



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: USTEKINUMABUM

**INDICAȚIE:** *în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii*

Data depunerii dosarului

06.03.2024

Numărul dosarului

7548

**PUNCTAJ: 100**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: USTEKINUMABUM

1.2. DC: STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă; STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3 Cod ATC: L04AC05

1.4 Data eliberării APP: 16 ianuarie 2009

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>	<b>soluție injectabilă în seringă preumplută</b>	<b>soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut</b>
<b>Concentrație</b>	<b>130 mg/26 ml (5 mg/ml)</b>	<b>90 mg/ml</b>	<b>90 mg/ml</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>intravenoasă</b>	<b>subcutanată</b>	<b>subcutanată</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. de sticla cu capacitatea de 30 ml x 26 ml sol.</b>	<b>Cutie cu 1 seringă de sticla cu capacitate de 1 ml x 1 ml sol.</b>	<b>Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut x 1 ml sol.</b>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 408/30.04.2024:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flac. de sticla cu capacitatea de 30 ml x 26 ml sol.</b>	<b>Cutie cu 1 seringă de sticla cu capacitate de 1 ml x 1 ml sol.</b>	<b>Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut x 1 ml sol.</b>
<b>Concentrație</b>	<b>130 mg/26 ml (5 mg/ml)</b>	<b>90 mg/ml</b>	<b>90mg/ml</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>860,01</b>	<b>11.192,27</b>	<b>11.192,27</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>860,01</b>	<b>11.192,27</b>	<b>11.192,27</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii.

### Doze și mod de administrare

STELARA concentrat pentru soluție perfuzabilă este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea și supravegherea medicilor cu experiență în diagnosticarea și tratamentul bolii Crohn sau al colitei ulcerative. STELARA concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizat doar pentru administrarea intravenoasă a dozei de inducție.

#### *Doze*

#### *Boală Crohn și colită ulcerativă*

Tratamentul cu STELARA se va iniția cu o singură doză intravenoasă în funcție de greutatea corporală. Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de STELARA 130 mg după cum este indicat în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Doza intravenoasă inițială de STELARA**

<b>Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării</b>	<b>Doza recomandată<sup>a</sup></b>	<b>Numărul de flacoane de STELARA 130 mg</b>
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

a - Aproximativ 6 mg/kg

Prima administrare subcutanată de 90 mg STELARA trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment. Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la interval de 12 săptămâni pot beneficia de o creștere a frecvenței administrării la interval de 8 săptămâni.

Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficii terapeutice după 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție IV sau după 16 săptămâni de la trecerea la doza de întreținere administrată la interval de 8 săptămâni.

Terapia cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuată în timpul tratamentului cu STELARA. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu STELARA, doza de corticosteroizi se poate reduce sau terapia se poate întrerupe, în conformitate cu standardul de îngrijire.

În boala Crohn sau colita ulcerativă, dacă tratamentul este întrerupt, reluarea tratamentului cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni este sigură și eficientă.

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### ***Vârstnici (≥ 65 ani)***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.*

##### ***Insuficiența renală și hepatică***

*STELARA nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.*

##### ***Copii și adolescenți***

*Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA în tratamentul bolii Crohn sau al colitei ulcerative la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date.*



### Mod de administrare

STELARA 130 mg trebuie administrată exclusiv pe cale intravenoasă. Administrarea trebuie să se facă în decurs de minimum o oră. Instrucțiuni complete pentru diluarea medicamentului înainte de administrare sunt oferite în prospect.

STELARA 90 mg seringă preumplută și 90 mg stilou injector (pen) preumplut sunt destinate exclusiv injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparținătorul acestuia pot injecta STELARA, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienților. Pacienții sau aparținătorii acestora trebuie instruiți să injecteze cantitatea prescrisă de STELARA, potrivit indicațiilor din prospect. Instrucțiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

### Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: imunosupresoare, inhibitori de interleukină.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 și IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafața celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafața celulei. Prin urmare, este puțin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 și/sau IL-23. IL-12 și IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele și celulele dendritice și ambele citokine participă la funcția imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) și participă la diferențierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 și IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 și IL-23, se presupune că ustekinumab își exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă prin întreruperea căilor citokinelor Th1 și Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn, tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

La pacienții cu colită ulcerativă, tratamentul cu ustekinumab a determinat o scădere a markerilor inflamatori, inclusiv CRP și calprotectina fecală în timpul fazei de inducție, care a fost menținută pe tot parcursul fazei de întreținere și a extinderii studiului până în săptămâna 200.

## Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Johnson & Johnson România SRL, a solicitat reevaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI USTEKINUMABUM și DC STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică: „STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

## Colită ulcerativă - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

### *Caracteristicile bolii*

Colita ulcerativă (CU) este o boală inflamatorie cronică a intestinului (BII) caracterizată prin inflamația colonului, care se extinde într-o măsură variabilă de la rect. Îngrijirea pacientului ce prezintă colită ulcerativă necesită contribuția adecvată a unei echipe multiprofesionale.

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie intestinală care apare atunci când mucoasa intestinului gros, adică a colonului, sau a rectului, sau a celor două simultan, se inflamează. Inflamația produce leziuni numite ulcerații la nivelul mucoasei colonului. Boala se declanșează de cele mai multe ori de la rect și se răspândește în intestinul gros, putând afecta, în final, întregul colon. Ulcerațiile formate pot provoca sângerare și apariția mucusului și a puroiului.

Simptomatologia colitei ulcerative variază în funcție de severitatea și extensia afecțiunii. Manifestarea clinică caracteristică este reprezentată de diareea sanguinolentă (care conține sânge), la care se pot asocia: proctalгии (dureri ale anusului), senzație de defecație incompletă, urgența defecației. Scaunele diareice au volum redus, dar sunt numeroase, cu apariție diurnă și nocturnă. În formele joase, care afectează doar rectul, diareea poate fi înlocuită de constipație. Durerile abdominale nu sunt caracteristice colitei ulcerative, iar atunci când apar au caracter de crampă și se localizează la nivelul cadranelui abdominal inferior stâng. În formele severe se asociază febră, frison, scădere în greutate, astenie fizică.

### *Epidemiologie*

Colita ulcerativă este mai frecventă decât boala Crohn. America de Nord și Europa de Nord au cele mai mari rate de incidență și prevalență ale colitei ulcerative, cu o incidență variind de la 9 la 20 de cazuri la 100.000 de persoane pe an și rate de prevalență de la 156 la 291 de cazuri la 100.000 de persoane.

Incidența a crescut în țările care au adoptat un stil de viață industrializat, ceea ce sugerează că factorii de mediu ar putea fi cruciali în declanșarea debutului bolii. În Europa, numărul cazurilor de colită ulcerativă este în creștere, cu o incidență de 505 la 100.000 de locuitori.

Colita ulcerativă poate apărea la persoane de orice vârstă, însă cel mai frecvent pacienții au vârste cuprinse între 15 și 30 de ani. Afectează în aceeași măsură atât bărbații cât și femeile și se manifestă de multe ori la mai mulți membri ai aceleiași familii. Studiile arată că 20% din persoanele care suferă de colită ulcerativă au o rudă care suferă de aceeași afecțiune sau de boală Crohn.

### *Management și tratament*

Tratamentul colitei ulcerative depinde de severitatea bolii. Fiecare caz de colită ulcerativă este diferit, astfel încât tratamentul este adaptat în funcție de fiecare pacient în parte. Scopul tratamentului este inducerea și menținerea bolii în remisie și îmbunătățirea calității vieții pacientului. Tratamentul poate include: aminosalicilați, pentru controlul infecției, corticosteroizi, imunomodulatoare. Alte medicamente sunt folosite pentru îndepărtarea durerilor, ameliorarea diareei sau infecțiilor.

Organizația Europeană pentru Crohn și Colită (ECCO) elaborează și actualizează periodic mai multe ghiduri menite să ofere îndrumări bazate pe dovezi privind aspectele critice ale îngrijirii BII tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care gestionează pacienții cu BII. Pentru a furniza recomandări de înaltă calitate, bazate pe dovezi, privind tratamentul medical al bolii Crohn, ECCO a decis să dezvolte aceste ghiduri adoptând abordarea GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). GRADE este un proces sistematic pentru elaborarea ghidurilor care abordează modul de formulare a întrebărilor legate de îngrijirea sănătății, rezumatul dovezilor, formularea recomandărilor și clasificarea acestora în funcție de puterea și calitatea dovezilor asociate.

Tratamentul este complex și presupune asocierea dintre măsurile generale terapeutice (terapia nutrițională, corecția anemiei și a dezechilibrelor hidroelectrolitice) și tratamentul medicamentos sau chirurgical, în funcție de caz. Tratamentul medicamentos al colitei ulcerative depinde de severitatea bolii și poate include următoarele:

- Aminosalicilații: sunt adesea prima linie de tratament, ajutând la controlul inflamației - sulfasalazină, mesalazină, olsalazină.
- Corticosteroizii: pot fi utilizați pentru a reduce inflamația în perioadele de exacerbare - prednison, budesonida.
- Imunomodulatori: sunt utilizați pentru a suprima răspunsul imun - azathioprina și mercaptopurina.
- Biologice: sunt utilizați pentru a reduce inflamația - inhibitorii de factor de necroză tumorală (TNF), precum infliximabul și adalimumabul.
- Terapia cu anticorpi monoclonali: care vizează integrina, poate fi utilizată pentru a reduce inflamația - vedolizumabul, ustekinumabul.

- Terapia cu janus kinaze: care inhibă janus kinazele, poate fi utilizată pentru a reduce inflamația – tofacitinibul.

În urma tratamentului, boala poate intra în remisie pentru perioade de timp care variază între câteva luni și câțiva ani. Totuși, în majoritatea cazurilor boala recidivează.

### Eficacitate și siguranță clinică

**Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate, dublu-orb, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, moderată până la severă (scor Mayo între 6 și 12; subscor endoscopic  $\geq 2$ ).** Programul de dezvoltare clinică a constat într-un studiu cu inducție intravenoasă (numit UNIFI-I) în care s-a administrat tratament cu o durată de până la 16 săptămâni, urmat de un studiu randomizat privind tratamentul de întreținere și retragerea randomizată a tratamentului, cu administrare subcutanată și durată de 44 de săptămâni (numit UNIFI-M), reprezentând cumulativ minimum 52 de săptămâni de tratament.

Rezultatele referitoare la eficacitate prezentate pentru studiile UNIFI-I și UNIFI-M s-au bazat pe analiza centralizată a endoscoپیilor. UNIFI-I a inclus 961 de pacienți. Criteriul final principal de evaluare pentru studiul de inducție a fost procentul de subiecți aflați în remisiune clinică în săptămâna 8. Pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg, o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare și aminosalicilați, iar 90% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. **Pacienții înrolați trebuiau să fi înregistrați eșec la terapia convențională (corticosteroizi sau imunomodulatoare) sau la minimum o terapie biologică (anti-TNF $\alpha$  sau vedolizumab).** Patruzeci și nouă la sută dintre pacienți avuseseră eșec la terapia convențională, dar nu și la o terapie biologică (dintre aceștia, 94% nu fuseseră tratați cu medicamente biologice), Cincizeci și unu la sută dintre pacienți avuseseră eșec sau prezentau intoleranță la un medicament biologic. Aproximativ 50% dintre pacienți avuseseră eșec la minimum 1 terapie anterioară anti-TNF $\alpha$  (dintre aceștia, 48% au fost non-responderi primari), iar 17% avuseseră eșec la minimum 1 terapie anterioară anti-TNF $\alpha$  și vedolizumab.

În studiul UNIFI-I, o proporție semnificativ mai mare de pacienți se aflau în remisiune clinică în grupul de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo în săptămâna 8. Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo nu au prezentat sângerare rectală sau au obținut o frecvență normală a scaunelor chiar începând din săptămâna 2, când a fost programată prima vizită de studiu, și ulterior la fiecare vizită. Încă din săptămâna 2, au fost observate diferențe semnificative între ustekinumab și placebo din perspectiva scorului Mayo parțial și a remisiunii simptomatice.

La anumite criterii finale de evaluare, eficacitatea a fost mai mare în grupul tratat cu doze în trepte (6 mg/kg) comparativ cu grupul tratat cu doză de 130 mg și, prin urmare, pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

**Tabelul 2: Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului UNIFI-I (săptămâna 8)**

	<b>Placebo N = 319</b>	<b>Doza recomandată de ustekinumab<sup>£</sup> N = 322</b>
Remisiune clinică*	5%	16% <sup>a</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	9% (15/158)	19% (29/156) <sup>c</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia biologică <sup>¥</sup>	1% (2/161)	13% (21/166) <sup>b</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) <sup>c</sup>
Răspuns clinic <sup>§</sup>	31%	62% <sup>a</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	35% (56/158)	67% (104/156) <sup>b</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia biologică <sup>¥</sup>	27% (44/161)	57% (95/166) <sup>b</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) <sup>c</sup>
Vindecarea mucoasei <sup>†</sup>	14%	27% <sup>a</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>c</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia biologică	7% (11/161)	21% (35/166) <sup>b</sup>
Remisiune simptomatică <sup>‡</sup>	23%	45% <sup>b</sup>
Combinatie de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei <sup>†</sup>	8%	21% <sup>b</sup>

£ - Doza de ustekinumab pentru perfuzie utilizând un regim de doze în funcție de greutatea corporală conform Tabelului 1.

\* - Remisiunea clinică este definită ca scor Mayo  $\leq$  2 puncte, fără nici un subscor individual  $>$  1.

§ - Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo cu  $\geq$  30% și  $\geq$  3 puncte față de momentul inițial, însoțită fie de o scădere a subscorului de sângerare rectală  $\geq$  1 față de momentul inițial, fie de un subscor 0 sau 1 pentru sângerare rectală.

¥ - Un antagonist al TNF $\alpha$  și/sau vedolizumab.

† - Vindecarea mucoasei este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru endoscopie.

‡ - Remisiunea simptomatică este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor și subscor 0 pentru sângerare rectală.

† - Combinația de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei este definită ca subscor 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor, subscor 0 pentru sângerare rectală și subscor 0 sau 1 pentru endoscopie.

a -  $p < 0,001$ .

b - Nominal semnificativ ( $p < 0,001$ ).

c - Nominal semnificativ ( $p < 0,05$ ).

Studiul UNIFI-M a evaluat 523 de pacienți care obținuseră răspuns clinic cu o singură administrare intravenoasă de ustekinumab în studiul UNIFI-I. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo timp de 44 săptămâni ca tratament de întreținere administrat subcutanat (pentru dozele de întreținere recomandate, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru STELARA Soluție injectabilă în seringă preumplută sau în stilou injector (pen) preumplut).

În săptămâna 44, procentele de pacienți care erau în remisiune clinică în ambele grupuri de tratament cu ustekinumab erau semnificativ mai mari comparativ cu grupul de tratament cu placebo.



**Tabelul 3: Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului UNIFI-M (săptămâna 44; 52 de săptămâni de la inițierea dozei de inducție)**

	Placebo* N = 175	Ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni N = 176	Ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni N = 172
Remisiune clinică**	24%	44% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	31% (27/87)	48% (41/85) <sup>d</sup>	49% (50/102) <sup>d</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia biologică <sup>‡</sup>	17% (15/88)	40% (36/91) <sup>a</sup>	23% (16/70) <sup>b</sup>
La pacienții care au eșuat atât la terapia cu un TNF cât și cu vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) <sup>e</sup>	23% (5/22) <sup>e</sup>
Menținerea răspunsului clinic până în săptămâna 44 <sup>§</sup>	45%	71% <sup>a</sup>	68% <sup>a</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	51% (44/87)	78% (66/85) <sup>c</sup>	77% (78/102) <sup>c</sup>
La pacienții care au eșuat la terapia biologică <sup>‡</sup>	39% (34/88)	65% (59/91) <sup>c</sup>	56% (39/70) <sup>d</sup>
La pacienții care au eșuat atât la terapia cu un TNF cât și cu vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) <sup>e</sup>	50% (11/22) <sup>e</sup>
Vindecarea mucoasei <sup>†</sup>	29%	51% <sup>a</sup>	44% <sup>b</sup>
Menținerea remisiunii clinice până în săptămâna 44 <sup>¶</sup>	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) <sup>c</sup>
Remisiune clinică în absența corticosteroizilor <sup>€</sup>	23%	42% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Remisiune durabilă <sup>  </sup>	35%	57% <sup>c</sup>	48% <sup>d</sup>
Remisiune simptomatică <sup>‡</sup>	45%	68% <sup>c</sup>	62% <sup>d</sup>
Combinatie de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei <sup>‡</sup>	28%	48% <sup>c</sup>	41% <sup>d</sup>

\* - În urma răspunsului la tratamentul cu ustekinumab IV.

\*\* - Remisiunea clinică este definită ca scor Mayo ≤ 2 puncte, fără nici un subscor individual > 1.

§ - Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo cu ≥ 30% și ≥ 3 puncte față de momentul inițial, însoțită fie de o scădere a subscorului de sângerare rectală ≥ 1 față de momentul inițial, fie de un subscor 0 sau 1 pentru sângerare rectală.

‡ - Un antagonist al TNFα și/sau vedolizumab.

† - Vindecarea mucoasei este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru endoscopie.

¶ - Menținerea remisiunii clinice până în săptămâna 44 a fost definită ca pacienții aflați în remisiune clinică până în săptămâna 44 în rândul pacienților aflați în remisiune clinică la momentul inițial al tratamentului de întreținere.

€ - Remisiunea clinică în absența corticosteroizilor este definită ca pacienți aflați în remisiune clinică și care nu sunt tratați cu corticosteroizi în săptămâna 44.

|| - Remisiunea durabilă este definită ca remisiune parțială pe baza scorului Mayo ≥ 80% la toate vizitele înainte de săptămâna 44 și remisiune parțială pe baza scorului Mayo la ultima vizită (săptămâna 44).

‡ - Remisiunea simptomatică este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor și subscor 0 pentru sângerea rectală.

‡ - Combinația de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei este definită ca subscor 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor, subscor 0 pentru sângerare rectală și subscor 0 sau 1 pentru endoscopie.

a - p < 0,001.

b - p < 0,05.

c - Nominal semnificativ (p < 0,001).

d - Nominal semnificativ (p < 0,05).

e - Ne semnificativ statistic.

Efectul benefic al ustekinumab asupra răspunsului clinic, vindecării mucoasei și remisiunii clinice a fost observat în tratamentul de inducție și cel de întreținere la pacienții care au avut eșec la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică, precum și la cei care au avut eșec la minimum o terapie anterioară anti-TNFα, inclusiv pacienți care au fost non-responderi primari la terapia anti-TNFα. De asemenea, a fost observat un efect benefic și în

tratamentul de inducție la pacienții care au eșuat la minimum o terapie anterioară anti-TNF $\alpha$  și vedolizumab, dar numărul pacienților din acest subgrup a fost totuși prea mic pentru a formula concluzii finale cu privire la efectul benefic în acest grup pe parcursul tratamentului de întreținere.

#### *Pacienții care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab în săptămâna 16*

Pacienților tratați cu ustekinumab care nu au avut răspuns până în săptămâna 8 a studiului UNIFI-I li s-a administrat ustekinumab 90 mg s.c. în săptămâna 8 (36% dintre pacienți). Dintre aceștia, 9% dintre pacienții randomizați inițial pentru a li se administra doza de inducție recomandată au obținut remisiunea clinică, iar 58% au obținut răspuns clinic în săptămâna 16.

Pacienții care nu au avut răspuns clinic la tratamentul de inducție cu ustekinumab în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I, dar aveau răspuns în săptămâna 16 (157 de pacienți) au intrat în partea nerandomizată a studiului UNIFI-M și au primit în continuare doza de întreținere o dată la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți, majoritatea (62%) au menținut răspunsul, iar 30% au obținut remisiune în săptămâna 44.

#### *Extinderea studiului*

În UNIFI, pacienții care au finalizat studiul în săptămâna 44 au fost eligibili să continue tratamentul într-o extensie a studiului. Dintre cei 400 de pacienți care au intrat în faza de extensie a studiului și au fost tratați cu ustekinumab la interval de 12 sau 8 săptămâni, remisiunea simptomatică a fost în general menținută până în săptămâna 200 pentru pacienții care nu au răspuns la terapia convențională (dar nu la o terapie biologică) și pentru cei care au eșuat în terapia biologică, inclusiv cei care nu au răspuns atât la anti-TNF cât și la vedolizumab. Dintre pacienții care au utilizat tratament cu ustekinumab timp de 4 ani și au fost evaluați cu ajutorul scorului Mayo complet la săptămâna 200 de menținere a tratamentului, la 74,2% (69/93), respectiv 68,3% (41/60) s-a menținut vindecarea mucoasei și remisii clinice.

Nu au fost identificate noi probleme de siguranță în această fază de extensie a studiului cu până la 4 ani de tratament la pacienții cu colită ulcerativă.

#### *Normalizarea endoscopică*

Normalizarea endoscopică a fost definită ca un subscor Mayo 0 pentru endoscopie și a fost observată încă din săptămâna 8 a studiului UNIFI-I. În săptămâna 44 a studiului UNIFI-M, normalizarea endoscopică a fost obținută la 24% și 29% dintre pacienții tratați cu ustekinumab la interval de 12 sau, respectiv, 8 săptămâni, comparativ cu 18% dintre pacienții din grupul de tratament cu placebo.

#### *Vindecarea histologică și histoendoscopică a mucoasei*

Vindecarea histologică (definită ca infiltrarea neutrofilelor în < 5% dintre cripte, absența distrugerii criptelor și absența eroziunilor, a ulcerărilor sau a țesutului granular) a fost evaluată în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I și în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M. În săptămâna 8, după administrarea unei singure doze de inducție intravenoasă, procente semnificativ mai mari de pacienți din grupul de tratament cu doza recomandată au obținut vindecarea

histologică (36%) comparativ cu pacienții din grupul în care s-a administrat placebo (22%). Menținerea acestui efect a fost observată în săptămâna 44, când numărul de pacienți care prezentau vindecare histologică era semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab la interval de 12 săptămâni (54%) și la interval de 8 săptămâni (59%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (33%).

În săptămâna 8 din studiul UNIFI-I și în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M, a fost evaluat un criteriu final de evaluare combinat constând în vindecarea histoendoscopică a mucoasei definită ca subiecți care au prezentat atât vindecarea mucoasei, cât și vindecarea histologică. Pacienții tratați cu ustekinumab în doza recomandată au prezentat ameliorări semnificative din perspectiva criteriului final de evaluare în săptămâna 8, constând în vindecarea histoendoscopică a mucoasei în grupul de tratament cu ustekinumab (18%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (9%). Menținerea acestui efect a fost observată în săptămâna 44, când numărul de pacienți care prezentau vindecare histoendoscopică a mucoasei era semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab la interval de 12 săptămâni (39%) și la interval de 8 săptămâni (46%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (24%).

#### *Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate*

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată cu ajutorul chestionarului de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și a chestionarelor SF-36 și EuroQoL-5D (EQ-5D).

În săptămâna 8 din cadrul studiului UNIFI-I, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri semnificativ superioare și clinic relevante ale scorului total din IBDQ, EQ-5D și EQ-5D VAS, precum și în ceea ce privește scorul rezumat al Componentei Mentale din SF-36 și scorul rezumat al Componentei Fizice din SF-36 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Aceste îmbunătățiri au fost menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul UNIFI-M până în săptămâna 44. Îmbunătățirea calității vieții corelată cu starea de sănătate, măsurată prin IBDQ și SF-36, a fost în general menținută în timpul extensiei studiului până în săptămâna 200.

Pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au prezentat mai multe îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește productivitatea muncii, conform evaluării prin reduceri mai ample ale afectării globale a activității profesionale și a activității, conform evaluării cu ajutorul chestionarului WPAI-GH comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### *Spitalizări și intervenții chirurgicale legate de colita ulcerativă (CU)*

Până în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I, procentele de subiecți cu spitalizări legate de colita ulcerativă au fost semnificativ mai mici pentru subiecții din grupul de tratament cu doza recomandată de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparativ cu subiecții din grupul în care s-a administrat placebo (4,4%, 14/319) și niciun subiect dintre cei tratați cu ustekinumab în doza de inducție recomandată nu a fost supus niciunei intervenții chirurgicale legate de colita ulcerativă comparativ cu 0,6% (2/319) dintre subiecții din grupul în care s-a administrat placebo.

Până în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M, în grupul de tratament asociat cu ustekinumab a fost observat un număr semnificativ mai mic de spitalizări legate de colita ulcerativă (2,0%, 7/348) comparativ cu subiecții din grupul de tratament cu placebo (5,7%, 10/175). Un număr mai mic de subiecți din grupul de tratament cu ustekinumab (0,6%, 2/348) au fost supuși intervențiilor chirurgicale legate de colita ulcerativă comparativ cu subiecții din grupul în care s-a administrat placebo (1,7%, 3/175) până în săptămâna 44.

### **Profilul de siguranță**

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru STELARA a fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

#### *Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse*

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2 și fază 3 efectuate la 6709 pacienți (4135 cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la STELARA în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 și respectiv 838 pacienți cu psoriazis).

Tabelul 4 prezintă lista reacțiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă la adulți, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 4 – Lista reacțiilor adverse**

<b>Aparate, Sisteme și Organe</b>	<b>Frecvență: Reacții adverse</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<b>Frecvente:</b> infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzită <b>Mai puțin frecvente:</b> celulită, infecții dentare, herpes zoster, infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<b>Mai puțin frecvente:</b> reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) <b>Rare:</b> reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
<b>Tulburări psihice</b>	<b>Mai puțin frecvente:</b> depresie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<b>Frecvente:</b> amețeli, cefalee <b>Mai puțin frecvente:</b> paralizie facială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și</b>	<b>Frecvente:</b> durere orofaringeală



<b>mediastinale</b>	<b>Mai puțin frecvente:</b> congestie nazală <b>Rare:</b> alveolită alergică, pneumonie eozinofilică <b>Foarte rare:</b> pneumonie organizată*
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<b>Frecvente:</b> diaree, greață, vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<b>Frecvente:</b> prurit <b>Mai puțin frecvente:</b> psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acnee <b>Rare:</b> dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizare <b>Foarte rare:</b> pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<b>Frecvente:</b> durere de spate, mialgie, artralgie <b>Foarte rare:</b> sindrom similar lupusului
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<b>Frecvente:</b> fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării <b>Mai puțin frecvente:</b> reacții la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, indurație, tumefacție și prurit), astenie

\* - Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Infecții*

În studiile placebo controlate efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-an de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab, și de 1,34 la pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecții grave la 930 pacient-ani de urmărire) și 0,03 la pacienții cărora li s-a administrat placebo (15 infecții grave la 434 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienți cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvența de apariție a infecțiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab și frecvența infecțiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (199 infecții grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecțiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienții cu tuberculoză latentă care au fost tratați concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

#### *Afecțiuni maligne*

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, incidența afecțiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienții tratați cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienții cărora li sa administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire).

urmărire). Incidența cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu Ustekinumab (4 pacienți la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienții care au utilizat placebo (2 pacienți la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienți cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecțiuni maligne, excluzând cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign, la 62 de pacienți la 11561 pacient-ani de urmărire (incidență de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab). Incidența afecțiunilor maligne raportată la pacienții tratați cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidența din populația generală (rata incidenței standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%; 0,71, 1,20], ajustată în funcție de vârstă, sex și rasă). Afecțiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, cancerul colorectal, melanomul malign și neoplasmul mamar. Incidența cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (56 de pacienți la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienții cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populației generale.

#### *Reacții de hipersensibilitate și asociate perfuzării*

În cadrul studiilor cu inducție intravenoasă pentru boală Crohn și colită ulcerativă, nu au fost raportate evenimente de anafilaxie sau alte reacții grave asociate perfuzării după administrarea primei doze intravenoase unice. În aceste studii, 2,2% din cei 785 pacienți la care s-a administrat placebo și 1,9% din cei 790 de pacienți tratați cu doza recomandată de ustekinumab au raportat evenimente adverse care au apărut în timpul sau în decurs de o oră după administrarea perfuziei. După punerea pe piață au fost raportate reacții asociate perfuzării, printre care reacții anafilactice la perfuzie.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **HAS (Haute Autorité de Santé)**

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 22 iulie 2020, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI USTEKINUMABUM și DCI STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, *în tratamentul colitei ulcerative active moderată până la severă la adulți, în a treia linie de tratament, în caz de eșec (răspuns insuficient, pierderea răspunsului, intoleranță sau contraindicație) la tratamentele*

convenționale (aminosalicilați, corticosteroizi și imunosupresoare) și la cel puțin un medicament biologic, inclusiv anti-TNF $\alpha$  și vedolizumab., este important.

Având în vedere:

- demonstrarea superiorității ustekinumabului față de placebo în tratamentul de inducție (o singură injecție intravenoasă de aproximativ 6 mg/kg) pentru remisia clinică la 8 săptămâni și în tratamentul de întreținere (90 mg subcutanat la fiecare 8 sau 12 săptămâni) pentru remisia clinică la 44 săptămâni în cazul adulților cu rectocolită hemoragică activă moderată până la severă, care nu au răspuns la tratamentul convențional sau la cel puțin un medicament biologic (anti-TNF $\alpha$  și/sau vedolizumab),
- demonstrarea superiorității ustekinumabului față de placebo în ceea ce privește cicatrizarea histologică și endoscopică în tratamentul de inducție, dar nu și în tratamentul de întreținere,
- absența unei comparații directe cu medicamentele disponibile în a treia linie de tratament (vedolizumab, tofacitinib sau un anti-TNF),

Comisia consideră că STELARA 90 mg și 130 mg (ustekinumab) *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical furnizat (ASMR V)* în tratamentul rectocolitei hemoragice active moderate până la severe la adulți, în caz de eșec (răspuns insuficient, pierderea răspunsului, intoleranță sau contraindicație) la tratamentele convenționale (aminosalicilați, corticosteroizi și imunosupresoare) și la cel puțin un medicament biologic, inclusiv anti-TNF $\alpha$  și vedolizumab.

#### *Locul în strategia terapeutică*

STELARA 90 mg administrat subcutanat și STELARA 130 mg administrat intravenos (ustekinumab) *sunt tratamente de linia a treia* în tratamentul colitei ulcerative active moderate până la severe la adulți, rezervate pacienților care au eșuat (răspuns insuficient, pierderea răspunsului, intoleranță sau contraindicație) la tratamentele convenționale (aminosalicilați, corticosteroizi și imunosupresoare) și la cel puțin un medicament biologic, inclusiv anti-TNF $\alpha$  și vedolizumab. Nu există studii care să compare ustekinumabul cu un comparator activ: anti-TNF $\alpha$ , vedolizumab sau tofacitinib.

După tratamentul de inducție cu o singură injecție intravenoasă prin perfuzie (produsul STELARA 130 mg: doza de aproximativ 6 mg/kg), pacienții care prezintă răspuns clinic după 8 săptămâni pot începe tratamentul de întreținere prin administrare subcutanată (produsele STELARA 90 mg: doza de 90 mg), conform unei scheme de tratament de o injecție la fiecare 12 săptămâni, cu posibilitatea ajustării la o injecție la fiecare 8 săptămâni în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Doza tratamentului de inducție este determinată în funcție de greutatea corporală (aproximativ 6 mg/kg).

Alegerea tratamentului de linia a 3-a, se va face ținând cont în special de metodele de administrare, de profilul de toleranță și de tratamentele anterioare primite, după consultarea cu pacientul și preferințele acestuia.

### **NICE (National Institute for Health and Care Excellence)**

Conform ghidului de evaluare, TA633, publicat la data de 17 iunie 2020, Ustekinumab este recomandat ca o opțiune pentru *tratamentul colitei ulcerative activă moderată până la severă la adulți atunci când terapia convențională sau un agent biologic nu poate fi tolerat sau boala a răspuns inadecvat sau a pierdut răspunsul la tratament*, doar dacă:

- un inhibitor al factorului de necroză tumorală-alfa a eșuat (adică boala a răspuns inadecvat sau a pierdut răspunsul la tratament) sau
- un inhibitor al factorului de necroză tumorală-alfa nu poate fi tolerat sau nu este potrivit, și
- compania furnizează ustekinumab la același preț sau la un preț mai mic decât cel agreat cu Unitatea Comercială pentru Medicamente.

Inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF)-alpha sunt cea mai frecvent utilizată opțiune de tratament biologic pentru colita ulcerativă activă moderată până la severă. Persoanelor care nu pot utiliza inhibitori TNF-alpha li se oferă de obicei vedolizumab, astfel acesta este comparatorul cel mai relevant pentru ustekinumab. Ambele medicamente au profiluri de siguranță similare și funcționează diferit față de inhibitorii TNF-alpha.

Datele din studiile clinice arată că ustekinumabul este mai eficient decât placebo în tratarea colitei ulcerative moderate până la severe. În perioada de inducție (primele 8 săptămâni de tratament), comparațiile indirecte sugerează că ustekinumabul poate fi mai eficient decât unul dintre inhibitorii TNF-alfa. Cu toate acestea, pentru tratamentul de întreținere, comparațiile indirecte sugerează că nu există nicio diferență între tratamente.

### **SMC (Scottish Medical Consortium)**

Avizul SMC 2250 din 6 martie 2020 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică: „*în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderată până la severă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul, sau au fost intoleranți la terapia convențională sau biologică, sau au contraindicații medicale pentru astfel de terapii*”, ustekinumabum (Stelara®) este **acceptat pentru utilizare** în cadrul NHS Scotland.

Într-un studiu de fază III la pacienți cu colită ulcerativă moderată până la severă care nu au răspuns la terapia anterioară, remisia clinică a fost obținută într-o proporție semnificativ mai mare în cazul pacienților care au primit ustekinumab în comparație cu cei care au primit placebo.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu ustekinumabum. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.



### ***IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)***

Conform OMS 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, Anexa 1, Tabelul nr .4, Nota 1: *“Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA”.*

Legislația din Germania referitoare la procesul de evaluare al beneficiilor medicamentelor (Act on the Reform of the Market for Medicinal Products – AMNOG) a intrat în vigoare la data de 1 ianuarie 2011, desemnând G-BA (Federal Joint Committee) și IQWIG (Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate în Germania) ca având responsabilitățile cheie privind conducerea evaluărilor beneficiilor pentru produsele farmaceutice nou autorizate, conform German Social Code, Book Five (SGB V), secțiunea 35a.

Astfel, DCI Ustekinumab (STELARA) nu a făcut subiectul evaluărilor G-BA/IQWIG și din acest motiv nu este disponibil un raport de evaluare, DCI fiind deja compensat pe piața din Germania începând cu anul 2009.

De asemenea, reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, Johnson & Johnson România SRL, a depus la dosar o mențiune conform căreia, Ustekinumab ( DCI STELARA) este compensat 100 % în Germania din anul 2009, inițial pentru tratamentul pacienților cu psoriazis în plăci moderat și sever iar apoi și pentru indicațiile aprobate ulterior: psoriazis în plăci la copii și adolescenți, artrita psoriazică, boala Crohn și colită ulcerativă.

### **3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, Johnson & Johnson România SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI USTEKINUMABUM și DCI STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, având indicația terapeutică: *„STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii”*, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 26 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.



### Studiul clinic –derulat pe teritoriul României

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare autorizația și raportul final, care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic al medicamentului cu DCI USTEKINUMABUM și cu DC STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică: „STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii”.

Studiul clinic cu numărul de identificare **Eudract 2014-005606-38 (CNT01275UCO3001)** este un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric pentru a evalua siguranța și eficacitatea terapiei de inducție și întreținere cu Ustekinumab la pacienți cu colită ulcerativă moderată până la severă, numele studiului fiind **“A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis”**.

Acest studiu, având autorizația de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu numărul 25413E/21.12.2015, a fost derulat și în România pe un număr de 24 de pacienți în 8 instituții medicale. Studiul a fost realizat în 244 de centre și a înrolat 961 de pacienți.

Studiul CNT01275UCO3001 a furnizat dovezi extrem de semnificative și consecvente că ustekinumabul, administrat în ambele doze, a fost eficient în inducerea remisiei clinice, a vindecării endoscopice, a răspunsului clinic și a vindecării mucoasei (o combinație de vindecare endoscopică și histologică), a reducerii încărcăturii inflamatorii și a îmbunătățirii calității vieții legate de sănătate pentru pacienții cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au eșuat anterior sau au fost intoleranți la terapia convențională și/sau biologică.

Administrarea terapiei de inducție intravenoasă a ustekinumabului la doze de până la aproximativ 6 mg/kg a fost, în general, bine tolerată timp de cel puțin 8 săptămâni pentru această populație de adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă.

Datele privind siguranța și eficacitatea din acest studiu susțin o balanță pozitivă beneficiu-risc pentru terapia de inducție intravenoasă cu ustekinumab, administrat în ambele doze pentru această populație de adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă.

Datele finale ale studiului au fost publicate la data de 3 decembrie 2018.

#### 4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile ECCO prezintă următoarele recomandări pentru tratamentul medicamentos al pacienților cu colită ulcerativă. Tratamentul este complex și presupune asocierea dintre măsurile generale terapeutice (terapia nutrițională, corecția anemiei și a dezechilibrelor hidroelectrolitice) și tratamentul medicamentos sau chirurgical, în funcție de caz. Tratamentul medicamentos al colitei ulcerative depinde de severitatea bolii și poate include următoarele:

- Aminosalicilații: sunt adesea prima linie de tratament, ajutând la controlul inflamației - sulfasalazină, mesalazină, olsalazină.
- Corticosteroidii: pot fi utilizați pentru a reduce inflamația în perioadele de exacerbare - prednison, budesonida.
- Imunomodulatori: sunt utilizați pentru a suprima răspunsul imun - azathioprina și mercaptopurina.
- Biologice: sunt utilizați pentru a reduce inflamația - inhibitorii de factor de necroză tumorală (TNF), precum infliximabul și adalimumabul.
- Terapia cu anticorpi monoclonali: care vizează integrina, poate fi utilizată pentru a reduce inflamația - vedolizumabul, ustekinumabul.
- Terapia cu janus kinaze: care inhibă janus kinazele, poate fi utilizată pentru a reduce inflamația – tofacitinibul.

În urma tratamentului, boala poate intra în remisie pentru perioade de timp care variază între câteva luni și câțiva ani. Totuși, în majoritatea cazurilor boala recidivează.

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

*“c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;***

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

*“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul***

**terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”;**

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul cu DC Entyvio (DCI Vedolizumabum).

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K):**

**BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**, menționează următoarele:

**“ Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).**

**I. Criterii de diagnostic**

.....

**II. Principii terapeutice în BII**

1. **Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.**

2. **Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.**

3. **În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomoduloarele, cu excepția metotrexatului)**

4. **Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomoduloarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)**

**III. Tratamentul standard**

.....

**IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză țintite)**

**Indicațiile tratamentului biologic (infliximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, upadacitinib):**

**1. Boala Crohn:**

a. **Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.**

b. **Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)**

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

## **2. Colita ulcerativă**

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infliximab.

## **NOTĂ**

- Vedolizumab se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ).

- Vedolizumab se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional

.....

### **A. Tratamentul de inducție:**

#### **• Vedolizumab**

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.

- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.

- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

### **B. Tratamentul de menținere a remisiunii:**

• **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).



- La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni.

- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm că medicamentul cu DCI **Entyvio** corespunde definiției comparatorului prezentată anterior și va fi utilizat pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

#### Conform RCP:

Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, moderat până la sever activă, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ).

Schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

Schema de administrare subcutanată recomandată pentru vedolizumab ca tratament de întreținere, după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, este de 108 mg administrat prin injecție subcutanată o dată la 2 săptămâni. Prima doză cu administrare subcutanată trebuie administrată la locul administrării următoarei doze programate prin perfuzie intravenoasă și la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 408/30.04.2024:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>ENTYVIO 108 mg - 1 stilou injector (pen) preumplut care conține 108 mg vedolizumab</b>	<b>ENTYVIO 300 mg - Cutie cu 1 flacon x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>
<b>Concentrație</b>	<b>108 mg</b>	<b>300 mg</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>1.765,45</b>	<b>6.848,26</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>1.765,45</b>	<b>6.848,26</b>

Calculul costurilor terapiei cu DC STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă; STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

**Conform RCP:**

STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii.

Tratamentul cu STELARA se va iniția cu o singură doză intravenoasă în funcție de greutatea corporală. Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de STELARA 130 mg după cum este indicat în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Doza intravenoasă inițială de STELARA**

Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării	Doza recomandată <sup>a</sup>	Numărul de flacoane de STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

a - Aproximativ 6 mg/kg

Prima administrare subcutanată de 90 mg STELARA trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 408/30.04.2024:

Mărimea ambalajului	STELARA 130 mg - Cutie cu 1 flac. de sticla cu capacitatea de 30 ml x 26 ml sol.	STELARA 90 mg - Cutie cu 1 seringă de sticla cu capacitate de 1 ml x 1 ml sol.	STELARA 90 mg - Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut x 1 ml sol.
Concentrație	130 mg/26 ml (5mg/ml)	90 mg/ml	90 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	860,01	11.192,27	11.192,27
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	860,01	11.192,27	11.192,27

**Tabelul 5: Calculul costurilor terapiei**

	USTEKINUMABUM		VEDOLIZUMABUM	
	STELARA 130 mg	STELARA 90 mg	ENTYVIO 300 mg	ENTYVIO 108 mg
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	860,01	11.192,27	6.848,26	1.765,45
Număr doze necesare/3 ani	3	12	2	23
Cost total terapie/3 ani	136.887,27		146.105,27	
Impact bugetar față de comparator	-6,31%			

Astfel, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Stelara generează economii de **6,31 %** față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar negativ**.

Observații:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

**5. PUNCTAJ**

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: <b>(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</b> (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45
<b>4. Costurile terapiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>

Notă :

5. Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.



## 6. CONCLUZII

- Colita ulcerativă este o boală inflamatorie intestinală care apare atunci când mucoasa intestinului gros, adică a colonului, sau a rectului, sau a celor două simultan, se inflamează. Inflamația produce leziuni numite ulcerații la nivelul mucoasei colonului. Boala se declanșează de cele mai multe ori de la rect și se răspândește în intestinul gros, putând afecta, în final, întregul colon. Ulcerațiile formate pot provoca sângerare și apariția mucusului și a puroiului.
- Colita ulcerativă este mai frecventă decât boala Crohn. America de Nord și Europa de Nord au cele mai mari rate de incidență și prevalență ale colitei ulcerative, cu o incidență variind de la 9 la 20 de cazuri la 100.000 de persoane pe an și rate de prevalență de la 156 la 291 de cazuri la 100.000 de persoane.
- Manifestarea clinică caracteristică este reprezentată de diareea sanguinolentă (care conține sânge), la care se pot asocia: proctalgiile (dureri ale anusului), senzație de defecație incompletă, urgența defecației. Scaunele diareice au volum redus, dar sunt numeroase, cu apariție diurnă și nocturnă.
- Tratamentul colitei ulcerative depinde de severitatea bolii. Fiecare caz de colită ulcerativă este diferit, astfel încât tratamentul este adaptat în funcție de fiecare pacient în parte. Scopul tratamentului este inducerea și menținerea bolii în remisie și îmbunătățirea calității vieții pacientului.
- Tratamentul poate include: aminosalicilați, pentru controlul infecției, corticosteroizi, imunomodulatoare. Alte medicamente sunt folosite pentru îndepărtarea durerilor, ameliorarea diareei sau infecțiilor.
- În urma tratamentului, boala poate intra în remisie pentru perioade de timp care variază între câteva luni și câțiva ani. Totuși, în majoritatea cazurilor boala recidivează.
- STELARA (USTEKINUMABUM) este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii.
- Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate, dublu-orb, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, moderată până la severă (scor Mayo între 6 și 12; subscor endoscopic  $\geq 2$ ).
- Datele din studiile clinice arată că ustekinumabul este mai eficient decât placebo în tratarea colitei ulcerative moderate până la severe. În perioada de inducție (primele 8 săptămâni de tratament), comparațiile indirecte sugerează că ustekinumabul poate fi mai eficient decât unul dintre inhibitorii TNF-alfa. Cu toate acestea, pentru tratamentul de întreținere, comparațiile indirecte sugerează că nu există nicio diferență între tratamente.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI USTEKINUMABUM și DC STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică: „*STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii*”, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1, G31a: *Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt.*

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI USTEKINUMABUM și DC STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, STELARA 90 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică: „*STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii*”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Stelara ([Stelara, INN-ustekinumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR Stelara ([Stelara, INN-ustekinumab \(europa.eu\)](#))
3. Aviz HAS ([1 \(has-sante.fr\)](#))
4. NICE GUIDANCE ([Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis \(nice.org.uk\)](#))
5. SMC ADVICE 2250 ([In Confidence \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. Ghiduri ECCO ([ijab178.pdf \(silverchair.com\)](#))
7. Ghiduri DGVS (<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0824-0861.pdf>)
8. <https://www.dqvs.de/leitlinien/unterer-gi-trakt/colitis-ulcerosa/>

Raport finalizat in data de: 06.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu