



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: USTEKINUMABUM

INDICAȚIE: în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical

Data depunerii dosarului

06.03.2024

Numărul dosarului

7549

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:

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

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

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. de sticla cu capacitatea de 30 ml x 26 ml sol.	Cutie cu 1 seringă de sticla cu capacitate de 1 ml x 1 ml sol.	Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut x 1 ml sol.
Concentrație	130 mg/26 ml (5 mg/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

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

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

Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării	Doza recomandată^a	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.

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 boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Boala Crohn - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Boala Crohn (BC) este o boală inflamatorie cronică a intestinului (BII) care poate duce la deteriorarea progresivă a intestinului și la dizabilitate. BC poate afecta persoanele de orice vârstă, de la copii la vârstnici, și poate provoca morbiditate semnificativă și un impact mare asupra calității vieții. Până la o treime dintre pacienți prezintă complicații (fistule sau abcese) la diagnosticare. Majoritatea pacienților vor dezvolta o complicație în timp, aproximativ 50% dintre ei necesitând intervenție chirurgicală în decurs de 10 ani de la diagnosticare.

Boala Crohn este un tip de boala inflamatorie intestinală. Se caracterizează prin inflamația tubului digestiv care determină dureri abdominale, diaree severă, oboseală marcată, scădere în greutate și malnutriție. Inflamația cauzată de boala Crohn poate implica diferite zone ale tubului digestiv și adesea cuprinde straturile profunde ale peretelui intestinal. Poate afecta orice segment de la esofag până la anus, însă localizarea predilectă este în ultima porțiune a intestinului subțire (ileita terminală) și la nivelul colonului. Deși nu există un tratament care să vindece boala Crohn, diverse medicamente pot reduce semnificativ semnele și simptomele bolii și pot induce remisia (absența manifestărilor) pe termen lung.

În funcție de localizarea inflamației la nivelul tubului digestiv, există 6 variante de boală Crohn:

- Boala Crohn gastroduodenală - este o formă rară care afectează în principal stomacul și duodenul, prima parte a intestinului subțire.
- Jejunoileita - acest tip apare în a doua porțiune a intestinului, denumită jejun. Este, de asemenea, mai puțin frecventă.
- Ileita – care implică inflamația în ultima parte a intestinului subțire sau ileon.
- Ileocolita - afectează ileonul și colonul și este cel mai frecvent tip de boală Crohn.

- Colita Crohn - afectează doar colonul (intestinul gros). Atât colita ulcerativă, cât și colita Crohn au impact numai asupra colonului, însă colita Crohn poate afecta straturile mai profunde ale peretelui intestinal.
- Boala perianală - se manifesta adesea prin fistule anorectale (comunicări anormale între canalul anal și alte regiuni), infecții profunde (abces anorectal), precum și fisuri și ulcere localizate la nivelul canalului anal.

Cel mai frecvent, boala Crohn are o evoluție cronică cu atenuări și recăderi, cu remisiuni de durată săptămânilor, lunilor sau anilor, intercalate de exacerbări severe.

Epidemiologie

Incidența în Europa este de aproximativ 10 la 100.000. În prezent, incidența și prevalența sunt în creștere la nivel mondial. Boala Crohn poate apărea la orice vârstă, deși apare mai frecvent la adulții tineri. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Este mai frecventă în prezența unui istoric familial la rudele de gradul întâi.

Cauzele nu sunt pe deplin înțelese. Se consideră că sunt complexe, fiind o combinație de factori genetici, de mediu și stil de viață, mulți dintre ei fiind necunoscuți.

O cauză a bolii Crohn poate fi o reacție autoimună - atunci când sistemul imunitar atacă propriile celule sănătoase din corp. Specialiștii consideră că bacteriile din tubul digestiv pot stimula în mod eronat sistemul imunitar. Răspunsul exagerat al sistemului imunitar cauzează inflamația la nivelul intestinului, determinând simptomele bolii Crohn.

Management și tratament

Mai multe medicamente sunt disponibile pentru tratamentul bolii Crohn. Agenții medicali includ mesalazina (5-ASA), steroizii cu acțiune locală (precum budesonida), steroizii sistemici, tiopurinele precum azatioprina (AZA) și mercaptopurina (MP), metotrexatul (MTX) și terapiile biologice (precum anti-factorul de necroză tumorală -TNF, anti-integrinele și anti-interleukinele - IL 12/23).

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.

Întrucât boala Crohn este o afecțiune cronică, terapia are ca scop inducerea remisiunii în cel mai scurt timp posibil și menținerea acesteia pe termen lung. Conștientizarea faptului că inflamația cronică și netratată (chiar și

dacă este asimptomatică) determină în cele din urmă rezultate nefavorabile, a condus recent la o schimbare de paradigmă în ceea ce privește tratamentul medical și monitorizarea bolii.

În tratamentul bolii Crohn (BC), managementul medical este de obicei împărțit în trei domenii principale, fiecare abordând aspecte și etape diferite ale bolii:

1. Terapia de inducție: această fază are ca scop inducerea remisiunii prin reducerea rapidă a inflamației și controlul simptomelor acute. Scopul este de a obține un răspuns clinic inițial și de a ameliora simptomele. Medicamentele utilizate frecvent în terapia de inducție includ corticosteroizi (de exemplu, prednison, budesonida), biologice (de exemplu, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) și imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină, metotrexat). Se recomandă utilizarea ustekinumabului sau vedolizumabului pentru inducerea remisiunii la pacienții cu boala Crohn moderată până la severă, cu răspuns inadecvat la terapia convențională și/sau la terapia anti-TNF.

2. Terapia de menținere: după obținerea remisiunii, accentul se mută pe menținerea acestei stări și prevenirea recidivelor. Terapia de menținere implică utilizarea pe termen lung a medicamentelor care mențin boala sub control și reduc frecvența și severitatea episoadelor de recidivă. Agenții comuni pentru terapia de menținere includ imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină, 6-mercaptopurină) și biologice (de exemplu, adalimumab, ustekinumab, vedolizumab).

3. Terapia pentru boala perianală fistulizantă: acest domeniu abordează complicații precum fistulele, care sunt conexiuni anormale ce pot apărea între intestin și alte organe sau piele, în special în zona perianală. Tratamentul bolii perianale fistulizante necesită adesea o combinație de abordări medicale și chirurgicale. Tratamentele medicale pot include antibiotice (precum metronidazol, ciprofloxacină), biologice (de exemplu, infliximab, adalimumab) și imunomodulatoare. Intervențiile chirurgicale pot fi, de asemenea, necesare pentru a gestiona și închide eficient fistulele.

Fiecare dintre aceste domenii este esențial în managementul pacienților cu boala Crohn, fiind adaptat nevoilor specifice și progresiei bolii fiecărui pacient în parte.

În unele circumstanțe, un medic specialist poate recomanda adăugarea unei terapii suplimentare care va funcționa în combinație cu terapia inițială pentru a-i crește eficacitatea. De exemplu, terapia combinată ar putea include adăugarea unui biologic la un imunomodulator. Ca și în cazul oricărei terapii, există riscuri și beneficii ale terapiei combinate. Combinarea terapiilor poate crește eficacitatea tratamentului bolii inflamatorii intestinale (BII), dar poate exista și un risc crescut de efecte secundare suplimentare și toxicitate. Medicul specialist va identifica opțiunea de tratament care este cea mai eficientă pentru nevoile individuale ale pacientului de îngrijire a sănătății.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă

(Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durata de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu randomizat de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durata de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, 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.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNF α . Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNF α , iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNF α . În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNF α .

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNF α (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNF α (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doza de 130 mg și de aceea, pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

Tabelul 2: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Doza recomandată de ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Doza recomandată de ustekinumab N = 209
Remisiune clinică, săptămâna 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Răspuns de 70 puncte, săptămâna 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică.

Răspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte.

* - Pacienți cu eșec la terapii anti-TNF α .

** - Pacienți cu eșec la terapii convenționale.

a - p < 0,001.

b - p < 0,01.

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de inducție a tratamentului cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg de la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată, vezi RCP-ul STELARA soluție injectabilă în seringă preumplută sau în stilou injector (pen) preumplut).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44.

Tabelul 3: Menținerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)

	Placebo* N = 131 [†]	Ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni N = 128 [†]	Ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni N = 129 [†]
Remisiune clinică	36%	53% ^a	49% ^b
Răspuns clinic	44%	59% ^b	58% ^b
Remisiune clinică în absența corticosteroizilor	30%	47% ^a	43% ^c
Remisiune clinică la pacienții:			
în remisiune la începutul terapiei de întreținere	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
proveniți din studiul CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
netratați anterior cu anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
proveniți din studiul CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică.

* - Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.

† - Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere.

‡ - Pacienți care au eșuat la terapia convențională, dar nu și la terapia cu anti-TNF α .

§ - Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNF α .

a - p < 0,01.

b - p < 0,05.

c - nominal semnificativ (p < 0,05).

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au utilizat tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a utiliza ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI \geq 220 de puncte și o creștere de \geq 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la

momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au utilizat ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au utilizat prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienții care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre 567 pacienți care au intrat și au fost tratați cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică și răspunsul la tratament au fost, în general, menținute până în săptămâna 252 atât pentru pacienții la care terapiile cu TNF au eșuat, cât și pentru pacienții la care terapiile convenționale au eșuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranță în cazul pacienților cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

Endoscopie

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab ($n = 155$, modificarea medie = $-2,8$) comparativ cu grupul placebo ($n = 97$, modificarea medie = $-0,7$, $p = 0,012$).

