



Rekomendacja nr 196/2025

z dnia 17 grudnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab)
w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą
Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w programie lekowym B.32 „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ICD-10: K50”, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej **pod warunkiem** obniżenia kosztu stosowania leku do osiągnięcia efektywności kosztowej względem ustekinumabu oraz zwrotem pełnych kwot refundacji w przypadku nieskuteczności terapii zdefiniowanej zgodnie z treścią programu lekowego w ciągu 24 tygodni od podania pierwszej dawki leku.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie guselkumabu w formie dożylniej lub podskórnej w fazie indukcji remisji oraz podskórnej w fazie podtrzymywania remisji, w leczeniu dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi.

Obecnie w analizowanym wskazaniu, w programie lekowym B.32, finansowane są: infliksymab, adalimumab, wedolizumab, upadacytynib i ustekinumab. Są to terapie zalecane w aktualnych, międzynarodowych wytycznych postępowania medycznego (ACG 2025).

Odnaleziono dwa badania bezpośrednio porównujące guselkumab (GUS), względem refundowanego komparatora (ustekinumab) w ocenianym wskazaniu, w których wskazano na istotne statystyczne różnice między wnioskowaną interwencją a komparatorem w zakresie częstości wystąpienia m.in. odpowiedzi endoskopowej i remisji endoskopowej.

Wnioskowanie opiera się dodatkowo na wynikach analiz pośrednich

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest droższa i skuteczniejsza od aktualnie stosowanych terapii. Ponadto, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, brak niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej, ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne wyłącznie po spełnieniu dodatkowych warunków określonych jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Tremfya, guselkumab, Roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1 amp. -strzyk., GTIN: 05413868113006 – cena zbytu netto – [REDACTED]
- Tremfya, guselkumab, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05413868126143 – cena zbytu netto – [REDACTED]
- Tremfya, guselkumab, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 mg, 1 wstrzykiwacz, kod GTIN: 05413868126150 – cena zbytu netto – [REDACTED]
- Tremfya, guselkumab, Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 mg, 2 wstrzykiwacze, GTIN: 05413868126815 – cena zbytu netto – [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.32), w istniejącej grupie limitowej (1212.0, Guselkumab).

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego i Crohna (kod ICD-10: K50) (ChLC) jest pełnościnnym, przeważnie ziarniniakowym zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Typowe są odcinkowe zmiany zapalne, przedzielone odcinkami zdrowymi. Etiologia nie jest znana, ale istotną rolę prawdopodobnie odgrywa mikrobiota jelitowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe, m.in. dietę. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadzi do jej zniszczenia i włóknienia oraz powstania przetok i zwężeń.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego i Crohna w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość. Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni, zwykle naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji, ale też często objawy utrzymują się stale i powodują znaczne inwalidztwo oraz konieczność operacji z powodu powikłań choroby (w ciągu 20 lat trwania choroby u prawie 50% chorych wystąpią powikłania jelitowe, częściej w przypadku zmian w okolicy krętniczej, krętniczo-kątniczej lub w bliższym odcinku przewodu pokarmowego).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano leki refundowane w ramach programu lekowego B.32: infliksymab (INF), adalimumab (ADA), wedolizumab (WED), ustekinumab (UST) i upadacytynib (UPA).

Wybór komparatora uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Guselkumab (IgG1 λ) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem poprzez miejsce wiązania antygeny. Produkt leczniczy Tremfya jest wskazany m.in. w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub leczenie lekami biologicznymi. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Odnaleziono dwa badania kliniczne (program badawczy GALAXI), w którym oceniono stosowanie guselkumabu w porównaniu z aktywnym komparatorem – ustekinumabem. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących GUS względem pozostałych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Analiza kliniczna uwzględnia dodatkowo dwa badania z randomizacją (RCT): fazy II - GALAXI-1 oraz fazy III – GRAVITI, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu względem placebo. Badanie GRAVITI nie zostało wykorzystane do oceny w ramach porównania pośredniego.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego uwzględniając badania skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów [REDACTED]

Do analizy klinicznej włączono ponadto 9 opracowań wtórnych o umiarkowanej (1), niskiej (4) lub krytycznie niskiej (4) jakości wg AMSTAR II.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie

Zgodnie z wynikami badań GALAXI-2 i GALAXI-3 stwierdzono istotne statystycznie różnice (ATD - bezwzględna różnica między porównywanymi grupami) na korzyść GUS vs UST w zakresie:

- występowania odpowiedzi endoskopowej (poprawa o $\geq 50\%$ wyniku SES-CD względem wartości początkowych lub wynik SES-CD ≤ 2) - kohorta z obu badań:
 - w populacji ogółem – ATD=10,6 (95%CI: 2,7; 18,5);
 - populacja po niepowodzeniu leczenia biologicznego - ATD=11,2 (95%CI: 0,6; 21,8);
- występowania remisji endoskopowej (wynik SES-CD ≤ 2 [definicja podstawowa] lub jako wynik SES-CD ≤ 4 oraz redukcja SES-CD o co najmniej 2 pkt. względem wartości początkowych [definicja alternatywna]) – kohorta z badania GALAXI-3:
 - w populacji ogółem – ATD=10,9 (95%CI: 2,1; 19,7);
- występowanie remisji klinicznej (definiowana jako wynik CDAI < 150 pkt) i odpowiedzi endoskopowej ogółem – kohorta z obu badań:
 - w populacji ogółem – ATD=7,8 (95%CI: 0,1; 15,6);
 - populacja po niepowodzeniu leczenia biologicznego – ADT=11,3 (95%CI: 0,9; 21,6);
- występowanie remisji klinicznej i remisji endoskopowej - kohorta z obu badań:
 - w populacji ogółem – ATD = 7,4 (95%CI: 0,3; 14,6).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między GUS i UST dla punktów końcowych: remisja kliniczna (definiowana jako redukcja wyniku CDAI ≥ 100 pkt.), remisja PRO-2, remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów, trwała remisja kliniczna, brak odpowiedzi klinicznej, zmiana wyniku CDAI względem wartości początkowych.

Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych przez wnioskodawcę porównaniach pośrednich

Opracowania wtórne

Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej były spójne z wynikami analiz wnioskodawcy – dla części punktów końcowych i wybranych komparatorów wskazuje się na przewagę GUS.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z badaniami bezpośrednimi nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie między GUS i UST.

Nie przedstawiono porównania pośredniego analizy bezpieczeństwa dla pozostałych komparatorów.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z alternatywnymi technologiami refundowanymi (poza ustakinumabem). Wnioskowanie bazuje na pośrednim porównaniu, w ramach którego nie badano różnic w parametrach bezwzględnych dla głównych punktów końcowych. Stwierdzono istotną heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w tym: różnice w definicjach punktów końcowych, metodach randomizacji. W przeprowadzonej metaanalizie nie uwzględniono wyników badania GRAVITI (GUS s.c. w fazie indukcji), nie przedstawiono również wyników analizy bezpieczeństwa.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) z uwzględnieniem RSS i podziałem na populację po bez wcześniejszego niepowodzenia terapii zaawansowanej (biologicznej) i po niepowodzeniu terapii zaawansowanej. Przyjęto dożywni (60-letni) horyzont czasowy analizy.

Populacja bez wcześniejszego niepowodzenia terapii zaawansowanej

Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio [redacted] PLN/QALY dla porównania GUS vs ADA, [redacted] PLN/QALY dla porównania GUS vs INF, [redacted] PLN/QALY dla porównania GUS vs UPA, [redacted] PLN/QALY dla porównania GUS vs UST i [redacted] PLN/QALY dla porównania GUS vs WED.

Dla przedstawionych współczynników ICUR progowa cena zbytu netto wynosi od [] dla produktu roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml; od [] dla produktów Tremfya, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. i Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu oraz od [] dla produktu Tremfya 2x200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (ceny oszacowane względem progu 244 821 PLN/QALY). Oszacowane wartości są [] od proponowanych cen z RSS.

Populacja po niepowodzeniu terapii zaawansowanej

Oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio [] PLN/QALY dla porównania GUS vs ADA, [] PLN/QALY dla porównania GUS vs INF, [] PLN/QALY dla porównania GUS vs UPA, [] PLN/QALY dla porównania GUS vs UST i [] PLN/QALY dla porównania GUS vs WED.

Dla przedstawionych współczynników ICUR progowa cena zbytu netto wynosi od [] dla produktu roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml; od [] dla produktów Tremfya, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. i Tremfya 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu oraz od [] dla produktu Tremfya 2x200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (ceny oszacowane względem progu 244 821 PLN/QALY). Oszacowane wartości są [] od proponowanych cen z RSS.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ekstrapolacja długoterminowa, brak danych dot. stosowania infliksymabu w fazie indukcji, brak pełnej walidacji analizy.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy przedstawili oszacowania uwzględniające instrumenty dzielenia ryzyka dla komparatorów – nie stwierdzono zmiany wnioskowania o efektywności kosztowej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.).

W ocenie Agencji nie zachodzą art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) tożsamą z perspektywą wspólną (płatnika i świadczeniobiorcy).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] pacjentów w I roku oraz [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Tremfya (guselkumab) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 6,85 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 23,34 mln PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [] (min. []; maks. []) w I roku refundacji;
 - ok. [] (min. []; maks. []) w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Tremfya (guselkumab), w wariantcie z RSS wynosi [] w I roku i [] w II roku analizy.

Ograniczenia

W analizie podstawowej wielkość populacji oraz przejęcie rynku w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami stwierdzono wzrost wydatków płatnika publicznego w horyzoncie 2-letnim o ok. [] PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w Stanowisku Rady Przejrzystości.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono jedno wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania (ACG 2025). Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami, w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się stosowanie guselkumabu dożylnie/podskórnym w fazie indukcji remisji oraz podskórnym w fazie utrzymania remisji

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy rekomendacje: pozytywną warunkową wydaną przez CDA-AMC (wskazano na konieczność obniżenia ceny produktu leczniczego), pozytywne rekomendacje NICE i PBAC.

Odnaleziono również ocenę G-BA, w której wskazano na brak dodatkowej korzyści leczenia guselkumabem względem ustekinumabu u chorych dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postacią aktywnej choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie reagowali wystarczająco na konwencjonalną terapię, nie reagują już na nią lub wykazują nietolerancję. W populacji dorosłych, którzy nie reagowali wystarczająco na leczenie biologiczne (antagonista TNF- α lub inhibitor integryny lub inhibitor interleukiny), nie reagują już na nie lub wykazują nietolerancję stwierdzono niewielką dodatkową korzyść ze stosowania guselkumabu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) jest finansowany w jednym (Niemcy) kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23 września 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1505.2025.17.DWI, PLR.4500.1506.2025.16.DWI, PLR.4500.1507.2025.17.DWI, PLR.4500.1786.2025.18.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 180/2025 z dnia 15 grudnia 2025 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 180/2025 z dnia 15 grudnia 2025 r. w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)” Analiza weryfikacyjna OTAD.423.2.1.2025. Data ukończenia: 3.12.2025.