



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 93/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku  
w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumabum) w ramach programu  
lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita  
grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do [REDACTED].

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

[REDACTED]

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest stanem trwającym całe życie, z nawrotami i remisjami. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego dotyka około tej samej liczby kobiet i mężczyzn. Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Śmiertelność jest nieco wyższa niż w populacji ogólnej. 83% osób początkowo miało nawracającą chorobę, po pięciu latach



u połowy nie stwierdzano nawrotów. WZJG o umiarkowanym nasileniu dotyczy około 30% chorych, natomiast ciężka postać choroby – około 10% chorych, w 2018 r. ogólna liczba chorych  $\geq 18$  r.ż. na WZJG w Polsce wynosiła 66 135 osób. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 24,3 na 100 000 mieszkańców/rok.

Wyróżnia się następujące stadia choroby (wg Truelove'a i Wittsa):

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

Zgodnie wytycznymi w ramach leczenia indukującego remisję wśród najczęściej wymienianych leków znajdują się 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna) oraz steroidy stosowane w razie nieskuteczności terapii 5-ASA bądź jako leczenie z wyboru. W przypadku pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wymienionych leków nie jest skuteczne (np. występuje steroidooporność) lub istnieją przeciwwskazania do tego typu terapii możliwe jest zastosowanie leków immunosupresyjnych np. cyklosporyny i/lub leków biologicznych. W leczeniu podtrzymującym remisję zalecane są 5-ASA (sulfalazyna, mesalazyna), a w dalszej kolejności tiopuryny: merkaptopuryna lub (zwłaszcza u chorych steroidoopornych/steroidozależnych). W przypadkach nietolerancji tiopuryn lub steroidooporności stosuje się leczenie immunosupresyjne. W sytuacji utrzymujących się objawów, wystąpienia nowotworu lub powikłań miejscowych, pomimo optymalnego leczenia niezbędne jest leczenie operacyjne. Łączny wskaźnik kolektomii po dziesięciu latach wynosił 9,8%.

W Polsce chorzy z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.55. (Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)) infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem. Wniosek refundacyjny dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w ramach powyższego programu lekowego

### Dowody naukowe

W przypadku odpowiedzi klinicznej na leczenie indukcyjne u chorych (na podstawie metaanalizy sieciowej Welty 2020) bez odnotowanego niepowodzenia leczenia biologicznego, prawdopodobieństwo, że leczenie ustekinumabem wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie wedolizumabem i tofacytynibem wynosiły odpowiednio 63% i 84%, nie odnotowano wyższej skuteczności w porównaniu z infliksymabem. Wyniki dla rocznego okresu obserwacji, czyli w trakcie leczenia podtrzymującego, wskazują na przewagę ustekinumabu nad wszystkimi komparatorami w zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, z prawdopodobieństwem wyższym niż 90% dla wszystkich porównań. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego, skuteczność leczenia ustekinumabem zarówno w trakcie leczenia indukcyjnego jak i w rocznym okresie obserwacji jest wyższa niż wedolizumabem i tofacytynibem, prawdopodobieństwo, że terapia ustekinumabem jest skuteczniejsza niż terapia wedolizumabem i tofacytynibem wyniosło w indukcji 56% w porównaniu z tofacytynibem i 78% w porównaniu z wedolizumabem oraz ponad 80% w dłuższym okresie obserwacji.

Ocenę długoterminowego efektu leczenia ustekinumabem przeprowadzono na podstawie abstraktów konferencyjnych dostępnych dla badania UNIFI-LTE (Sands 2019, Peyrin-Biroulet 2020). Długoterminowa analiza skuteczności wykazała częstość występowania remisji objawów podmiotowych wynosiła ok. 65% w przypadku określenia zwiększenia dawki jako niepowodzenia dotychczasowego leczenia oraz w przypadku oceny, że zwiększenie dawki nie jest równoznaczne z niepowodzeniem terapii ten odsetek wynosił ok. 79%. W 92. tygodniu w zależności od przyjętych założeń autorów publikacji częstość występowania remisji objawów podmiotowych bez konieczności stosowania kortykosteroidów wśród chorych stosujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego wynosiła 50-57,4% chorych. Około 77% chorych, którzy byli w stanie remisji objawów podmiotowych i klinicznej w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego, doświadczyło remisji objawów również w 92. tygodniu, co świadczy o utrzymującym się efekcie terapeutycznym leczenia ustekinumabem w długim okresie obserwacji. Remisja kliniczna w częściowej skali Mayo bez konieczności stosowania kortykosteroidów w ocenie niezależnej od zwiększenia dawki UST po 56. tygodniu wystąpiła u 61% wszystkich chorych oraz u ok. 53% chorych przyjmujących kortykosteroidy na początku okresu leczenia podtrzymującego. W 92. tygodniu badania UNIFI-LTE (przy założeniu, że zwiększenie dawki UST oznacza niepowodzenie leczenia) u ok. 91% chorych nie stwierdzono konieczności stosowania kortykosteroidów. Średnia zmiana dawki

kortykosteroidów w 92 tygodniu wyniosła ok. -11 mg/dobę ekwiwalentu dawki prednizonu.

#### Problem ekonomiczny

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

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

#### Główne argumenty decyzji

2. Dowody naukowe wskazują na skuteczność ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu.

3. *Wnioskowana terapia jest skuteczniejsza, ale droższa od komparatorów, jednak*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.39.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Data ukończenia: 3 grudnia 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawicieli pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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