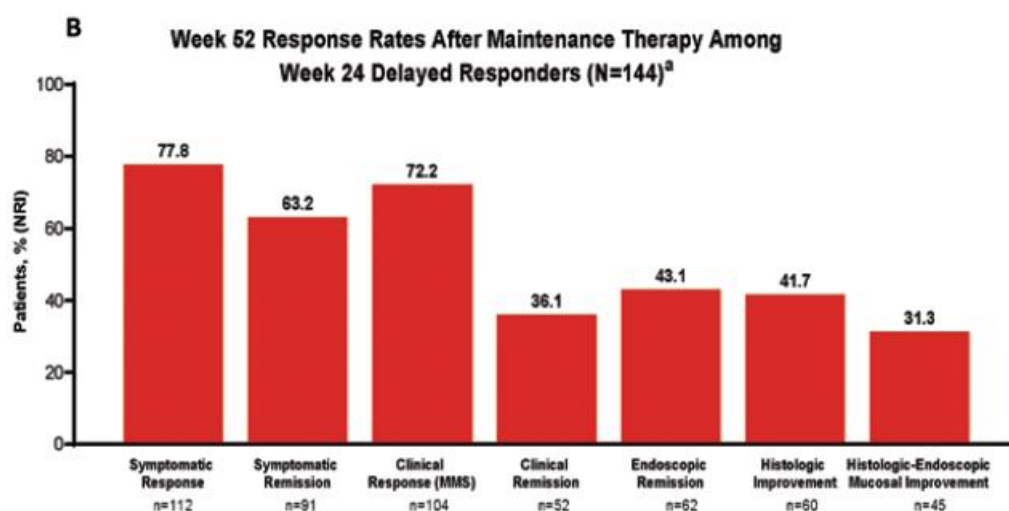
Rysunek 2. Wyniki skuteczności MIRI w fazie przedłużonej indukcji (D’Haens 2024).

Skuteczność MIRI – Leczenie podtrzymujące u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję

Leczenie MIRI w ramach leczenia podtrzymującego kontynuowało 144 (52,9%) spośród 272 chorych. Odpowiedź kliniczną w 40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego raportowano u 72,2% chorych, a uzyskanie remisji klinicznej u ok. 36% chorych.

(...) Remisję objawową w 52 tyg. leczenia MIRI (40 tyg. otwartej fazy leczenia podtrzymującego) osiągnęło z kolei 63,2% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie oraz w rozdz. 6.4 AKL wnioskodawcy.



Rysunek 3. Wyniki skuteczności MIRI w leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (D’Haens 2024) Wyniki skuteczności MIRI w leczeniu podtrzymującym u chorych, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję (D’Haens 2024)

Skuteczność MIRI w leczeniu podtrzymującym w badaniu długoterminowym - LUCENT-3

W badaniu LUCENT-3, u chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję (ang. induction responders), remisję kliniczną w 104. tyg. leczenia raportowano odpowiednio u 54% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 65,6% chorych z remisją w 52. tyg. Odpowiedź kliniczną w 104. tyg. raportowano z kolei u 74,5% oraz 76,6% chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję (odpowiednio z odpowiedzią i z remisją w 52. tyg.).

Istotną klinicznie poprawę naglącego parcia na stolec w 104. tyg. raportowano odpowiednio u 67,0% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 67,3% z remisją w 52. tyg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz w rozdz. 6.5. AKL wnioskodawcy.

Tabela 25. Wyniki badania LUCEN-3 (Sands 2024)*

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Podgrupa		MIRI				
				n (%)	N			
Remisja kliniczna	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	129 (54,0)	239			
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	101 (65,6)	154			
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	Ogółem	28 (34,6)	81			
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję	Ogółem	1 (9,1)	11			
Zastępcza remisja kliniczna	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	130 (54,4)	239			
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję	Chorzy z remisją w 52. tyg.	101 (65,6)	154			
Odpowiedź kliniczna	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	178 (74,5)	239			
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	118 (76,6)	154			
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	Ogółem	55 (67,9)	81			
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję	Ogółem	6 (54,5)*	11			
Remisja objawowa i remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	126 (52,7)	239		
			Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja objawowa	162 (67,8)	239		
			Chorzy z remisją objawową w 52. tyg.	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	99 (64,3)	154**		
				Remisja objawowa	114 (74,0)	154		
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	Ogółem	Remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	26 (32,1)	81		
				Remisja objawowa	51 (63,0)	81		
			Ogółem	Remisja objawowa	6 (54,5)##	11		
		Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec i istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	120 (50,2)	239
					Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	150 (67,0)	224^	
				Chorzy z remisją w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	79 (51,3)	154	
Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	99 (67,3)				147^			

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	Podgrupa		MIRI	
				n (%)	N
		Chorzy z remisją nasilenia naglącego parcia na stolec w 52. tyg.	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	22 (56,4)	39
		Chorzy, którzy odpowiedzieli na przedłużoną indukcję	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	37 (45,7)	81
			Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	46 (59,7)	77
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję	Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec	4 (36,4)	11
			Istotna klinicznie poprawa nasilenia naglącego parcia na stolec	8 (72,7)	11

#w głównej części AKL wnioskodawcy przedstawiono analizę NRI (analiza podstawowa, w której brak danych imputowano jako brak odpowiedzi). Analizy uzupełniające mNRI (zmodyfikowana analiza NRI) oraz OC (analiza zaobserwowanych danych, uwzględniająca wyłącznie dostępne dane) zostały zaprezentowane w załączniku 15.6.18. do AKL wnioskodawcy

w publikacji *D'Haens 2024* podano, że remisję objawową osiągnęło 7 (36,8%) spośród 19 chorych, po 12 tyg. ponownego leczenia indukcyjnego (leczenie ratunkowe). Wyniki w badaniu *LUCENT-3* podano w odniesieniu do 11 chorych, którzy odpowiedzieli na ponowną indukcję w ramach badania *LUCENT-2*

*w publikacji *D'Haens 2024* podano, że odpowiedź objawową osiągnęło 12 (63,2%) spośród 19 chorych, po 12 tyg. ponownego leczenia indukcyjnego (leczenie ratunkowe). Wyniki w badaniu *LUCENT-3* podano w odniesieniu do 11 chorych, którzy odpowiedzieli na ponowną indukcję w ramach badania *LUCENT-2*

**33,1% chorych stosowało kortykosteroidy na początku badania, 21,8% chorych stosowało immunomodulatory na początku badania

^chorzy, u których wynik nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS wynosił co najmniej 3 na początku badania (przez rozpoczęciem leczenia indukcyjnego)

Istotną klinicznie poprawę naglącego parcia na stolec w 104. tyg. raportowano odpowiednio u 67,0% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 67,3% z remisją w 52. tyg.

Tabela 26. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec względem wartości początkowych u chorych z badania LUCENT-3*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Grupa chorych	Punkt końcowy	MIRI	
				LSM (SE)	N
Chorzy ogółem					
<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	104	Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję	Zmiana w ocenie nasilenia naglącego parcia na stolec w skali UNRS	-4,44 (b/d)	266
		Chorzy z odpowiedzią na ponowną indukcję		-4,48 (0,850)	11

*w głównej części AKL wnioskodawcy przedstawiono analizę NRI (analiza podstawowa, w której brak danych imputowano jako brak odpowiedzi). Analizy uzupełniające mNRI (zmodyfikowana analiza NRI) oraz OC (analiza zaobserwowanych danych, uwzględniająca wyłącznie dostępne dane) zostały zaprezentowane w załączniku 15.6.19. do AKL wnioskodawcy

Jakość życia

W grupie chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję średnie zmiany wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych były zbliżone u chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u chorych z remisją w 52. tyg.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ względem wartości początkowych u chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję z badania LUCENT-3*

Parametr	Badanie	OBS [tyg.]	Podgrupa	Skala/punkt końcowy	MIRI	
					LSM (SE)	N
Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję						
Jakość życia	LUCENT-3	104	Chorzy z odpowiedzią w 52. tyg.	IBDQ ogółem	60,81 (b/d)	239
				IBDQ: objawy jelitowe	22,57 (b/d)	239
				IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne	18,32 (b/d)	239
				IBDQ: funkcjonowanie społeczne	10,97 (b/d)	239
				IBDQ: objawy pozajelitowe	8,96 (b/d)	239

Parametr	Badanie	OBS [tyg.]	Podgrupa	Skala/punkt końcowy	MIRI	
					LSM (SE)	N
		104	Chorzy z remisją w 52. tyg.	IBDQ ogółem	62,37 (b/d)	154
				IBDQ: objawy jelitowe	23,05 (b/d)	154
				IBDQ: funkcjonowanie emocjonalne	18,90 (b/d)	154
				IBDQ: funkcjonowanie społeczne	11,33 (b/d)	154
				IBDQ: objawy pozajelitowe	9,10 (b/d)	154

*w głównej części AKL wnioskodawcy przedstawiono analizę NRI (analiza podstawowa, w której brak danych imputowano jako brak odpowiedzi). Analizy uzupełniające mNRI (zmodyfikowana analiza NRI) oraz OC (analiza zaobserwowanych danych, uwzględniająca wyłącznie dostępne dane) zostały zaprezentowane w załączniku 15.6.19. do AKL wnioskodawcy

[Redacted text block]

[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]
	[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]	[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]	[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]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie: MIRI vs PLC – leczenie indukcyjne

W czasie 12 tyg. leczenia indukcyjnego w badaniu LUCENT-1, AE ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w porównywanych grupach (44,5% w grupie MIRI vs 46,1% w grupie PLC). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących MIRI, jak i PLC⁵. SAE⁶ oraz AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano IS częściej w grupie leczonej PLC niż u pacjentów leczonych MIRI.

Do najczęstszych SAE obserwowanych w trakcie leczenia indukcyjnego należały zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit (0,9% pacjentów w grupie MIRI; 3,1% w grupie PLC). IS różnice między grupami (MIRI vs PLC) na korzyść interwencji badanej raportowano w odniesieniu do: zaburzeń żołądka i jelit ogółem, zwiększenia stopnia nasilenia WZJG. W przypadku pozostałych SAE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) raportowane w czasie leczenia indukcyjnego były zaburzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 15,1% w grupie MIRI; 14,0% w grupie PLC). Dla żadnego AESI w czasie leczenia indukcyjnego nie raportowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa MIRI – faza indukcyjna, badanie LUCENT-1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
			n (%)	N	n (%)	N				
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	TEAE	TEAE ogółem	426 (44,5)	958	148 (46,1)	321	0,94 (0,73; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d
			TEAE ogółem (bez WZJG)	421 (43,9)	958	141 (43,9)	321	1,00 (0,78; 1,29)	0,0002 (-0,06; 0,06)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	SAE ogółem	27 (2,8)	958	17 (5,3)	321	0,52 (0,28; 0,96)	-0,02 (-0,05; 0,002)	n/d
			SAE ogółem (bez WZJG)	20 (2,1)	958	7 (2,2)	321	0,96 (0,40; 2,28)	-0,0009 (-0,02; 0,02)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	15 (1,6)	958	23 (7,2)	321	0,21 (0,11; 0,40)	-0,06 (-0,09; -0,03)	NNT: 17 (12; 34)	

⁵Przy czym autorzy publikacji D'Haens 2023 raportującej wyniki badania LUCENT-1 i LUCENT-2 podali również informację, że w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia indukcyjnego (ang. *post-treatment follow up*) w grupie MIRI raportowano wystąpienie dwóch zgonów z powodu nagłego zatrzymania krążenia oraz rozlanego wykrzepienia wewnątrznaczyniowego.

⁶IS uzyskana jedynie w parametrze OR

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N			
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Zgony ogółem [#]		0 (0, 0)	958	0 (0, 0)	321	n/o	0,00 (-0,0045; 0,0045)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Chorzy z ≥ 1 SAE*	Ogółem	27 (2,8)	958	17 (5,3)	321	0,52 (0,28; 0,96)	-0,02 (-0,05; 0,002)	n/d
LUCENT-1 (EPAR 2023)	12	Chorzy z ≥ 1 TEAE [^]	Ogółem	426 (44,5)	958	148 (46,1)	321	0,94 (0,73; 1,21)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d
LUCENT-1 (EMA EPAR 2023)	12	Stopień nasilenia TEAE	Łagodny stopień nasilenia	262 (27,3)	958	78 (24,3)	321	1,17 (0,88; 1,57)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d
			Umiarkowany stopień nasilenia	143 (14,9)	958	47 (14,6)	321	1,02 (0,72; 1,46)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d
			Ciężki stopień nasilenia	21 (2,2)	958	23 (7,2)	321	0,29 (0,16; 0,53)	-0,05 (-0,08; -0,02)	20 (13; 50)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)										
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	145 (15,1)	958	45 (14,0)	321	1,09 (0,76; 1,57)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d
			Ciężkie zakażenia	7 (0,7)	958	2 (0,6)	321	1,17 (0,24; 5,68)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d
			Zakażenie oportunistyczne* Ogółem	5 (0,5)	958	1 (0,3)	321	1,68 (0,20; 14,42)	0,002 (-0,01; 0,01)	n/d
			Cytomegalia	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d
			Kandydoza	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,2)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d
			Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	1 (0,1)	958	1 (0,3)	321	0,33 (0,02; 5,36)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d
			Gruźlica	1 (0,1)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,04; 349,16)	0,001 (-0,004; 0,01)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ogółem	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,11)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d
			Gruźlakorak okrężnicy	2 (0,2)	958	0 (0,0)	321	3,80 (0,16; 93,1)	0,002 (-0,003; 0,01)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Zaburzenia psychiczne	Depresja**	4 (0,4)	958	2 (0,6)	321	0,67 (0,12; 3,67)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Zaburzenia układu nerwowego	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe [^]	1 (0,1)	958	2 (0,6)	321	0,17 (0,02; 1,84)	-0,01 (-0,01; 0,004)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	15 (1,6)	958	5 (1,6)	321	1,01 (0,36; 2,79)	0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d
LUCENT-1 (D'Haens 2023)	12	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości ^{^^}	10 (1,0)	958	1 (0,3)	321	3,38 (0,43; 26,47)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d
			Reakcja w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia	4 (0,4)	958	1 (0,3)	321	1,34 (0,15; 12,05)	0,001 (-0,01; 0,01)	n/d

#Autorzy publikacji *D'Haens 2023* podali również informację, że w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia indukcyjnego (ang. *post-treatment follow up*) w grupie MIRI raportowano wystąpienie dwóch zgonów z powodu nagłego zatrzymania krążenia oraz rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

*Do najczęstszych SAE obserwowanych w trakcie leczenia indukcyjnego należały zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit (0,9% pacjentów w grupie MIRI; 3,1% w grupie PLC). IS różnice między grupami (MIRI vs PLC) na korzyść interwencji badanej raportowano w odniesieniu do: zaburzeń żołądka i jelit ogółem, zwiększenia stopnia nasilenia WZJG. W przypadku pozostałych SAE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8.1.3. AKL wnioskodawcy.

^Do najczęstszych zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia indukcyjnego (>10% chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń żołądka i jelit. IS różnice między grupami (MIRI vs PLC) na korzyść interwencji badanej raportowano w odniesieniu do zaburzeń żołądka i jelit ogółem, zwiększenia stopnia nasilenia WZJG. W przypadku pozostałych TEAE nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8.1.4. AKL wnioskodawcy.

Porównanie bezpośrednie: MIRI vs PLC - leczenie podtrzymujące

W czasie 40 tyg. leczenia podtrzymującego w badaniu LUCENT-2, AE ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w porównywanych grupach (64,5% w grupie MIRI vs 68,8% w grupie PLC). Nie odnotowano przypadków zgonów w grupie MIRI. W grupie PLC odnotowano jeden zgon, spowodowany przebiegiem COVID-19. SAE oraz AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano IS częściej w grupie leczonej PLC niż u pacjentów leczonych MIRI.

Do najczęstszych SAE obserwowanych w trakcie leczenia indukcyjnego należały zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit. IS rzadziej w grupie MIRI vs PLC występowały: zaburzenia żołądka i jelit ogółem, zwiększenie stopnia nasilenia WZJG. Dla pozostałych zdarzeń nie odnotowano IS różnic między grupami.

W zakresie AESI istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść MIRI raportowano dla reakcji w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia. Raportowano je u 8,7% chorych w grupie MIRI oraz 4,2% chorych w grupie PLC. Dla pozostałych AESI różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa MIRI – faza podtrzymująca, badanie LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
				n (%)	N	n (%)	N			
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	TEAE	TEAE ogółem®	251 (64,5)	389	132 (68,8)	192	0,83 (0,57; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d
			TEAE ogółem (bez WZJG)	241 (62,0)	389	116 (60,4)	192	1,07 (0,75; 1,52)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	SAE ogółem	13 (3,3)	389	15 (7,8)	192	0,41 (0,19; 0,88)	-0,04 (-0,09; -0,003)	NNT: 25 (12; 334)
			SAE ogółem (bez WZJG)	13 (3,3)	389	10 (5,2)	192	0,63 (0,27; 1,46)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem		6 (1,5)	389	16 (8,3)	192	0,17 (0,07; 0,45)	-0,07 (-0,11; -0,03)	NNT: 15 (10; 34)
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Zgony ogółem		0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,16 (0,01; 4,04)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Chorzy z ≥ 1 SAE	Ogółem*	13 (3,3)	389	15 (7,8)	192	0,41 (0,19; 0,88)	-0,04 (-0,09; -0,003)	NNT: 25 (12; 334)
LUCENT-2 (EPAR 2023)	40	Chorzy z ≥ 1 TEAE	Ogółem^	251 (64,5)	389	132 (68,8)	192	0,83 (0,57; 1,20)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d
LUCENT-2 (EMA EPAR 2023)	40	Stopień nasilenia TEAE	Łagodny stopień nasilenia	148 (38,0)	389	71 (37,0)	192	1,05 (0,73; 1,50)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d
			Umiarkowany stopień nasilenia	87 (22,4)	389	49 (25,5)	192	0,84 (0,56; 1,26)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d
			Ciężki stopień nasilenia	16 (4,1)	389	12 (6,3)	192	0,64 (0,30; 1,39)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)										

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
			n (%)	N	n (%)	N				
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	93 (23,9)	389	44 (22,9)	192	1,06 (0,70; 1,59)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d
			Ciężkie zakażenia	3 (0,8)	389	3 (1,6)	192	0,49 (0,10; 2,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
			Zakażenie oportunistyczne*							
			Ogółem	5 (1,3)	389	0 (0,0)	192	4,50 (0,69; 29,19)	0,01 (-0,0009; 0,03)	n/d
			Kandydoza	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	1 (0,3)
			Zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>	4 (1,0)	389	0 (0,0)	192	4,49 (0,56; 36,24)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ogółem	1 (0,3)	389	1 (0,5)	192	0,49 (0,03; 7,91)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
			Rak żołądka	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
			Rak skóry inny niż czerniak	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Zaburzenia psychiczne	Samobójstwo lub samookaleczenie#	1 (0,3)	389	0 (0,0)	192	4,45 (0,07; 287,25)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
			Depresja**	4 (0,4)	958	2 (0,6)	321	0,67 (0,12; 3,67)	-0,002 (-0,01; 0,01)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Zaburzenia układu nerwowego	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe^	0 (0,0)	389	1 (0,5)	192	0,05 (0,001; 3,13)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	12 (3,1)	389	4 (2,1)	192	1,50 (0,48; 4,70)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d
LUCENT-2 (D'Haens 2023)	40	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości^^	34 (8,7)	389	8 (4,2)	192	2,20 (1,00; 4,86)	0,05 (0,01; 0,09)	NNH: 20 (11; 100)
			Reakcja w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia	7 (1,8)	389	2 (1,0)	192	1,74 (0,36; 8,46)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d

*Do najczęstszych zdarzeń zaistniałych w czasie leczenia podtrzymującego (>10% chorych w każdej z grup) należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej. IS częściej w grupie MIRI vs PLC występowały: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, ból głowy, choroba refluksowa przełyku, wysypka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz biegunka. IS rzadziej w grupie MIRI vs PLC występowały: zaburzenia żołądka i jelit ogółem, zwiększenie stopnia nasilenia WZJG. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8.2.4. AKL wnioskodawcy.

#Do najczęstszych SAE obserwowanych w trakcie leczenia podtrzymującego należały zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit. IS rzadziej w grupie MIRI vs PLC występowały: zaburzenia żołądka i jelit ogółem, zwiększenie stopnia nasilenia WZJG. Dla pozostałych zdarzeń nie odnotowano IS różnic między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 8.2.3. AKL wnioskodawcy.

**Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia odnotowano w grupie MIRI u jednego chorego w fazie podtrzymania (zakażenie wirusem *Herpes zoster*). Inne zakażenia oportunistyczne w czasie badania podtrzymującego miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żadne z nich nie spowodowało przerwania leczenia mirikizumabem.

^^Nazewnictwo zdarzeń zostało opracowane zgodnie ze słownikiem MedDRA. Natychmiastową reakcją nadwrażliwości zdefiniowano jako reakcję nadwrażliwości, która wystąpiła w czasie 24 godzin po podaniu mirikizumabu lub placebo lub w dniu podania (jeśli brakowało informacji o dokładnym czasie wystąpienia reakcji). W czasie leczenia podtrzymującego w grupie PLC raportowano jeden przypadek anafilaksji.

^W czasie leczenia podtrzymującego w grupie PLC raportowano jeden przypadek MACE (udar niedokrwienne).

^^Nie dotyczy chorych z próbą samobójczą lub samookaleczeniem;

#U jednego chorego z grupy otrzymującej MIRI w czasie leczenia podtrzymującego doszło do próby samobójczej. Chory ten miał w wywiadzie depresję i wcześniejsze próby samobójcze. Próba samobójcza w czasie badania nie została uznana przez badaczy za związaną z MIRI.

Faza przedłużonej indukcji

W czasie przedłużonej indukcji (24 tygodnie) wystąpienie TEAE odnotowano u 38,3% chorych. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból stawów, zapalenie nosogardzieli oraz zwiększenie stopnia nasilenia WZJG, których wystąpienie raportowano odpowiednio u 4,5% oraz po 2,6% chorych. Najczęstszymi AESI, które wystąpiły w czasie przedłużonej indukcji były zaburzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych raportowane u 12,8% chorych. Częstość występowania pozostałych AESI nie przekraczała 2% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa u chorych w fazie przedłużenia indukcji w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		MIRI	
				n (%)	N
Zgony					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	Zgony ogółem		0 (0,0)	313
TEAE					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	24*	TEAE ogółem		120 (38,3)	313
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	24*	TEAE stopień nasilenia	Łagodny	67 (21,4)	313
			umiarkowany	43 (13,7)	313
			Ciężki	10 (3,2)	313
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	24*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		17 (5,4)	313
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	24*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem		10 (3,2)**	313
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	40 (12,8)	313
			Ciężkie zakażenia	5 (1,6)	313
			Zakażenie oportunistyczne^^	2 (0,6)	313
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ogółem	4 (1,3)	313
			Rak płaskonabłonkowy	2 (0,6)	313
			Gruzołakorak okrężnicy	1 (0,3)	313
			Rak odbytu	1 (0,3)	313
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zaburzenia psychiczne	Depresja***	0 (0,0)	313
			Samobójstwo lub samookaleczenie	0 (0,0)	313
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zaburzenia układu nerwowego	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe	2 (0,6)	313
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	6 (1,9)	313
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	24*	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu infuzji	1 (0,3)	313
			Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości^	2 (0,6)	313

*24 tyg. okres leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (12 tyg. otwartej fazy badania)

**u jednego chorego raportowano podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej i bilirubiny całkowitej, które spełniały kryteria prawa Hy'a.

#najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi był: ból stawów, zapalenie nosogardzieli oraz zwiększenie stopnia nasilenia WZJG, których wystąpienie raportowano odpowiednio u 4,5% oraz po 2,6% chorych

^natychmiastową reakcją nadwrażliwości zdefiniowano jako reakcję nadwrażliwości, która wystąpiła w czasie 24 godzin po podaniu mirikizumabu lub placebo lub w dniu podania (jeśli brakowało informacji o dokładnym czasie wystąpienia reakcji). Nie odnotowano wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości ani anafilaksji.

^^odnotowano jeden przypadek grzybicy układu pokarmowego oraz jeden przypadek cytomegalowirusowego zapalenia przelyku

***nie dotyczy chorych z próbą samobójczą lub samookaleczeniem

Leczenie podtrzymujące u chorych z opóźnioną odpowiedzią na lek

W grupie chorych (n=171), którzy odpowiedzieli na leczenie MIRI w przedłużonej indukcji i przystąpili do leczenia podtrzymującego TEAE odnotowano u 57,9% pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból stawów, zwiększenie stopnia nasilenia WZJG oraz zapalenie nosogardzieli, których wystąpienie raportowano odpowiednio u 7,6%, 6,4% oraz 5,3% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano odpowiednio u 3,5% i 2,3% chorych z tej grupy. W czasie trwania badania nie raportowano zgonów u chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa ogółem u chorych z opóźnioną odpowiedzią na MIRI, którzy przystąpili do otwartej fazy leczenia podtrzymującego w badaniu LUCENT-2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		
			n (%)	N	
Zgony					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	Zgony ogółem	0 (0,0)	171	
TEAE					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	52*	TEAE ogółem [@]	99 (57,9)	171	
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2024)</i>	52*	TEAE stopień nasilenia	Łagodny	61 (35,7)	171
			Umiarkowany	34 (19,9)	171
			Ciężki	4 (2,3)	171
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	52*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6 (3,5)	171	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	52*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	4 (2,3)	171	
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	31 (18,1)	171
			Ciężkie zakażenia	2 (1,2)	171
			Zakażenie oportunistyczne [#]	1 (0,6)	171
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ogółem	1 (0,6)	171
			Mięsak Kaposiego	1 (0,6)	171
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Zaburzenia psychiczne	Depresja ^{**}	2 (1,2)	171
			Samobójstwo lub samookaleczenie [#]	0 (0,0)	171
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Zaburzenia układu nerwowego	Rozpoznane zdarzenia mózgowo-naczyniowe [^]	1 (0,6)	171
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą [^]	3 (1,8)	171
<i>LUCENT-2 (D'Haens 2023)</i>	52*	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	13 (7,6)	171
			Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości ^{***}	1 (0,6)	171

*52 tydzień leczenia MIRI w badaniu LUCENT-2 (40 tyg. otwartej fazy badania)

@najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były ból stawów, zwiększenie stopnia nasilenia WZJG oraz zapalenie nosogardzieli, których wystąpienie raportowano odpowiednio u 7,6%, 6,4% oraz 5,3% chorych.

#odnotowano jeden przypadek zakażenia wirusem opryszczki zwykłej

**nie dotyczy chorych z próbą samobójczą lub samookaleceniem

***natychmiastową reakcję nadwrażliwości zdefiniowano jako reakcję nadwrażliwości, która wystąpiła w czasie 24 godzin po podaniu mirikizumabu lub placebo lub w dniu podania (jeśli brakowało informacji o dokładnym czasie wystąpienia reakcji). Nie odnotowano wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości ani anafilaksji.

[^]Jeden chory miał podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej i bilirubiny całkowitej spełniające regułę Hy's bez żadnej innej przyczyny wyjaśniającej nieprawidłowości laboratoryjne wątroby, które ustąpiły po odstawieniu MIRI

Leczenie podtrzymujące w badaniu długoterminowym – LUCENT-3

W czasie 52 tygodni trwania badania LUCENT-3 częstość występowania TEAE ogółem wyniosła 63,7%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu LUCENT-3 były zakażenia COVID-19 (ok. 12%), zwiększenie stopnia nasilenia WZJG (7,6%) oraz ból głowy i ból stawów (po 6,2%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 5,2%, chorych, a zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia u 2,8% chorych. W czasie trwania badania LUCENT-3 nie raportowano zgonów.

Wśród zdarzeń specjalnego zainteresowania najczęściej raportowano zakażenia, które ogółem wystąpiły u 30,1% chorych oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia – 5,5% chorych. Pozostałe AESI odnotowano u około 1-2% chorych.

Zgodnie z wnioskami autorów badania profil bezpieczeństwa w czasie trwania badania LUCENT-3 był zbliżony do profilu bezpieczeństwa ocenianego w ramach pierwszych 52 tygodni stosowania MIRI w badaniach LUCENT-1 i LUCENT-2.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa u chorych otrzymujących MIRI w ramach badania LUCENT-3

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI		
			n (%)	N	
TEAE					
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	TEAE ogółem [#]		184 (63,7)	289
		TEAE stopień nasilenia	Łagodny	99 (34,3)	289
			Umiarkowany	72 (24,9)	289
			Ciężki	13 (4,5)	289
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		15 (5,2)	289
Zgony					
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zgony ogółem		0 (0,0)	289
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem ^{###}		8 (2,8)	289
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)					
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	87 (30,1)	289
			Ciężkie zakażenia	3 (1,0)	289
			Zakażenie oportunistyczne ^{**}	5 (1,7)	289
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ogółem	0 (0,0)	289
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zaburzenia psychiczne	Depresja	1 (0,3)	289
			Samobójstwo lub samookaleczenie [^]	1 (0,3)	289
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zaburzenia układu nerwowego	Zdarzenia mózgowo-naczyniowe ^{***}	2 (0,7)	289
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	6 (2,1)	289
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{^^}	16 (5,5)	289
			Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości ^{^^^}	4 (1,4)	289
LUCENT-3 (Sands 2024)	52*	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	Stężenie aminotransferazy alaninowej $\geq 3 \times \text{GGN}$	1 (0,4)	b/d [§]

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	MIRI	
			n (%)	N
		Stężenie transaminazy asparaginianowej ≥3xGGN	1 (0,4)	b/d [§]
		Stężenie bilirubiny ≥2GGN	2 (0,7)	b/d [§]

*52 tygodni leczenia MIRI w badaniu LUCENT-3 (analizowano wyłącznie okres obserwacji w badaniu LUCENT-3)

**ogółem, w tym zakażenie wirusem półpaśca (3; 1,0%), kandydoza przełyku (1, 0,3%) oraz kandydoza jamy ustnej (1, 0,3%)

***poważne zdarzenia sercowe (1, 0,3%), w opinii badaczy uznano jako niepowiązane z leczeniem MIRI

#najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu LUCENT-3 były zakażenia COVID-19 (ok. 12%), zwiększenie stopnia nasilenia WZJG (7,6%) oraz ból głowy i ból stawów (po 6,2%)

**w tym 5 (1,7%) chorych z powodu zwiększenia stopnia nasilenia WZJG oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu zapalenia skóry, hematochezji (obecność krwi w stolcu) oraz zapalenia opon mózgowych

^próba samobójcza, w opinii badaczy uznano jako niepowiązane z leczeniem MIRI

^^ból w miejscu wstrzyknięcia (10, 3,5%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5, 1,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (3, 1,0%), nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%), świąd w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%), pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%)

^^^w tym alergiczne zapalenie zatok (1, 0,3%), egzema (1, 0,3%), reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%), pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia (1, 0,3%)

§grupa z pierwotną odpowiedzią na indukcję (populacja bezpieczeństwa) – nie podano w publikacji liczby N

[Redacted text]

[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]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a ciężkie reakcje występowały niezbyt często (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, należy natychmiast przerwać podawanie mirikizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

Mirikizumab może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń. Nie należy rozpoczynać leczenia mirikizumabem u pacjentów ze znaczącymi klinicznie aktywnymi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi lub nie będzie odpowiednio leczone. Przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami lub z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z leczeniem. Pacjentom należy zalecić zasięgnięcie porady lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów znaczącego klinicznie ostrego lub przewlekłego zakażenia. W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć odstawienie mirikizumabu do czasu ustąpienia zakażenia.

Ocena pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem zakażenia gruźlicą (TB). Pacjentów otrzymujących mirikizumab należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. U pacjentów z gruźlicą utajoną lub aktywną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia, należy rozważyć włączenie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania mirikizumabu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

U pacjentów otrzymujących mirikizumab w badaniu klinicznym odnotowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (w tym jeden przypadek spełniający kryteria zasady Hy). Należy oznaczyć stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia i co miesiąc podczas indukcji (w tym wydłużony okres indukcji, jeśli dotyczy). Następnie należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych i bilirubiny (co 1-4 miesiące) zgodnie ze standardową praktyką postępowania z pacjentami i stosownie do wskazań klinicznych. W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby, należy przerwać podawanie mirikizumabu do czasu wykluczenia tego rozpoznania.

Szczepienia profilaktyczne

Przed rozpoczęciem leczenia mirikizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich szczepień profilaktycznych zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. U pacjentów leczonych mirikizumabem należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe lub inaktywowane (zabite) drobnoustroje.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (7,9%, najczęściej zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), bóle głowy (3,3%), wysypka (1,1%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (8,7%, leczenie podtrzymujące).

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku OmvoH ani substancji czynnej mirikizumab.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach porównania bezpośredniego, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mirikizumabu (MIRI) z placebo u dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego: LUCENT-1 i LUCENT-2. Badanie LUCENT-1 obejmowało okres leczenia indukcyjnego (12 tyg.), natomiast badanie LUCENT-2 leczenie podtrzymujące (52 tyg.). Przy czym należy zaznaczyć, że placebo nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.

W przeglądzie uwzględniono również jednoramienne badanie *LUCENT-3*, stanowiące przedłużenie badań *LUCENT-1* i *LUCENT-2* (104 tyg.).

W badaniu LUCENT-1 u chorych otrzymujących MIRI w ramach 12 tyg. leczenia indukcyjnego odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do PLC, w zakresie następujących kluczowych punktów końcowych: remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępcza remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja endoskopowa; remisja objawowa; odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK; HEMI; zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec.

W badaniu LUCENT-2 dotyczącym leczenia podtrzymującego (okres obserwacji 40 tyg.), raportowano istotną statystycznie przewagę MIRI względem PLC dla głównych punktów końcowych tj. w zakresie remisji klinicznej

(pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępczej remisji klinicznej, remisji endoskopowej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej; HEMR; zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec; remisji nasilenia naglącego parcia na stolec oraz utrzymania remisji klinicznej. Uzyskane różnice osiągnęły poziom istotności klinicznej.

Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a jakością życia pacjentów uczestniczących w badaniach LUCENT-1 i LUCENT-2 oceniono w publikacji Long 2024 wykazując, że ich osiągnięcie wiąże się poprawą jakości życia chorych.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, w czasie 12 tyg. leczenia indukcyjnego w badaniu LUCENT-1, AE ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w porównywanych grupach (44,5% w grupie MIRI vs 46,1% w grupie PLC). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących MIRI, jak i PLC⁷. SAE oraz AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano IS częściej w grupie leczonej PLC niż u pacjentów leczonych MIRI.

W czasie 40 tyg. leczenia podtrzymującego w badaniu LUCENT-2, AE ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w porównywanych grupach (64,5% w grupie MIRI vs 68,8% w grupie PLC). Nie odnotowano przypadków zgonów w grupie MIRI. W grupie PLC odnotowano jeden zgon, spowodowany przebiegiem COVID-19. SAE oraz AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano IS częściej w grupie leczonej PLC niż u pacjentów leczonych MIRI.

We wnioskach otwartego, długoterminowego badania LUCENT-3 wskazano, iż uzyskane dane potwierdzają długoterminowy korzystny wpływ ciągłego stosowania MIRI na kliniczne, endoskopowe, histologiczne i objawowe punkty końcowe, w tym u pacjentów, u których leczenie biologiczne zakończyło się niepowodzeniem. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Podstawowe ograniczenie analizy stanowi brak badań bezpośrednio porównujących mirikizumabu względem wybranych komparatorów: WED, UST, TOF, OZA, FIL, INF, UPA

Ponadto, ze względu na fakt, że z badania LUCENT-1 wykluczano chorych po zastosowaniu lub niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem ≥ 3 terapii biologicznych z powodu WZJG, ograniczenie analizy stanowi również brak danych dotyczących skuteczności MIRI u pacjentów wykazujących większą oporność na stosowane terapie.

⁷Przy czym autorzy publikacji D'Haens 2023 raportującej wyniki badania LUCENT-1 i LUCENT-2 podali również informację, że w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia indukcyjnego (ang. *post-treatment follow up*) w grupie MIRI raportowano wystąpienie dwóch zgonów z powodu nagłego zatrzymania krążenia oraz rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce mirikizumabu (OmvoH, MIRI) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (CCA).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. [redacted] w podziale na pacjentów bez uprzedniego leczenia biologicznego/TOF (zwanym dalej w formie skróconego zapisu: „bez uprzedniego leczenia biologicznego”) oraz po leczeniu biologicznym/TOF (zwanym dalej w formie skróconego zapisu: „po leczeniu biologicznym”), wyniki modelowano i przedstawiono w podziale na te dwie podgrupy chorych.

Porównywane interwencje

Mirikizumab porównywano z następującymi komparatorami:

- w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego: wedolizumab (WED; postać dożylna (iv) stosowana w fazie indukcji oraz postać podskórna (sc) stosowana w fazie leczenia podtrzymującego); ustekinumab (UST); tofacetynib (TOF); filgotynib (FIL); ozanimod (OZA); upadacytynib (UPA); infliksymab (INF).
- w populacji chorych po leczeniu biologicznym: WED (iv oraz sc); UST; TOF; FIL; OZA; UPA (bez INF [redacted]).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

[redacted]

Model

Przedstawiony przez wnioskodawcę model zawiera elementy [redacted]. Model przygotowano w programie MS Excel.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted content]



Dokładny opis modelu znajduje się w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna



Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.



W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe parametry charakterystyki pacjentów.

Tabela 38. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru*		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		Min	Max		
Wiek wejścia do modelu - populacja po leczeniu biologicznym (lata)	43,2	Min	42,0	Analiza podstawowa: wartość średnia z badania dla populacji po leczeniu biologicznym Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności dla średniej Wartość min: górna granica 95% przedziału ufności dla średniej	badanie LUCENT-1
		Max	44,4		
Odsetek mężczyzn - populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego	60%	Min	56,1%	Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania	D'Haens 2023
		Max	61,1%		
Odsetek mężczyzn - populacja po leczeniu biologicznym	60%	Min	56,1%	Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania	D'Haens 2023
		Max	61,1%		
Masa ciała chorych - populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego (kg)	78,0	Min	76,1	Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania	Rutgeerts 2005
		Max	80,0		
Masa ciała chorych - populacja po leczeniu biologicznym (kg)	78,0	Min	76,1	Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania	Rutgeerts 2005
		Max	80,0		

* wartość minimalna – min, wartość maksymalna – max

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- koszty zależne od stanu zdrowia;
- koszty operacji;
- koszty leczenia działań niepożądanych

stanowiące koszty różniące. Za koszty nieróżniące uznano koszt kwalifikacji do programu lekowego. Poniżej przedstawiono najważniejsze dane, szczegóły znajdują się w AE wnioskodawcy, rozdz. 6.

Koszty leków

Mirikizumab

W analizie podstawowej założono, że produkt leczniczy OmvoH będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach istniejącego PL B.55 (o zmienionych zapisach).

Tabela 39. Koszty produktu leczniczego Omvoh

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	Koszt pacjenta [PLN]
Bez RSS						
Omvoh 2×100 mg sc						
Omvoh 1×300 mg iv						
Z RSS						
Omvoh 2×100 mg sc						
Omvoh 1×300 mg iv						

Zgodnie z ChPL Omvoh dawka indukcyjna MIRI wynosi 300 mg w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 min. w tygodniach 0., 4. i 8. Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tyg. po zakończeniu dawkowania indukcyjnego. U pacjentów, którzy nie osiągną dostatecznej odpowiedzi do 12. tyg. leczenia indukcyjnego, można kontynuować podawanie MIRI w dawce 300 mg w infuzji dożylniej w tygodniach 12., 16. i 20 (przedłużone leczenie indukcyjne). Jeśli dodatkowe leczenie dożylnie przyniesie korzyści terapeutyczne, pacjenci mogą rozpocząć podskórne leczenie podtrzymujące.

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów leków uwzględnionych w modelu – komparatorów stosowanych w ramach PL (wydawanych pacjentom bezpłatnie) oraz leków stosowanych w ramach leczenia konwencjonalnego (częściowo refundowanych). Uwzględniono dawkowanie w fazie leczenia indukującego, w fazie przedłużonej indukcji oraz w fazie leczenia podtrzymującego (na podstawie odpowiednich ChPL) oraz ceny leków (zgodnie z danymi refundacyjnymi NFZ, sprawozdaniami NFZ, danymi przetargowymi). Uwzględniono również odsetki pacjentów wymagających:

- ponownej indukcji (MIRI) – na podst. badania AMAN [EMA 2023];
- eskalacji dawki leku w fazie podtrzymującej (WED iv; WED sc; UST, TOF, UPA) – na podst. [REDACTED]

oraz stosujących różne substancje czynne w ramach leczenia konwencjonalnego (na podst. badania UNIFI [Sands 2019]).

Tabela 40. Koszty technologii wnioskowanej, komparatorów oraz leczenia konwencjonalnego w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego [AE wnioskodawcy, rozdz. 6.1.4.]

Terapia	Koszt leku w fazie indukcji [PLN]	Koszt leku w fazie przedłużonej indukcji [PLN]	Koszt roczny leku w fazie leczenia podtrzymującego* [PLN]
MIRI bez RSS			
MIRI z RSS			
WED iv	15 034,93	n/d	
WED sc	10 023,29	5 011,64	
UST	35 406,60	7 467,60	
TOF	12 247,20	12 247,20	
FIL	3 966,20	4 759,44	20 695,07
UPA	11 549,98	11 549,98	
OZA	4 183,88	n/d	24 244,40
INF	3 204,36	n/d	6 966,62
Leczenie konwencjonalne (perspektywa NFZ)	n/d	n/d	1 061,74
Leczenie konwencjonalne (perspektywa wspólna)	n/d	n/d	1 385,69

* Koszt uwzględniający odsetki chorych wymagających eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego

Koszty podania leków

W modelu założono zerowy koszt podania leków doustnych (TOF, FIL, UPA, OZA, leczenie konwencjonalne) oraz leków podawanych podskórnym (MIRI, WED, UST).

Koszty podania leków dożylnych (MIRI, WED, UST, INF), wyznaczone na podst. Zarządzenia Nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej jako świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” lub „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Koszty podania technologii wnioskowanej, komparatorów oraz leczenia konwencjonalnego w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego [AE wnioskodawcy, rozdz. 6.2.]

Terapia	Koszt podania leku w fazie indukcji [PLN]	Koszt podania leku w fazie przedłużonej indukcji [PLN]	Koszt roczny podania leku w fazie leczenia podtrzymującego* [PLN]
MIRI	1 460,16**	1 460,16	0,00
WED iv	1 460,16	nd	
WED sc	973,44	486,72	
UST	486,72	0,00	0,00
INF	1 460,16	nd	3 174,54

* Koszt uwzględniający odsetki chorych wymagających eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego.

Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Koszt monitorowania w PL ustalono na podst. ryczałtu za diagnostykę w PL B.55. zgodnie z Zarządzeniem Nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej:

- rok terapii – 1 882,26 PLN;
- rok i kolejne – 1 095,26 PLN.

Koszty zależne od stanu zdrowia

Częstość badań, hospitalizacji oraz świadczeń wykonywanych u chorych z WZJG w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podst. publikacji Tsai 2008.

Koszt wizyty konsultacyjnej oraz badania krwi przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) na podstawie Zarządzenia Nr 103/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 lipca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Koszt pojedynczej hospitalizacji przyjęto zgodnie z wyceną grupy JGP F58F: choroby zapalne jelit < 66 r.ż. [Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne].

Koszt endoskopii planowej oraz ratunkowej wyznaczono w oparciu o średni koszt dwóch świadczeń: 5.53.01.0001642 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna oraz 5.53.01.0001643 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopii diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym) zgodnie z Zarządzeniem nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne.

Roczne koszty świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Roczny koszt świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia [AE wnioskodawcy rozdz. 6.4]

Koszt					
Roczny [PLN]	310,30	666,98	2 843,38	825,88	15 880,29

Koszty operacji

Wnioskodawca wskazuje, że u niektórych pacjentów występuje konieczność przeprowadzenia operacji. *Przyjęto, że chorzy wymagający operacji ratunkowej (nieplanowej) lub planowej są rozliczani zgodnie z wyceną grupy F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit odpowiednio w ramach hospitalizacji (koszt 7 085,00 PLN) lub hospitalizacji planowej (koszt 6 519,00 PLN). Koszt dodatkowej operacji oszacowano jako średni koszt hospitalizacji i hospitalizacji planowej.* [Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne]

Koszty leczenia działań niepożądanych

Wnioskodawca przyjął działania niepożądane wybrane na podst. opracowania NICE dla UST: posocznica, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie dróg oddechowych/oskrzeli. W analizie przyjęto wycenę kosztów leczenia tych samych zdarzeń, dopasowując je do najlepiej odpowiadającej grupy JGP na podst. Zarządzenia nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Tabela 43. Koszty leczenia działań niepożądanych [AE wnioskodawcy rozdz. 6.5]

Nazwa grupy JGP	Wycena grupy [PLN]
D48 Zapalenie płuc	1 602,00
S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	8 266,00
L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417,00
D46 POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	2 306,00
D37F Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	2 126,00
Wartość przyjęta w analizie podstawowej	3 143,40

Użyteczności stanów zdrowia

Dla stanów w modelu określono wartości użyteczności na podstawie odnalezionych publikacji:

- w wariacie podstawowym: Woehl 2008 [redacted]
- w przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia na podst. publikacji Stevenson 2016 przyjęto spadek użyteczności o 0,156 (-0,156 w analizie podstawowej; w analizie wrażliwości przyjęto wartości odpowiednio o 20% niższe i wyższe niż w analizie podstawowej);
- w przypadku wystąpienia zgonu przejęto wartość użyteczności równą 0;
- w analizie wrażliwości wykorzystano alternatywne wartości użyteczności: dane z publikacji Swinburn 2012 oraz Vaizey 2014 ([redacted]) oraz dla [redacted] (korekta użyteczności z publikacji Arseneau 2006 względem danych z publikacji Swinburn 2012 lub Vaizey 2014 celem niedopuszczenia do sytuacji, w której np. [redacted]).

Przyjęte wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu [AE wnioskodawcy rozdz. 5.4]

Stan w modelu	Analiza podstawowa: Woehl 2008, Arseneau 2006	Analiza scenariuszy: Swinburn 2012	Analiza scenariuszy: Vaizey 2014
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Stan w modelu	Analiza podstawowa: Woehl 2008, Arseneau 2006	Analiza scenariuszy: Swinburn 2012	Analiza scenariuszy: Vaizey 2014
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mirikizumabu w miejsce uwzględnionych komparatorów w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie NFZ jest [redacted]

[redacted]

Oszacowane wartości ICUR bez RSS dla porównania MIRI z poszczególnymi komparatorami przedstawiono w tabeli. [redacted]


Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mirikizumabu w miejsce uwzględnionych komparatorów w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie NFZ jest:

[redacted]

Oszacowane wartości ICUR z RSS wyniosły dla porównania MIRI vs:

[redacted]

⁸ progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (190 380 PLN/QALY)

Oszacowane wartości ICUR bez RSS dla porównania MIRI z poszczególnymi komparatorami przedstawiono w tabeli. 

Szczegółowe wyniki w perspektywie NFZ przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki w perspektywie wspólnej znajdują się w AE wnioskodawcy rozdz. 8.

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
w populacji chorych po leczeniu biologicznym									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X
[Redacted]	X	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	X

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 46.

Wnioskodawca wskazuje, iż w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, dlatego wykonano analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji – obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie NFZ

W populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie NFZ

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza jednokierunkowa

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy. Uwzględniono scenariuszy, m.in. dotyczących :

Ze względu na mnogość wyników w analizie scenariuszowej przedstawiono podsumowanie dla wyników analizy w perspektywie NFZ w wariancie z RSS.

⁹ 190 380 PLN/QALY

[Redacted text block]

Szczegółowe dane przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 7 i 9, a wyniki w rozdz. 15.4.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) uwzględniono parametry, które zdaniem wnioskodawcy mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Dla większości z 76 parametrów (poza wiekiem wejścia do modelu, masą ciała oraz wartościami użyteczności oszacowanymi na podst. publikacji Woehl 2008) przyjęto wartość błędu standardowego na poziomie 10% wartości średniej przyjętej w analizie podstawowej.

W AWW nie uwzględniono parametrów kosztowych. Dla określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (w programie MS Excel).

Tabela 47. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości [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]									

Szczegółowe dane i wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 10 i 15.5.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. 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	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Ze względu na brak bezpośrednich porównań skuteczności wnioskowanej terapii z wybranymi komparatorami, [Redacted]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	[Redacted] W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego 5- i 10-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
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	Przeprowadzono jednokierunkową (analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy) oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenie według wnioskodawcy (rozdz. 12 AE wnioskodawcy):

- *W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.*

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 5.1.

- [Redacted]

- *Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.*

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono uwagę na zapisy programu B.55, które nie różnicują kolejności/preferencyjności poszczególnych, dostępnych w programie terapii, w związku z czym poproszono o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wariantu zakładającego zrównanie efektywności klinicznej MIRI i komparatorów. Podkreślono, że takie podejście przyjęto w analizie CADTH, gdzie wskazano niepewność wyników NMA oraz opinie eksperckie wskazujące na porównywalną skuteczność analizowanych terapii, ponadto taki wariant przedstawiono również w opracowaniach NICE i PBAC 2023.

Wnioskodawca

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

- Nie uwzględniono odsetka pacjentów wymagających przedłużonej indukcji terapiami MIRI, TOF, FIL, UPA.
- Dla UPA, TOF i UST wnioskodawca oszacował ceny leków na podstawie [redacted].
- W modelu wykorzystano dane refundacyjne [redacted], natomiast w zaktualizowanej wersji raportu wskazano, że wykorzystano dane za okres styczeń-kwiecień 2024 r.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych na wartości zerowe i sprawdzenie czy przyniosło to oczekiwane skutki.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie odnalazł opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

W ramach przeglądu wnioskodawca odnalazł analizę ekonomiczną NICE OmvoH 2023 dotyczącą oceny zastosowania MIRI w omawianym problemie zdrowotnym. Ponadto odniesiono się do dwóch innych raportów PBAC 2023 oraz CDA 2023.

W opracowaniu NICE wykorzystano model składający się z drzewa decyzyjnego i modelu Markowa uwzględniającego 4 stany (stan indukcji trwający do 26 tygodni, stan leczenia podtrzymującego, stan poza leczeniem oraz śmierć). *Przejście z fazy indukcji do fazy leczenia podtrzymującego następuje w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie (0-2 lub 3 pkt w skali Mayo, bądź spadek wskaźnika Mayo powyżej 30%). W fazie leczenia podtrzymującego chorzy mogą zastosować eskalację dawki w przypadku leczenia ustekinumabem lub wedolizumabem, lub przejść do fazy ponownej indukcji w przypadku leczenia mirikizumabem. Uwzględniono dwie subpopulacje, po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego oraz po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia biologicznego.* Przedstawiono porównanie kosztów MIRI z UST, WED iv oraz WED sc. Wyniki zostały utajnione.

W opracowaniu PBAC przedstawiono analizę minimalizacji kosztów. MIRI porównano z WED iv (główny komparator) oraz adalimumabem i UST (dodatkowe komparatory). *W raporcie założono równoważne koszty całkowite w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia między MIRI a WED i.v oraz przyjęto stałą cenę dla mirikizumabu niezależnie od dawki (300 mg i.v. lub 200 mg s.c.). W wyniku oszacowano złożoną cenę mirikizumabu (uwzględniającą standardową oraz przedłużoną indukcję) na poziomie ok. 4 655,37 PLN (przyjęto kurs: 1 dolar australijski = 2,68 PLN) za opakowanie (ex-manufacturer price, a zatem cena analogiczna do ceny zbytu netto w Polsce).*

W opracowaniu CDA przedstawiono analizę kosztów użyteczności. MIRI porównano z WED iv, WED sc, adalimumabem, INF, golimumabem, TOF, UPA, OZA, terapią skojarzoną aminosalicylanów z kortykosteroidami i immunomodulatorami (odrzucono UPA jako komparator, ze względu na brak decyzji refundacyjnej w trakcie oceny MIRI). *W analizie przyjęto cenę za opakowanie mirikizumabu na poziomie ok. 6 981,50 PLN (przyjęto kurs: 1 dolar kanadyjski = 2,94 PLN). dla obu prezentacji leku. W raporcie opisano wyniki analizy przeprowadzonej z przyjęciem następujących założeń: dożywność horyzont czasowy, równe prawdopodobieństwo odpowiedzi*

klinicznej, remisji, utraty odpowiedzi i poważnych zakażeń dla mirikizumabu i wszystkich zaawansowanych terapii; wyłączenie efektu wydłużonej indukcji w przypadku mirikizumabu. Wynik przedstawiono w porównaniu z najtańszą zaawansowaną technologią (tofacytynibem): w populacji nieleczonej wcześniej biologicznie ICUR ok. 11 049 540,18 PLN/QALY (koszty inkrementalne = 469 826,70 PLN; inkrementalne QALY = 0,043) oraz w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego ICUR ok. 7 669 898,46 PLN/QALY (koszty inkrementalne = 263 920,86 PLN; inkrementalne QALY = 0,034). W ramach raportu oszacowano, że obniżenie ceny o około 65% byłoby konieczne, aby mirikizumab był efektywny kosztowo przy progu opłacalności wynoszącym ok. 147 000 PLN/QALY.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania mirikizumabu w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) w ramach programu lekowego B.55, w porównaniu do terapii dostępnych w ramach tego programu.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem dwóch populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz chorych po leczeniu biologicznym. Analizę przeprowadzono w perspektywie NFZ i wspólnej w wariantach uwzględniającym oraz nieuwzględniającym zaproponowany RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mirikizumabu w miejsce uwzględnionych komparatorów w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie NFZ jest

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mirikizumabu w miejsce uwzględnionych komparatorów w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie NFZ jest:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

Do ograniczeń należą

[Redacted text block]

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych mirikizumabu (OmvoH) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt OmvoH nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu OmvoH ze środków publicznych w ramach zaktualizowanego programu lekowego B.55 we wnioskowanym wskazaniu.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. udziałów w rynku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej (zawężonej względem określonej w ChPL OmvoH zapisami programu lekowego B.55), wnioskodawca wykorzystał opublikowane dane dot. programu lekowego B.55 ze Statystyk NFZ oraz Sprawozdań NFZ. Wyznaczono liczby chorych leczonych w ramach PL B.55 w poszczególnych półroczach w latach 2017–2022 oraz wyliczono przyrost liczby chorych. Dla I. poł. 2023 r. oszacowano liczbę pacjentów na podstawie liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami.

Należy zauważyć, że suma raportowanych liczb pacjentów leczonych poszczególnymi lekami jest większa niż rzeczywista liczba pacjentów leczonych w programie ze względu na możliwość zmiany terapii. W związku z tym oszacowanie liczby chorych leczonych w I poł. 2023 r. przeprowadzono w 3 wariantach – minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym (oszacowanie polegało na przemnożeniu sumy liczby pacjentów leczonych w PL w I poł. 2023 r. przez współczynnik – stosunek liczby chorych leczonych w PL do sumy liczby chorych leczonych poszczególnymi substancjami w wybranych okresach).

W związku z obowiązującymi od kwietnia 2024 r. zapisami PL B.55 poszerzającymi populację kwalifikującą się do leczenia, uwzględniono wyższy przyrost pacjentów (zgodnie z zapisami PL do leczenia kwalifikują się pacjenci z wynikiem 6 punktów w skali Mayo).

oszacowano liczbę pacjentów na koniec kolejnych kwartałów w latach 2024-2027 i obliczono wielkość populacji docelowej w wybranym dla analizy horyzoncie czasowym.

W kolejnym kroku wyznaczono wielkość udziałów w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych u pacjentów w scenariuszach istniejącym i nowym.

Liczbę pacjentów w populacji docelowej oszacowano oddzielnie dla każdego z 8 kwartałów horyzontu czasowego analizy jako sumę 2 liczb chorych:

- rozpoczynających nową linię leczenia w Programie lekowym B.55 od MIRI;
- kontynuujących terapię w programie – chorych, którzy w danym kwartale kontynuują leczenie MIRI rozpoczęte w którymkolwiek z poprzednich kwartałów horyzontu czasowego.

Szczegółowy opis oszacowania wielkości populacji znajduje się w BIA wnioskodawcy, w rozdz. 2.5.

Tabela 49. Oszacowanie wielkości populacji

Lp.	Populacja	Wielkość populacji/ odsetek		Źródło/ założenie
		I rok	II rok	
A				Oszacowanie wnioskodawcy na podst. Statystyk NFZ oraz Sprawozdań NFZ
B				

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- koszty zależne od stanu zdrowia;
- koszty operacji;
- koszty leczenia działań niepożądanych

stanowiące koszty różniące. Za koszty nieróżniące uznano koszt kwalifikacji do programu lekowego. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym przyjęto udziały INF na podstawie udziałów tej substancji w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL B.55 w II połowie 2022 r. [Statystyki NFZ]. W roku 2023 rozpoczęto refundację FIL i OZA, a w 2024 r. UPA. Założono, że te substancje przejmą udziały od leków nowszej generacji (WED, UST, TOF). Przyjęto założenie, że nowo refundowane leki nowszej generacji osiągną po 1/6 udziałów w populacji rozpoczynającej nową linię leczenia od leków nowej generacji. Udziały WED, UST i TOF oszacowano odejmując od jedności sumę oszacowanych udziałów dla INF, FIL, OZA i UPA oraz przyjmując proporcję ich udziałów w II poł. 2022 r.

W scenariuszu nowym przyjęto analogiczne założenia (MIRI nie przejmuje udziałów od INF, a jedynie od leków nowszej generacji).

Szczegółowy opis oszacowania udziałów znajduje się w BIA wnioskodawcy, w rozdz. 2.5.4.1.

Tabela 50. Udziały poszczególnych terapii w populacji chorych rozpoczynających nową linię leczenia w programie PL B.55. w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym w horyzoncie czasowym analizy

Substancja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy [#]	
	Analiza podstawowa*	Analiza scenariuszy**	Analiza podstawowa [^]	Analiza scenariuszy ^{^^}
MIRI	0,0%	0,0%	9,7%	10,5%
WED	19,4%	18,3%	16,6%	12,9%
UST	12,0%	13,0%	10,3%	8,0%
TOF	2,5%	3,4%	2,2%	2,5%
FIL	11,3%	11,6%	9,7%	11,3%
OZA	11,3%	11,6%	9,7%	11,3%
UPA	11,3%	11,6%	9,7%	11,3%
INF	32,2%	30,5%	32,2%	32,2%

* na podst. danych za II poł. 2022 r.

** na podst. danych za I poł. 2022 r.

[^] leki nowej generacji

^{^^} WED i UST

[#] W scenariuszu nowym wskazane udziały zostaną osiągnięte po zakończeniu przyrostu udziałów MIRI w ramach krzywej wejścia (w analizie podstawowej w 4. kwartale horyzontu czasowego).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt OmvoH w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty mirikizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty mirikizumabu	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty mirikizumabu	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki inkrementalne z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. 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/?	Wnioskodawca wykonał oszacowania w oparciu o dane NFZ dot. programu B.55 oraz uwzględnił ostatnie zmiany zapisów programu. Niemniej ankietowani eksperci oszacowali populację docelową na więcej niż 375 pacjentów, a więc
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca dokonał oszacowań, które są obarczone niepewnością, ze względu na niedawne włączenie do refundacji trzech nowych substancji, które nie osiągnęły jeszcze stabilizacji rynkowej. Obecnie ich udziały są prawdopodobnie niższe niż założył wnioskodawca i prawdopodobnie wzrosną w nadchodzących latach, na co wskazał prof. Eder w przesłanej opinii. Jednak prof. Reguła wskazał brak zmian lub nawet spadek udziałów FIL i OZA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy OmvoH nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości zawierającą analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenie AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono dane ze Statystyk NFZ za lata 2017-2022 oraz Sprawozdań NFZ za I połowę 2023 r. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.
- W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Założono, że opakowanie leku OmvoH 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (opakowanie zawierające 1 fiolkę) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowania wielkości populacji. Wnioskodawca przeprowadził oszacowanie w oparciu o dane NFZ oraz o szacunkowe udziały w rynku poszczególnych terapii. Największą niepewnością obarczone są oszacowania udziałów leków nowszej generacji, szczególnie dostępnych od niedawna FIL, OZA i UPA. Ze względu na ich niedawne włączenie do refundacji nie osiągnęły jeszcze stabilizacji rynkowej, więc zarówno oszacowanie ich obecnych oraz przyszłych udziałów jest trudne i obarczone znaczną niepewnością.
- W scenariuszu nowym wnioskodawca przyjął założenie, że MIRI nie przejmie udziałów od INF, a jedynie od leków nowszej generacji. Prof. P. Eder wskazał, że *mirikizumab jest lekiem o unikalnym mechanizmie działania (inhibitor podjednostki p19 interleukiny-23), więc trudno jednoznacznie stwierdzić, czy może on zastępować inną ze wskazanych interwencji. (...) Biorąc natomiast pod uwagę wzrastającą liczbę chorych, którzy tracą odpowiedź na terapię infliksymabem lub u których występuje reakcja alergiczna na lek („naturalne” zjawiska, typowe dla tego leku), wydaje się, że spora część tych pacjentów może odnieść korzyść ze stosowania mirikizumabu (biorąc pod uwagę dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa tego leku).* Zachodzi więc prawdopodobieństwo, że MIRI przejmie część udziałów od INF. Wnioskodawca nie przetestował takiej możliwości w ramach analizy wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił analizę wartości skrajnych (minimalna i maksymalna [redacted]) oraz analizę scenariuszy uwzględniającą:

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje i wyniki znajdują się w BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.7 i 3.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych mirikizumabu (OmvoH) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Największy wpływ na spadek wydatków w wariantcie uwzględniającym RSS w 1. i 2. roku refundacji ma założenie dot. [REDACTED]

względem analizy podstawowej.

Największy wpływ na wzrost wydatków w wariantcie uwzględniającym RSS w 1. roku refundacji ma założenie dot. [REDACTED], natomiast w 2. roku refundacji założenie, [REDACTED]

względem analizy podstawowej.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowania wielkości populacji docelowej wynikająca m.in. z braku stabilizacji rynku w programie lekowym B.55 związanej z niedawnym włączeniem do refundacji nowych terapii w tym: FIL, OZA i UPA. Ponadto ankietowani eksperci wskazali na [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające,



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, wyraziła wątpliwość dotyczącą określenia zakończenia czasu leczenia w programie.

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, nie zgłosił uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Prof. dr hab. med. Piotr Eder, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii zgłosił następujące uwagi:

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Do rozważenia wykreślenie konieczności stosowania tiopuryn (azatioryna, 6-merkaptopuryna) u chorych steroidoopornych, niespełniających kryteriów ostrego ciężkiego rzutu WZJG (ASUC). Na ten moment istnieje konieczność wykazania nieskuteczności/przeciwwskazań/działań niepożądanych tiopuryn w tej grupie chorych, co u części pacjentów ze steroidoopornością wiąże się koniecznością oczekiwania na zadziałanie tiopuryn (zwykle ok. 2-3 miesięcy) w obrazie aktywnej, nieodpowiadającej na steroidy choroby.</i>
Kryteria wyłączenia z programu	<i>Pewne kontrowersje budzi kwestia ciąży i karmienia piersią. Wg zapisów programu lekarze powinni w zakresie przeciwwskazań, kryteriów wyłączenia opierać się na zapisach ChPL. Niestety zapisy ChPL są z wiadomych względów bardzo ostrożne i nie są aktualizowane. Wg aktualnych wytycznych (ECCO, PTG-E, AGA) kobiety w ciąży i karmiące piersią MOGĄ być leczone infliksymabem, adalimumabem, wedolizumabem i ustekinumabem. Niestety zapisy ChPL niektórych ze wskazanych leków nie są zgodne z postępowaniem wiedzy medycznej i wytycznymi w omawianym zakresie. Wiąże się z tym faktem ryzyko dyskryminacji terapeutycznej kobiet z WZJG w ciąży i w czasie laktacji – tzn. włączenie u tych chorych bezpiecznych i rekomendowanych leków może być utrudnione (z powodu wątpliwych zapisów ChPL, na które powołuje się treść programu lekowego). Biorąc pod uwagę jak ważnym zjawiskiem we WZJG (a także w chorobie Leśniowskiego-Crohna) jest tzw. dobrowolna bezdzietność (w obawie przed np. zaostrzeniem w ciąży), aktualne zapisy programu lekowego nie wychodzą temu zjawisku naprzeciw. Jest to także kontrowersyjny zapis w kontekście ogólnych fatalnych danych o dzietności współczesnych Polaków.</i>
Schemat dawkowania leku w programie	<i>Problemem jest brak możliwości intensyfikowania dawkowania infliksymabu w trakcie leczenia podtrzymującego. Standardem na świecie jest intensyfikowanie dawkowania (zwiększenie częstotliwości podań leku) u osób z wtórną utratą odpowiedzi na terapię. W związku z faktem, że zjawisko to jest zazwyczaj związane z farmakokinetyką leku (spadek stężenia leku związany z tworzeniem się przeciwciał neutralizujących IFX), intensyfikacja dawkowania daje u wielu chorych możliwość przywrócenia kontroli nad chorobą. Niestety ChPL biopodobnych preparatów infliksymabu takiej opcji nie uwzględnia u chorych z WZJG. W związku z tym, że dawkowanie w programie B.55 powinno być zgodne z ChPL, u chorych u których dochodzi do zmniejszenia odpowiedzi na IFX od razu zachodzi konieczność zamiany leku, zaprzestania terapii, ew. pojawia się perspektywa leczenia chirurgicznego (zamiast intensyfikacji dawkowania). Umożliwienie dawkowania zgodnego z wytycznymi (a nie ChPL) dałoby szansę na uniknięcie tych często niepotrzebnych i niezgodnych ze współczesną wiedzą i wytycznymi decyzji terapeutycznych.</i>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<i>Uważam, że wykonywanie endoskopii po zakończeniu terapii indukcyjnej u WSZYSTKICH chorych nie jest uzasadnione. Taka inwazyjna ocena (dokonywana po bardzo krótkim czasie od rozpoczęcia terapii) powinna być zależna od decyzji lekarza i sytuacji klinicznej, a nie obligatoryjna.</i>

Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, zgłosił następujące uwagi:

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Nie jestem zwolennikiem, aby nowo wprowadzane do programu leki, które nie mają istotnej przewagi w aspekcie szybkości i siły działania nad dożylnymi lekami stosowanymi w ciągu ostatnich lat były u hospitalizowanych pacjentów z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylnie leczenie kortykosteroidami podawane jako leki pierwszej linii bez merytorycznego uzasadnienia.</i>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<i>W leczeniu podtrzymującym ocena skuteczności leczenia dokonywana z częstością raz na 12 miesięcy wydaje się zbyt długim okresem.</i>

Analizy Agencji nie zgłaszają uwag do zaproponowanych zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Omvoh (mirikizumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.07.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Omvoh, mirikizumabum.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Omvoh w leczeniu WZJG – 5 pozytywnych ograniczonych warunkami populacyjnymi lub finansowymi (HAS 2024, SMC 2024, NICE 2023, CDA 2023, PBAC 2023) oraz jedną negatywną (NCPE 2023). Odnaleziono również rekomendację G-BA 2022 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Omvoh. Ponadto zidentyfikowano informację o odstąpieniu od oceny przez walijską AWTTTC ze względu na wydanie opinii przez NICE oraz informację o trwającym procesie oceny w holenderskim ZN.

Produkt Omvoh uzyskał pozytywną rekomendację NICE pod warunkiem stosowania u pacjentów z WZJG, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie/utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF- α lub nietolerancja takiego leczenia oraz w przypadku spełnienia warunków określonych w umowie handlowej.

Zgodnie z rekomendacją SMC 2024 MIRI jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym. Zalecenie to ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych cen zapewniających wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub cen równoważnych lub niższych.

W warunkowo pozytywnej rekomendacji CDA 2023 zawarto informację o konieczności spełnienia następujących kryteriów, tj. konieczności osiągnięcia przez chorego odpowiedzi klinicznej po 24 tyg. leczenia w celu możliwości kontynuowania terapii, spełnienia kryterium stosowania MIRI w monoterapii i możliwości przepisywania leku jedynie przez lekarza doświadczonego w leczeniu WZJG. Ponadto, biorąc pod uwagę brak dowodów pozwalających wnioskować na temat przewagi lub gorszej efektywności względem komparatorów zaznaczono, iż refundacja MIRI powinna opierać się na kryteriach refundacyjnych dotychczas stosowanych dla innych leków finansowanych w WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (np. leków biologicznych, inhibitorów JAK). Wskazano również, że cena nie powinna przekraczać ceny najtańszego leku biologicznego.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją PBAC 2023, skuteczność leku jest zbliżona w porównaniu z komparatorami a efektywność kosztowa leczenia MIRI może być akceptowalna w przypadku obniżenia kosztów do najtańszej terapii alternatywnej obejmującej ADA, GOL, IFX, OZA, TOF, UST, UPA.

W rekomendacji G-BA zwrócono uwagę na brak dodatkowej korzyści ze stosowania produktu Omvoh ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z odpowiednimi komparatorami.

Irlandzka agencja HTA sugeruje natomiast by nie uwzględniać mirikizumabu w ramach refundacji po przyjętej cenie (NCPE 2023).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla Omvoh

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 Wielka Brytania	Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o stopniu nasilenia	Rekomendacja pozytywna warunkowa Mirikizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG u dorosłych pacjentów tylko wtedy, gdy:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja	<ul style="list-style-type: none"> • terapia inhibitorem TNF-α okazała się nieskuteczna (tj. wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie); • wystąpiła nietolerancja na leczenie inhibitorem TNF-α lub zastosowanie takiego leczenia jest u danego chorego nieodpowiednie; • podmiot odpowiedzialny zapewni dostarczenie leku zgodnie z umową handlową. <p>Badania kliniczne wykazały przewagę mirikizumabu nad placebo w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego. Dowody z porównań pośrednich wskazują na podobną skuteczność mirikizumabu względem wedolizumabu oraz ustekinumabu. Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących mirikizumab z wedolizumabem lub ustekinumabem.</p>
G-BA 2024 Niemcy	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne.	<p>Brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej</p> <p>Zgodnie z opinią G-BA, obecnie brak jest badań bezpośrednio porównujących MIRI z odpowiednimi komparatorami. Dostępne są jedynie wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących MIRI z PLC (<i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>), które nie umożliwiają oceny dodatkowej korzyści ze stosowania MIRI.</p>
CDA 2023 Kanada	Dorośli chorzy na aktywne WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne, biologiczne lub inhibitorami kinaz janusowych.	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Komisja rekomenduje refundację MIRI w populacji dorosłych chorych na aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego w przypadku spełnienia kilku warunków.</p> <p>Wskazano, iż refundacja MIRI powinna dotyczyć pacjentów, którzy kwalifikują do leczenia innymi lekami obecnie refundowanymi w ramach publicznych programów lekowych w WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (np. leki biologiczne, inhibitory kinazy Janusowej).</p> <p>MIRI powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu WZJG, przy czym nie powinien być refundowany w skojarzeniu z lekami biologicznymi lub inhibitorami JAK w leczeniu WZJG. Chory musi osiągnąć odpowiedź kliniczną po 24 tyg. leczenia, aby kontynuować leczenie w ramach terapii podtrzymującej, a ocena dotycząca zasadności kontynuacji leczenia, po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie, powinna być przeprowadzana co rok. Wskazano również, że cena nie powinna przekraczać ceny najtańszego leku biologicznego.</p> <p>Rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki badań klinicznych <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i>, w których wykazano skuteczność MIRI w czasie 52 tyg. leczenia.</p>
SMC 2024 Szkocja	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne.	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Mirikizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utracona odpowiedź lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub leku biologicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Mirikizumab jako inhibitor interleukiny stanowi dodatkową opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Rekomendacja została wydana i obowiązuje wyłącznie w kontekście ceny wnioskowanego produktu leczniczego, która została zatwierdzona w ramach programu NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), zapewniającej efektywność kosztową lub cen równoważnych lub niższych w ramach PAS/cen katalogowych</p>
HAS 2024 Francja	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja.	<p>Rekomendacja pozytywna w ograniczonej populacji</p> <p>Komitet HAS zaleca finansowanie w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi, przeciwskażeń lub nietolerancji leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-α i wedolizumabem. Lek nie jest rekomendowany w innej populacji, tj. chorych wcześniej nieleczonych co najmniej jednym inhibitorem TNFα i wedolizumabem.</p> <p>Uznano, że rzeczywista korzyść kliniczna preparatów OmvoH jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - umiarkowana w leczeniu dorosłych pacjentów z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadku braku skuteczności, utraty odpowiedzi lub nietolerancji konwencjonalnej terapii, przynajmniej jednego wcześniejszego antagonisty TNFα i wedolizumabu. - niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi w innych wskazaniach. <p>W ocenie dodatkowych korzyści klinicznych uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dobrą jakość dwóch kluczowych badań RCT. Przy czym zaznaczono, że wybór placebo nie jest właściwy, szczególnie u pacjentów bez wcześniejszej

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>terapii biologicznej a skuteczność była oceniana w heterogenicznej populacji, zarówno u pacjentów bez wcześniejszej terapii biologicznej (większość), jak i po przebytych leczeniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazanie wyższości mirikizumabu w porównaniu do placebo – co najwyżej umiarkowany efekt na remisję kliniczną; • brak dowodów na wpływ na potrzebę przeprowadzenia kolektomii i na jakość życia; • brak danych porównawczych względem antagonistów TNFα u pacjentów, z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalną i bez wcześniejszej terapii antagonistami TNFα, oraz względem wedolizumabu, mimo że takie porównania były możliwe; • dobry profil bezpieczeństwa mirikizumabu.
PBAC 2023 Australia	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne.	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p>W pozytywnej rekomendacji dla finansowania mirikizumabu w leczeniu WZJG PBAC wskazał, że wprowadzenie MIRI do praktyki klinicznej nie zmieni schematu leczenia, ale zapewni chorym dodatkową opcję terapeutyczną. Pozytywną ocenę efektywności kosztowej uzależniono od obniżenia ceny. Wskazano na akceptowalną opłacalność MIRI w przypadku obniżenia kosztów do najtańszej terapii alternatywnej obejmującej adalimumab (ADA), golimumab (GOL), infliksymab (IFX), ozanimod (OZA), tofacytynib (TOF), ustekinumab (UST), upadacytynib (UPA) i wedolizumab (VDZ).</p>
NCPE 2023 Irlandia	Dorośli chorzy na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub biologiczne.	<p>W ramach tzw. szybkiej oceny agencji NCPE wskazano, że nie jest zalecana pełna ocena HTA ze względu na to, że w Szybkim Przeglądzie przedstawiono wystarczającą ilość informacji, w związku z czym bardziej szczegółowa ocena (pełna ocena technologii medycznych) nie jest potrzebna. Agencja NCPE zaleca, aby mirikizumab nie został objęty refundacją we wnioskowanej cenie.</p>

*nie oznacza to negatywnej decyzji refundacyjnej; proces refundacji i negocjacje mogą być w toku

Skróty: HAS, Haute Autorité de santé, NICE, National Institute for Health and Care Excellence ADA, adalimumab; UST, ustekinumab; OZA, ozanimod; MIRI, mirikizumab; G-BA, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; GOL, golimumab; INF, infliksymab; WZJG, wrzodziejące zapalenie jelita grubego; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; WED, wedolizumab; SMC, Scottish Medicines Consortium; CDA, Canada's Drug Agency

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku (obu prezentacji) 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	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę OmvoH jest finansowany

. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 8.04.2024 r., znaki PLR.4500.2340.2023.14.RBO, PLR.4500.2341.2023.13.RBO (data wpływu do AOTMiT 8.04.2024 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 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- OmvoH (mirikizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg/15 ml, 1 fiol. 15 ml, GTIN: 05999885490202;
- OmvoH (mirikizumabum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05999885490219

w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.06.2024 r. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.07.2024 r.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii.

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że WZJG pozostaje poważną chorobą o niekiedy trudnym do przewidzenia przebiegu i niepewnym rokowaniu.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał wszystkie substancje finansowane w ramach programu B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, tj. infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod, upadacytnib i filgotynib. Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne z randomizacją porównującą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mirikizumabu (MIRI) z placebo u dorosłych chorych na WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego: LUCENT-1 i LUCENT-2. Badanie LUCENT-1 obejmowało okres leczenia indukcyjnego (12 tyg.), natomiast badanie LUCENT-2 leczenie podtrzymujące (52 tyg.).

W przeglądzie uwzględniono również jednoramienne badanie LUCENT-3, stanowiące przedłużenie badań LUCENT-1 i LUCENT-2 (104 tyg.).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z refundowanymi komparatorami, tj. INF, WED, TOF, UST, OZA oraz FIL w ramach analizy klinicznej zaprezentowano wyniki porównania pośredniego –

Porównanie bezpośrednie: MIRI vs PLC

Leczenie indukcyjne – LUCENT-1

W badaniu LUCENT-1 u chorych otrzymujących MIRI w ramach 12 tyg. leczenia indukcyjnego odnotowano statystycznie istotną różnicę na korzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do PLC, w zakresie następujących kluczowych punktów końcowych: remisja kliniczna (pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępcza remisja kliniczna; odpowiedź kliniczna; remisja endoskopowa; remisja objawowa; odpowiedź kliniczna u chorych po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK; HEMI; zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec.

U chorych poddanych terapii MIRI w porównaniu do PLC wykazano korzystny wpływ na poprawę jakości życia raportowanych w ramach kwestionariusza IBDQ, EQ-5D-5L VAS, SF-36 względem wartości początkowych w czasie do 12. tygodnia obserwacji. Uzyskane różnice osiągnęły poziom istotności klinicznej.

Leczenie podtrzymujące – LUCENT-2

W badaniu LUCENT-2 dotyczącym leczenia podtrzymującego (okres obserwacji 40 tyg.), raportowano istotną statystycznie przewagę MIRI względem PLC dla głównych punktów końcowych tj. w zakresie remisji klinicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy); zastępczej remisji klinicznej, remisji endoskopowej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej; HEMR; zmiany nasilenia naglącego parcia na stolec; remisji nasilenia naglącego parcia na stolec oraz utrzymanie remisji klinicznej.

Wyniki długoterminowe – LUCENT-3

W badaniu LUCENT-3, u chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję remisję kliniczną w 104. tyg. leczenia raportowano odpowiednio u 54% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 65,6% chorych z remisją w 52. tyg. Odpowiedź kliniczną w 104. tyg. raportowano z kolei u 74,5% oraz 76,6% chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję (odpowiednio z odpowiedzią i z remisją w 52. tyg.). Istotną klinicznie poprawę naglącego parcia na stolec w 104. tyg. raportowano odpowiednio u 67,0% chorych z odpowiedzią w 52. tyg. oraz u 67,3% z remisją w 52. tyg. Uzyskane dane potwierdzają długoterminowy korzystny wpływ ciągłego stosowania MIRI na kliniczne, endoskopowe, histologiczne i objawowe punkty końcowe, w tym u pacjentów, u których leczenie biologiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Ograniczenia

Podstawowe ograniczenie analizy stanowi brak badań bezpośrednio porównujących mirikizumab względem wybranych komparatorów: WED, UST, TOF, OZA, FIL, INF, UPA.

Ponadto, ze względu na fakt, że z badania LUCENT-1 wykluczano chorych po zastosowaniu lub niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem ≥ 3 terapii biologicznych z powodu WZJG, ograniczenie analizy stanowi również brak danych dotyczących skuteczności MIRI u pacjentów wykazujących większą oporność na stosowane terapie.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie: MIRI vs PLC

Leczenie indukcyjne

W czasie 12 tyg. leczenia indukcyjnego w badaniu LUCENT-1, AE ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w porównywanych grupach (44,5% w grupie MIRI vs 46,1% w grupie PLC). Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących MIRI, jak i PLC¹⁰. SAE oraz AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano IS częściej w grupie leczonej PLC niż u pacjentów leczonych MIRI.

Do najczęstszych SAE obserwowanych w trakcie leczenia indukcyjnego należały zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit (0,9% pacjentów w grupie MIRI; 3,1% w grupie PLC). Dla żadnego zdarzenia niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) w czasie leczenia indukcyjnego nie raportowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami.

Leczenie podtrzymujące

W czasie 40 tyg. leczenia podtrzymującego w badaniu LUCENT-2, AE ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w porównywanych grupach (64,5% w grupie MIRI vs 68,8% w grupie PLC). Nie odnotowano przypadków zgonów w grupie MIRI. W grupie PLC odnotowano jeden zgon, spowodowany przebiegiem COVID-19. SAE oraz AE prowadzące do przerwania leczenia raportowano IS częściej w grupie leczonej PLC niż u pacjentów leczonych MIRI.

Do najczęstszych SAE obserwowanych w trakcie leczenia indukcyjnego należały zdarzenia z kategorii zaburzeń żołądka i jelit. W odniesieniu do AESI, istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść MIRI raportowano dla reakcji w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia. Raportowano je u 8,7% chorych w grupie MIRI oraz 4,2% chorych w grupie PLC. Dla pozostałych AESI różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki długoterminowe – LUCENT-3

W czasie 52 tygodni trwania badania LUCENT-3, podczas terapii MIRI częstość występowania TEAE ogółem wyniosła 63,7%. Zdarzenia o ciężkim nasileniu raportowano u 5,2%, a zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia u 2,8% chorych. W czasie trwania badania LUCENT-3 nie raportowano zgonów.

Profil bezpieczeństwa ogółem w czasie trwania badania LUCENT-3 był zbliżony do profilu bezpieczeństwa ocenianego w ramach pierwszych 52 tygodni stosowania MIRI w badaniach LUCENT-1 i LUCENT-2.

¹⁰Przy czym autorzy publikacji D'Haens 2023 raportującej wyniki badania LUCENT-1 i LUCENT-2 podali również informację, że w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia indukcyjnego (ang. *post-treatment follow up*) w grupie MIRI raportowano wystąpienie dwóch zgonów z powodu nagłego zatrzymania krążenia oraz rozszerzonego wykrzepienia wewnątrznaczyniowego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania mirikizumabu w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) w ramach programu lekowego B.55, w porównaniu do terapii dostępnych w ramach tego programu.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem dwóch populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz chorych po leczeniu biologicznym. Analizę przeprowadzono w perspektywie NFZ i wspólnej w wariantach uwzględniającym oraz nieuwzględniającym zaproponowany RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mirikizumabu w miejsce uwzględnionych komparatorów w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie NFZ jest

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mirikizumabu w miejsce uwzględnionych komparatorów w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie NFZ jest:

Do ograniczeń należą

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych mirikizumabu (OmvoH) w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Największy wpływ na spadek wydatków w wariancie uwzględniającym RSS w 1. i 2. roku refundacji ma założenie dot. [REDAKTOWANE]

względem analizy podstawowej.

Największy wpływ na wzrost wydatków w wariancie uwzględniającym RSS w 1. roku refundacji ma założenie dot. [REDAKTOWANE], natomiast w 2. roku refundacji założenie, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] względem analizy podstawowej.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowania wielkości populacji docelowej wynikająca m.in. z braku stabilizacji rynku w programie lekowym B.55 związanej z niedawnym włączeniem do refundacji nowych terapii w tym: FIL, OZA i UPA. Ponadto ankietowani eksperci wskazali na [REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie gastroenterologii, wyraziła wątpliwość dotyczącą określenia zakończenia czasu leczenia w programie.

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, nie zgłosił uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Prof. dr hab. med. Piotr Eder, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii zgłosił uwagi dotyczące kryteriów kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie, kryteriów wyłączenia z programu, schematu dawkowania leku w programie oraz monitorowania skuteczności leczenia.

Prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb, Prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, zgłosił uwagi dotyczące kryteriów kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie oraz monitorowania skuteczności leczenia.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zaproponowanych zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu OmvoH w leczeniu WZJG – 5 pozytywnych ograniczonych warunkami populacyjnymi lub finansowymi (HAS 2024, SMC 2024, NICE 2023, CDA 2023, PBAC 2023) oraz jedną negatywną (NCPE 2023). Odnaleziono również rekomendację G-BA 2022 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku OmvoH. Ponadto zidentyfikowano informację o odstąpieniu od oceny przez walijską AWTTTC ze względu na wydanie opinii przez NICE oraz informację o trwającym procesie oceny w holenderskim ZN.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>8. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W modelowaniu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MIRI uwzględniono dane z NMA opracowanego przez wnioskodawcę. Biorąc jednak pod uwagę zapisy programu lekowego B55., który nie różnicuje kolejności/preferencyjności poszczególnych terapii uwzględnionych w programie, w ramach AE należy uwzględnić wariant zakładający zrównanie efektywności klinicznej MIRI i komparatorów (w tym konieczne wydaje się przedstawienie wariantu polegającego na zrównaniu prawdopodobieństwa odpowiedzi i remisji klinicznej, utraty odpowiedzi na leczenie oraz częstości ciężkich zakażeń, wyłączając efekt kliniczny związany wydłużeniem czasu trwania indukcji MIRI).</p> <p>Należy przy tym zaznaczyć, że takie podejście przyjęto w scenariuszu zaproponowanym przez CADTH, powołując się m.in. na niepewność wyników NMA i opinie eksperckie wskazując na porównywalną skuteczność analizowanych terapii (w tym wszystkich leków uwzględnionych jako komparatory w niniejszej analizie). Ponadto w opracowaniach NICE i PBAC 2023 przedstawiono analizy kosztów zakładające równą skuteczność MIRI i komparatorów.</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił zaproponowanego wariantu. W opinii analityków zasadne byłoby przedstawienie wskazanego wariantu co najmniej dla populacji uprzednio leczonej. Patrz rozdz. 5.3.1.

Rekomendacje refundacyjne i wytyczne kliniczne	
AWTTC 2023	All Wales Therapeutics & Toxicology Centre: Medicine recommendations, mirikizumab (OmvoH®) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/mirikizumab-omvoh/ (data dostępu: 11.07.2024 r.)
AGA 2024	Singh et al. Living guidelines for moderate-to-severe ulcerative colitis https://aga-fileuploader-bucket.s3.us-east-2.amazonaws.com/Aga-Files/AGA%20Living%20Guideline%20-%20Moderate-Severe%20Ulcerative%20Colitis%20-%20MAIN%20-%20Public%20Comment%20with%20%23s.pdf
CDA 2023	Canadian Journal of Health Technologies, Reimbursement Recommendation, Mirikizumab (OmvoH), Indication: For the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response, loss of response, or were intolerant to conventional therapy, a biologic treatment, or a Janus kinase inhibitor, December 2023, Volume 3, Issue 12, https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0773REC-OmvoH.pdf (data dostępu: 11.07.2024 r.)
ECCO 2022	Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):2-17. https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/16/1/2/6390052 (data dostępu: 11.07.2024 r.)
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Mirikizumab (ulcerative colitis, pretreated) of 18 January 2024, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/#english (data dostępu: 11.07.2024 r.)
HAS 2024	Mirikizumabm OMVOH 100 mg and 300 mg solution for dilution for injection (300 mg strength); solution for injection in pre-filled syringe or pre-filled pen (100 mg strength) Initial inclusion, Original French opinion adopted by the Transparency Committee on 31 January 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497164/en/omvoh-mirikizumab-ulcerative-colitis-uc (data dostępu: 11.07.2024 r.)
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Mirikizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis, Technology appraisal guidance, Published: 25 October 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/TA925 (data dostępu: 11.07.2024 r.)
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Mirikizumab: Solution concentrate for I.V. infusion 300 mg in 15 mL, Solution for injection 100 mg in 1 mL pre filled pen; OmvoH®, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/mirikizumab-OmvoH-PSD-July-2023 (data dostępu: 19.06.2024 r.)
PTG-e 2023	Eder P, Łodyga M, Gawron-Kiszka M, Dobrowolska A, Gonciarz M, Hartleb M, Kłopocka M, Małecka -Wojcieszko E, Radwan P, Reguła J, Zagórowicz E, Banasiewicz T, Durlik M, Rydzewska, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego https://ptg-e.org.pl/wytyczne/wytyczne-polskiego-towarzystwa-gastroenterologii-i-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-gastroenterologii-dotyczace-postepowania-z-pacjentem-z-wrzodziejacym-zapaleniem-jelita-grubego/ (data dostępu: 10.07.2024 r.)
SMC 2024	Advice document SMC2650, mirikizumab solution for injection in pre-filled pen and concentrate for solution for infusion (OmvoH®) Eli Lilly and Company Ltd, 08 March 2024 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mirikizumab-omvoh-abb-smc2650/ (data dostępu: 11.07.2024 r.)
ZN 2024	Zorginstituut Nederland, mirikizumab (OmvoH®) https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/spijsvertering/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-mirikizumab-omvoh-voor-de-behandeling-van-colitis-ulcerosa (data dostępu: 11.07.2024 r.)
Pozostałe publikacje	
Arseneau 2006	Arseneau K.O., Sultan S. i in. Do patient preference influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006; 4:1135-1142
ChPL OmvoH	Charakterystyka Produktu Leczniczego OmvoH (data aktualizacji przez EMA: 17.01.2024 r.)
Misra 2016	Misra R., Askari A., Faiz O. i in., Colectomy Rates for Ulcerative Colitis Differ between Ethnic Groups: Results from a 15-Year Nationwide Cohort Study, Can J Gastroenterol Hepatol, 2016:8723949
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76
Segal 2018	Segal J., McLaughlin S., Faiz O. i in., Incidence and Long-term Implications of Prepouch Ileitis: An Observational Study, Dis Colon Rectum. 2018 Apr;61(4):472-475
UK IBD Audit 2014	National clinical audit of inpatient care for adults with ulcerative colitis: UK inflammatory bowel disease (IBD) audit, Royal College of Physicians, June 2014
Vaizey 2014	Vaizey C.J., Gibson P.R. i in., Disease status, patient quality of life and healthcare resource use for ulcerative colitis in the UK: an observational study. Frontline Gastroenterology 2014; 5:183-189

14. Załączniki

14.1. Załączniki do wniosków

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego u Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, [REDACTED], Warszawa 2024
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Omvoh (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, Warszawa 2024
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD 10: K51)”.

14.2. Definicje wybranych punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 57. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Remisja kliniczna	<i>LUCENT-1, LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	<p>W ramach skali Mayo ocenia się 4 kategorie:</p> <p><i>Częstość oddawania stolca (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna liczba stolców dla danego chorego; 1 – 1-2 stolce więcej niż zwykle; 2 – 3-4 stolce więcej niż zwykle; 3 – ≥5 stolców więcej niż zwykle. <p><i>Krwawienie z odbytu (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – brak krwawienia; 1 – smugi krwi w stolcu w mniej niż połowie stolców; 2 – widoczna krew w stolcu w większości przypadków; 3 – krwawienie. <p><i>Zmiany endoskopowe (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – bez zmian lub choroba nieaktywna; 1 – łagodna postać choroby – zaczerwienienie, zanik rysunku naczyniowego, łagodna kruchość naczyń; 2 – umiarkowana postać choroby – znaczne zaczerwienienie, brak rysunku naczyniowego, kruchość, nadżerki; 3 – ciężka postać choroby – samoczynne krwawienia, owrzodzenia. <p><i>Ogólna ocena wg lekarza (wynik w zakresie od 0 do 3):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 0 – normalna; 1 – łagodna postać choroby; 2 – umiarkowana postać choroby; 3 – ciężka postać choroby. <p>Całkowity wynik w skali Mayo zdefiniowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali</p>	<p>Im niższy wynik w skali Mayo lub częściowej skali Mayo w stosunku do wyniku wyjściowego tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania remisji klinicznej tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im wyższa częstość występowania utrzymania remisji klinicznej tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG, celem leczenia jest osiągnięcie, a następnie podtrzymanie objawowej i endoskopowej remisji. Remisja kliniczna powinna stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy [EMA 2018].</p> <p>Za istotną klinicznie zmianę w skali Mayo uznaje się redukcję wyniku o co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub o co najmniej 2 punkty w częściowej skali Mayo [Lewis 2008].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>częstości wypróżnienia, wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>) i wyniku podskali endoskopowej. Całkowity wynik Mayo mieści się w zakresie 0 (stopień normalny) -12 pkt (stopień ciężki) [Naegeli 2021].</p> <p>Częściowy wynik skali Mayo definiowany jest jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali oceny wg lekarza (<i>Physician Global Assessment</i>). Częściowy wynik skali Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo (<i>Adapted Mayo score</i>) definiowany jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu, wyniku podskali częstości wypróżnienia i wyniku podskali endoskopowej. Wynik w zmodyfikowanej skali Mayo mieści się w zakresie 0-9 pkt.</p> <p>Wynik w częściowej skali Mayo (<i>Partial Adapted Mayo score</i>) definiowany jako suma wyniku podskali krwawienia z odbytu i wyniku podskali częstości wypróżnień. Wynik w częściowej skali Mayo mieści się w zakresie 0-6 pkt.</p> <p>Remisję kliniczną w badaniach <i>LUCENT</i> zdefiniowano jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1 (z ≥ 1 pkt redukcją w stosunku do wartości początkowej), wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu a także wynik 0 lub 1 w podskali dotyczącej oceny endoskopowej (bez kruchości).</p> <p>Remisja kliniczna w 12. tygodniu (dla okresu indukcji) oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-1</i></p> <p>Remisja kliniczna w 40 tyg. (dla fazy podtrzymania) oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-2</i>.</p>		
Zastępcza remisja kliniczna (ang. <i>alternate clinical remission</i>)	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	<p>Zastępczą remisję kliniczną w badaniach <i>LUCENT</i> zdefiniowano jako wynik cząstkowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1, wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu a także wynik 0 lub 1 w podskali dotyczącej oceny endoskopowej (bez kruchości).</p> <p>Zastępcza remisja kliniczna w 12. tygodniu (dla okresu indukcji) oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-1</i></p> <p>Zastępcza remisja kliniczna w 40 tyg. (dla fazy podtrzymania) oceniana na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>LUCENT-2</i>.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Alternatywna definicja remisji klinicznej została uwzględniona w najnowszym projekcie wytycznych FDA jako preferowana definicja dla przyszłych badań z udziałem chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [FDA 2022].		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	<i>LUCENT-2</i> : Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów w 52. tygodniu zdefiniowano jako remisję objawową przed 40 tyg. oraz brak stosowania kortykosteroidów przez ≥ 12 tygodni przed 52. tygodniem. <i>LUCENT-3</i> : Remisję wolną od stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję kliniczną bez stosowania kortykosteroidów przez co najmniej 12 tygodni.		
Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023)	Remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40. tygodniu zdefiniowano jako remisję kliniczną w 40. tygodniu, remisję objawową w 28. tygodniu oraz brak stosowania kortykosteroidów przez ≥ 12 tygodni przed 40. tygodniem. Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów i operacji chirurgicznej w 40 tyg. leczenia stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.		
Przedłużona remisja bez konieczności stosowania kortykosteroidów	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	Przedłużoną remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów zdefiniowano jako remisję bez konieczności stosowania kortykosteroidów trwającą przez ≥ 90 dni w populacji chorych, u których uzyskano odpowiedź na przedłużoną indukcję (chorzy, którzy osiągnęli remisję kliniczną po leczeniu w ramach przedłużonej indukcji).		
Remisja objawowa	<i>LUCENT-1</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Remisję objawową oceniano wg. zmodyfikowanej skali Mayo. Zdefiniowano ją jako wynik częstokowy w podskali częstości oddawania stolca wynoszący 0 lub 1 (≥ 1 pkt zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej) oraz wynik 0 w podskali dotyczącej krwawienia z odbytu. Remisja objawowa w 4 i 12 tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.		
Odpowiedź kliniczna	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako redukcję wyniku w zmodyfikowanej skali Mayo o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej wraz z redukcją wyniku w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub bezwzględną wartością w podskali krwawienia z odbytu równą 0 lub 1. Odpowiedź kliniczna oceniana w tygodniu 12. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im większa częstość występowania odpowiedzi klinicznej tym większa skuteczność leczenia. Im większa częstość występowania utrzymania odpowiedzi klinicznej	Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstości występowania odpowiedzi na leczenie. Definicja odpowiedzi na leczenie powinna być zgodna z użytymi narzędziami oceny objawów i wyglądu błony śluzowej w badaniu endoskopowym [EMA 2018].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Odpowiedź kliniczna oceniania w tygodniu 40. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	tym skuteczniejsze leczenie.	W związku z tym należy uznać, że odpowiedź kliniczna jest punktem istotnym klinicznie.
Odpowiedź kliniczna po niepowodzeniu terapii biologicznej lub inhibitorami JAK	<i>LUCENT-1</i> (D'Haens 2023)	Odpowiedź kliniczną u chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego lub inhibitorami JAK zdefiniowano jako redukcję w zmodyfikowanej skali Mayo o ≥ 2 punkty i $\geq 30\%$ redukcję w porównaniu z wartościami początkowymi oraz redukcję w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt w porównaniu z wartościami początkowymi lub wynik w podskali krwawienia z odbytu równy 0 lub 1. Odpowiedź kliniczna u chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego lub inhibitorami JAK w 12. tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.		
Odpowiedź objawowa	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2024)	Odpowiedź objawową w badaniu <i>LUCENT-2</i> zdefiniowano jako redukcję wyniku o $\geq 30\%$ w porównaniu z wartościami początkowymi dla złożonego punktu końcowego będącego sumą wyniku w podskali częstości oddawania stolca oraz podskali krwawienia z odbytu.		
Remisja endoskopowa	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Remisję endoskopową definiowano jako wynik w podskali endoskopowej skali Mayo równy 0 lub 1 pkt (bez kruchości). Remisja endoskopowa oceniania w tygodniu 12. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Remisja endoskopowa oceniania w tygodniu 40. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.	Mniejszy wynik w podskali endoskopowej skali Mayo, większy odsetek chorych z remisją endoskopową świadczą o większej skuteczności leczenia. Wystąpienie wygojenia błony śluzowej u większego odsetka chorych wskazuje na większą skuteczność leczenia.	Wygojenie błony śluzowej jest jedną ze składowych ocenianych w skali Mayo. Wygojenie błony śluzowej wykorzystywane jest do oceny odpowiedzi klinicznej i remisji klinicznej, które stanowią punkty końcowe istotne klinicznie. Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że wygojenie błony śluzowej także jest punktem końcowym istotnym klinicznie. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu WZJG w ramach drugorzędowych punktów końcowych zaleca się ocenę m.in. częstość występowania wygojenia błony śluzowej [EMA 2018].
Histologiczno-endoskopowa poprawa stanu błony śluzowej (HEMI)	<i>LUCENT-1</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	HEMI zdefiniowano jako remisję endoskopową oraz zgodnie z punktacją Geboes'a naciek neutrofilii w $<5\%$ krypt, brak zniszczenia krypt oraz brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarniny. HEMI w 12 tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-1</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższa częstość występowania histologiczno-endoskopowej poprawy stanu błony śluzowej (HEMI) u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	Połączenie poprawy histologicznej i endoskopowej (zdefiniowanej jako ESS ≤ 1 i wynik Geboes $\leq 3,1$) jako pojedynczy, złożony wskaźnik wyników zostało zaproponowane przez społeczność naukową i organy regulacyjne jako najpełniejsza miara wygojenia błony śluzowej [Turner 2021].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Histologiczno-endoskopowa remisja stanu błony śluzowej (HEMR)	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	HEMR zdefiniowano jako remisję endoskopową oraz wynik w skali Geboes'a równy 0 dla stopni 2b (neutrofile w blaszce właściwej), 3 (neutrofile w nabłonku), 4 (zniszczenie krypt), 5 (nadżerki lub owrzodzenia). HEMR stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższa częstość występowania histologiczno-endoskopowej remisji stanu błony śluzowej (HEMR) u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	
Poprawa histologiczna	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023, D'Haens 2024)	Poprawę histologiczną zdefiniowano jako wynik w skali Geboes'a ≤ 3.1	Im wyższa częstość występowania poprawy histologicznej u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	
Remisja histologiczna	<i>LUCENT-2</i> (D'Haens 2023)	Remisję histologiczną zdefiniowano jako wynik w skali Geboes'a $\leq 2B.0$.	Im wyższa częstość występowania remisji histologicznej u chorych tym skuteczniejsze leczenie.	
Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec (wg. kwestionariusza UNRS)	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (Dubinsky 2022, D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Skala UNRS to 11-punktowa skala (0- brak parcia na stolec, 10-najbardziej nasilone parcie na stolec), służąca do pomiaru nasilenia naglącego parcia na stolec w czasie ostatnich 24 godzin. Zmianę nasilenia naglącego parcia na stolec zdefiniowano jako zmianę w skali UNRS w stosunku do wartości początkowej. Zmiana nasilenia naglącego parcia na stolec w 12. i 40 tyg. leczenia stanowiła w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> , a także w badaniu <i>LUCENT-3</i> oceniano również istotną klinicznie poprawę w skali UNRS odpowiednio w 12 tyg. badania oraz łącznie w 52 tyg. i 104. tyg. leczenia w badaniach.	Im niższy wynik w skali kwestionariusza UNRS, tym mniejsze nasilenie naglącego parcia na stolec i wyższa skuteczność leczenia.	CMI dla zmiany wyniku w kwestionariuszu UNRS zdefiniowano jako zmianę wyniku o ≥ 3 punkty (u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty), podczas gdy remisja nasilenia naglącego parcia na stolec jest definiowana jako wynik 0 lub 1 [<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> , (Dubinsky 2022, D'Haens 2024)].
Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec (wg. kwestionariusza UNRS)	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (Dubinsky 2022, D'Haens 2023, D'Haens 2024), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	Remisję nasilenia naglącego parcia na stolec zdefiniowano jako wynik w skali UNRS 0 lub 1 u chorych z wartością początkową w tej skali wynoszącą ≥ 3 punkty (brak lub minimalne nasilenie naglącego parcia na stolec). Remisja nasilenia naglącego parcia na stolec w 40 tyg. stanowiła w badaniu <i>LUCENT-2</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.		
Wynik kwestionariusza IBDQ	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (Magro)	Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem specyficznym dla danej choroby, składającym się z 32 pozycji ocenianych w 7-punktowej skali Likerta. W kwestionariuszu IBDQ	Im wyższy wynik w kwestionariuszu IBDQ tym wyższa jakość	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	2023, D'Haens 2023, Sands 2023), <i>LUCENT-3</i> (Sands 2024)	całkowity wynik zawiera się w przedziale od 32 do 224. Interpretacja wyników jest następująca: <ul style="list-style-type: none"> <100 punktów – zła jakość życia; 101-150 – normalna jakość życia; 151-199 – dobra jakość życia, >200 – doskonała jakość życia [Exarchos 2018]. Zmianę wyniku w kwestionariuszu IBDQ oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy, a także w 104 tyg. w badaniu <i>LUCENT-3</i> .	życia skorygowana o stan zdrowia (HRQoL). Dodatnia zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	Minimalnie klinicznie istotną różnicę (CMI/MCID) dla kwestionariusza IBDQ stanowi zmiana wyniku o ≥ 16 punktów [Feagan 2017].
		Remisję na podstawie kwestionariusza IBDQ zdefiniowano jako wynik ≥ 170 punktów. Zmianę wyniku w kwestionariuszu IBDQ oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy punkt końcowy, a także w 104 tyg. w badaniu <i>LUCENT-3</i> . W badaniu <i>LUCENT-3</i> oceniano również odpowiedź na podstawie kwestionariusza IBDQ w 104 tyg. definiowaną jako ≥ 16 pkt. poprawę względem wartości początkowej.		
Wynik w skali EQ-5D-5L VAS	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (EMA EPAR 2023, Sands 2023)	Kwestionariusz EQ-5D-5L jest ogólnym miernikiem stanu zdrowia. Jest to 5-elementowy kwestionariusz, który ocenia 5 domen, w tym mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję, w połączeniu ze skalą VAS oceniającą „dzisiejsze zdrowie”. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 (najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Wyniki dla 5 oddzielnych domen są kategoriowe i nie mogą być analizowane jako liczby kardynalne, jednak są wykorzystywane do obliczenia pojedynczego wyniku użyteczności w zakresie od 0,0-1,0 reprezentującego ogólny stan zdrowia jednostki (punktacja wersji brytyjskiej dopuszcza wartości mniejsze niż 0) [Feng 2020]. Zmianę wyniku w skali EQ-5D-5L VAS oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy punkt końcowy.	Im wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L VAS, tym wyższa jest jakość życia chorego.	W badaniach klinicznych MID oszacowano na 0,082 dla kwestionariusza brytyjskiego i 0,040 dla kwestionariusza amerykańskiego [Coretti 2014].
Wynik w kwestionariuszu SF-36 (wersja 2)	<i>LUCENT-1</i> , <i>LUCENT-2</i> (Sands 2023)	W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> oceniano poddano wynik w kwestionariuszu SF-36. W ramach kwestionariusza SF-36 oceniano zarówno PCS (wymiar fizyczny jakości życia), jak i MCS (wymiar psychiczny jakości życia) oraz 8 domen dotyczących funkcjonowania fizycznego, roli fizycznej, roli emocjonalnej, odczuwania bólu, witalności, funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego oraz ogólnego stanu zdrowia w czasie ostatnich 4 tygodni.	Im wyższy wynik w kwestionariuszu SF-36, tym wyższa jest jakość życia chorego.	W ramach poszczególnych domen kwestionariusza SF-36 zmianę wyniku o ≥ 10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [Braun 2007]. Za MCID w podskalach PCS (podskale oceny fizycznej kwestionariusza SF-36) uznaje się wzrost o 2,5 pkt względem wartości początkowych [Emery 2015].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Każdą z domen oceniano w zakresie 0-100 pkt (0-najgorszy wynik, 100-najlepszy wynik).		Zgodnie z badaniem <i>Sands 2023</i> za MCID dla podskal PCS i MCS uznaje się wzrost o ≥ 5 pkt względem wartości początkowych [<i>Sands 2023</i>]
Wynik w kwestionariuszu WPAI:UC	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Sands 2023)</i>	W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> ocenie poddano wynik kwestionariusza WPAI:UC. Kwestionariusz WPAI:UC ocenia wydajność pracy oraz regularne czynności chorego w czasie ostatnich 7 dni. Kwestionariusz WPAI:UC składa się z 4 domen oceniających absenteizm, prezenteizm, utratę produktywności oraz upośledzenie aktywności. Kwestionariusz WPAI:UC wypełniany jest przez chorego. Absenteizm, prezenteizm oraz utratę produktywności oceniano u chorych zatrudnionych. Upośledzenie aktywności oceniano u wszystkich chorych.	Im wyższy wynik w kwestionariuszu WPAI:UC, tym większe upośledzenie oraz mniejsza produktywność chorego.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik WPAI:UC wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, punkt ten uznano za istotny klinicznie.
Wynik w kwestionariuszu PGRS	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Sands 2023)</i>	W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> ocenie poddano wynik kwestionariusza PGRS. Kwestionariusz PGRS ocenia nasilenie objawów choroby w czasie ostatnich 24 godzin w 6-stopniowej skali: 1="brak objawów" i 6="objawy bardzo nasilone". Kwestionariusz wypełniany jest przez chorego.	Im wyższy wynik w kwestionariuszu PGRS, tym cięższy przebieg choroby.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PGRS wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, punkt ten uznano za istotny klinicznie.
Wynik w kwestionariuszu PGRC	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Sands 2023)</i>	W badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> ocenie poddano wynik kwestionariusza PGRC. Odpowiedzi są oceniane w 7-stopniowej skali Likerta (1="dużo lepiej", 4="bez zmian" i 7="dużo gorzej"). Kwestionariusz wypełniany jest przez chorego.	Im wyższy wynik w kwestionariuszu PGRC, tym cięższy przebieg choroby.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PGRC wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii wnioskodawcy, punkt ten uznano za istotny klinicznie.
Poprawa w ocenie bólu brzucha	<i>LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	Poprawę o $\geq 30\%$ w ocenie nasilenia bólu brzucha definiowano jako zmianę o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej wyniku w numerycznej skali bólu brzucha, u chorych z początkowym wynikiem ≥ 3 pkt. Oceniano również średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych.	Im niższy wynik w skali tym skuteczniejsze leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Ból brzucha jest objawem choroby, który może mieć istotne znaczenie w funkcjonowaniu chorego. W związku z tym, punkt ten uznano za istotny klinicznie.
Stężenie kalprotektyny w kale	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Dubinsky 2022, D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	Kalprotektyna jest białkiem cytozolowym, występującym w różnych płynach ustrojowych w stężeniach proporcjonalnych do stopnia zapalenia, w tym w kale w stężeniach około sześciokrotnie wyższych niż we krwi [Ricciuto 2019]. Za prawidłowe stężenie kalprotektyny w kale w badaniach <i>LUCENT-1</i> oraz <i>LUCENT-2</i> uznano wartość ≤ 250 mg/kg. Stężenie kalprotektyny w kale oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższe stężenie kalprotektyny w kale, tym bardziej nasilony stan zapalny, a tym samym, cięższy przebieg choroby. Im częściej stężenie kalprotektyny było zbliżone do prawidłowego tym	Kalprotektyna w kale jest wiarygodnym markerem zastępczym do wykrywania remisji endoskopowej i histologicznej [Mak 2018]. W związku z tym uznano, że zmiana stężenia kalprotektyny jest istotnym klinicznie punktem końcowym.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			skuteczniejsze leczenie.	
Stężenie białka CRP	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (D'Haens 2023, D'Haens 2024)</i>	Białko CRP uznawane jest za jeden z głównych wskaźników obecności stanu zapalnego. Uważa się, że najważniejszą funkcją biologiczną białka CRP jest udział w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych oraz usuwanie martwych komórek lub ich fragmentów z ustroju [Stasik 2008]. Stężenie białka CRP oceniano w 12 tyg. w badaniu <i>LUCENT-1</i> oraz w 40 tyg. w badaniu <i>LUCENT-2</i> jako dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy.	Im wyższe stężenie CRP, tym większa aktywność choroby. Im częściej stężenie CRP było zbliżone do prawidłowego tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono MCID dla CRP. Białko CRP jest jednym z najczęściej stosowanych biomarkerów WZJG, a jego ocena stanowi użyteczne narzędzie do monitorowania aktywności tej choroby [Zilberman 2006].
Liczba stolców nocnych	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (Long 2024)</i>	Zależność między klinicznie istotną poprawą lub remisją nasilenia naglącego parcia na stolec a liczbą stolców nocnych oceniono w badaniu <i>Long 2024</i> w 12. tyg. leczenia indukcyjnego oraz w 40. tyg. leczenia podtrzymującego. Liczbę stolców nocnych zdefiniowano jako liczbę stolców oddanych przez chorych w nocy (lub w dzień, w przypadku pracowników zmianowych), powodujących wybudzenie ze snu.	Im mniejsza liczba stolców nocnych, tym skuteczniejsze leczenie i większa jakość życia chorych.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Stolce nocne są objawem choroby, który może mieć istotne znaczenie w funkcjonowaniu chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<i>LUCENT-1, LUCENT-2 (EMA EPAR 2023, D'Haens 2024), LUCENT-3 (Sands 2024)</i>	Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniach <i>LUCENT</i> analiza bezpieczeństwa obejmowała: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).</p>		