Răspunsul fistulei

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de $\geq 50\%$ a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au utilizat placebo.



Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistic semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo.

Îmbunătățirea calității vieții corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menținută în timpul studiului de extensie până în săptămâna 252.

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

Aparate, Sisteme și Organe	Frecvență: Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzită Mai puțin frecvente: celulită, infecții dentare, herpes zoster, infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) Rare: reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeli, cefalee Mai puțin frecvente: paralizie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: durere orofaringeală Mai puțin frecvente: congestie nazală Rare: alveolită alergică, pneumonie eozinofilică Foarte rare: pneumonie organizată*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: diaree, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit Mai puțin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acnee Rare: dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizare Foarte rare: pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgie Foarte rare: sindrom similar lupusului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării Mai puțin frecvente: 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). 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 8 mai 2017, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului 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, *în tratamentul bolii Crohn activă moderată până la severă*, este:

- **important** în cazul pacienților care au eșuat la tratamentul convențional (corticoizi sau imunosupresoare) și la cel puțin un anti-TNF sau au contraindicații pentru aceste tratamente.
- **insuficient** pentru a justifica sprijinul solidarității naționale în comparație cu terapiile disponibile pentru pacienții care nu au mai primit tratament cu anti-TNF.

Având în vedere:

- calitatea metodologică a demonstrației eficacității STELARA și relevanța clinică a beneficiului demonstrat față de placebo într-un studiu realizat pentru pacienții care au eșuat în tratamentul cu cel puțin un anti-TNF,
- necesitatea terapeutică identificată la acești pacienți datorită opțiunilor limitate în stadiul actual al strategiei terapeutice,

Comisia de Transparență consideră că STELARA *aduce o îmbunătățire minoră a serviciului medical furnizat (ASMR IV)* în strategia terapeutică pentru pacienții cu boala Crohn activă moderată până la severă, care au eșuat la tratamentul cu corticoizi sau imunosupresoare și la cel puțin un anti-TNF, sau au contraindicații la aceste tratamente.

Locul în strategia terapeutică

Locul STELARA în managementul bolii Crohn este similar cu cel al vedolizumabului, mai exact în tratamentul de linia a treia, după eșecul unui tratament convențional care include un imunosupresor (precum azatioprina și 6-mercaptopurina) sau un corticoid și cel puțin un anti-TNF (adalimumab, infliximab).

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA456, publicat la data de 12 iulie 2017, Ustekinumabul este recomandat, în conformitate cu autorizația sa de comercializare, ca o opțiune pentru *tratamentul bolii Crohn active moderate până la severe, pentru adulții care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul, sau au fost intoleranți la terapia convențională sau la un inhibitor TNF-alfa, sau au contraindicații medicale pentru astfel de terapii.*

Alegerea tratamentului între ustekinumab sau o altă terapie biologică ar trebui făcută în mod individual, după o discuție între pacient și medicul specialist privind avantajele și dezavantajele tratamentelor disponibile. Dacă mai mult de un tratament este adecvat, ar trebui ales cel mai puțin costisitor (ținând cont de costurile de administrare, dozaj și preț pe doză).

Ustekinumab ar trebui administrat până la eșecul tratamentului (inclusiv necesitatea intervenției chirurgicale) sau până la 12 luni de la începutul tratamentului, în funcție de ce survine mai întâi. Ulterior, pacienții ar trebui să fie reevaluați, conform recomandărilor NICE pentru infliximab și adalimumab în tratamentul bolii Crohn, pentru a decide dacă tratamentul ar trebui continuat.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 1250/17 din 09 iunie 2017 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică: „*pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți fie la terapia convențională, fie la un antagonist al factorului de necroză tumorală alfa (TNF α) sau au contraindicații medicale la astfel de terapii*”, ustekinumabum (Stelara®) este acceptat pentru **utilizare** în cadrul NHS Scotland.

Ustekinumab a fost asociat cu o îmbunătățire a răspunsului clinic și a remisiunii față de placebo în timpul tratamentului de inducție și de menținere la pacienții cu boala Crohn moderat până la sever activă, care nu au răspuns sau nu au tolerat terapia convențională sau antagoniștii TNF α .

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 (DC 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 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, având indicația terapeutică: „*STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical*”, 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.

4. COSTURILE TERAPIEI

În tratamentul bolii Crohn (BC), managementul medical este de obicei împărțit în trei domenii principale, fiecare abordând aspecte și etape diferite ale bolii:

1. Terapia de inducție: această fază are ca scop inducerea remisiunii prin reducerea rapidă a inflamației și controlul simptomelor acute. Scopul este de a obține un răspuns clinic inițial și de a ameliora simptomele. Medicamentele utilizate frecvent în terapia de inducție includ corticosteroizi (de exemplu, prednison, budesonida), biologice (de exemplu, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) și imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină, metotrexat). Se recomandă utilizarea ustekinumabului sau vedolizumabului pentru inducerea remisiunii la pacienții cu boala Crohn moderată până la severă, cu răspuns inadecvat la terapia convențională și/sau la terapia anti-TNF.

2. Terapia de menținere: după obținerea remisiunii, accentul se mută pe menținerea acestei stări și prevenirea recidivelor. Terapia de menținere implică utilizarea pe termen lung a medicamentelor care mențin boala sub control și reduc frecvența și severitatea episoadelor de recidivă. Agenții comuni pentru terapia de menținere includ imunomodulatoare (de exemplu, azatioprină, 6-mercaptopurină) și biologice (de exemplu, adalimumab, ustekinumab, vedolizumab).

3. Terapia pentru boala perianală fistulizantă: acest domeniu abordează complicații precum fistulele, care sunt conexiuni anormale ce pot apărea între intestin și alte organe sau piele, în special în zona perianală. Tratamentul bolii perianale fistulizante necesită adesea o combinație de abordări medicale și chirurgicale. Tratamentele medicale pot include antibiotice (precum metronidazol, ciprofloxacina), biologice (de exemplu, infliximab, adalimumab) și imunomodulatoare. Intervențiile chirurgicale pot fi, de asemenea, necesare pentru a gestiona și închide eficient fistulele.

Fiecare dintre aceste domenii este esențial în managementul pacienților cu boala Crohn, fiind adaptat nevoilor specifice și progresiei bolii fiecărui pacient în parte.

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 aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași 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 imunomodulatele, cu excepția metotrexatului)*

4. *Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, 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 imunomodulate (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 α).**

- 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 TNF alfa, 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 subcutanată 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 boala Crohn, 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 α).

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:

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

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 boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

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 ^a	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 (5 mg/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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care permit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
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	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
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
TOTAL	100

NOTĂ:

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.

6. CONCLUZII

- Boala Crohn (BC) este o boală inflamatorie cronică a intestinului (BII) care poate duce la deteriorarea progresivă a intestinului și la dizabilitate. Boala Crohn poate afecta persoanele de orice vârstă, de la copii la vârstnici, și poate provoca morbiditate semnificativă și un impact mare asupra calității vieții.
- Incidența în Europa este de aproximativ 10 la 100.000. În prezent, incidența și prevalența sunt în creștere la nivel mondial. Boala Crohn poate apărea la orice vârstă, deși apare mai frecvent la adulții tineri. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Este mai frecventă în prezența unui istoric familial la rudele de gradul întâi.
- Inflamația cauzată de boala Crohn poate implica diferite zone ale tubului digestiv și adesea cuprinde straturile profunde ale peretelui intestinal. Poate afecta orice segment de la esofag până la anus, însă localizarea predilectă este în ultima porțiune a intestinului subțire (ileita terminala) și la nivelul colonului.
- Deși nu există un tratament care să vindece boala Crohn, diverse medicamente pot reduce semnificativ semnele și simptomele bolii și pot induce remisia (absența manifestărilor) pe termen lung. Întrucât boala Crohn este o afecțiune cronică, terapia are ca scop inducerea remisiunii în cel mai scurt timp posibil și menținerea acesteia pe termen lung.
- Mai multe medicamente sunt disponibile pentru tratamentul bolii Crohn. Agenții medicali includ mesalazina (5-ASA), steroizii cu acțiune locală (precum budesonida), steroizii sistemici, tiopurinele precum azatioprina (AZA) și mercaptopurina (MP), metotrexatul (MTX) și terapiile biologice (precum anti-factorul de necroză tumorală -TNF, anti-integrinele și anti-interleukinele - IL 12/23).
- 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 boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.
- Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durata de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu randomizat de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durata de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

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 boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”, întrunește punctajul de **inclusiune 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 boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNF α , sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Stelara ([Stelara, INN-ustekinumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR Stelara ([Stelara, INN-ustekinumab \(europa.eu\)](#))
3. Avis HAS ([STELARA PIC EI CROHN Avis1 CT15849&15850 \(has-sante.fr\)](#))
4. NICE GUIDANCE ([Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment \(nice.org.uk\)](#))
5. SMC ADVICE 1250/17 ([In Confidence \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. Ghiduri ECCO ([ijz180.pdf \(silverchair.com\)](#))
7. Ghiduri DGVS (https://www.dqvs.de/wp-content/uploads/2024/03/Leitlinien_LL-MC_final_18.03.24.pdf)
8. <https://www.dqvs.de/leitlinien/unterer-gi-trakt/morbus-crohn/>

Raport finalizat in data de: 06.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu