MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: USTEKINUMAB

INDICAȚIE: ***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***

Data depunerii dosarului	**30.07.2021**
Numărul dosarului	**13694**

PUNCTAJ: 100 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ustekinumab

1.2.1. DC: STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.2.2. DC: STELARA 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: L04AC05

1.4. Data primei autorizări: 3 septembrie 2019

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

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**concentrat pentru soluție perfuzabilă**
Concentraţie	**130 mg**
Calea de administrare	**intravenoasă**
Mărimea ambalajului	**cutie cu 1 flacon de sticlă cu capacitate de 30 ml x 26 ml soluţie**

Forma farmaceutică	**soluţie injectabilă în seringă preumplută**
Concentraţie	**90 mg**
Calea de administrare	**subcutanată**
Mărimea ambalajului	**cutie cu 1 seringă de sticlă cu capacitate de 1 ml x 1 ml soluţie**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.09.2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe amblaj Stelara 130 mg	**11425,74 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**11425,74 lei**

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe amblaj Stelara 90 mg	**11425,65 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**11425,65 lei**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Stelara

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată [1]	Durata medie a tratamentului
STELARA este indicată 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.	STELARA concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizat doar pentru administrarea intravenoasă a dozei de inducție. 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. Prima doză subcutanată trebuie să se administreze în săptămâna 8 după doza intravenoasă. 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.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

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] Approximativ 6 mg/kg

2. PRECIZĂRI DETM

Compania care a depus dosarul medicamentului Stelara la ANMDMR pentru a fi evaluat în vederea rambursării a solicitat aplicarea criteriilor din tabelul nr. 4 menționate în OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Solicitantul a specificat în documentele depuse că dorește evaluarea pentru categoriile de pacienți care necesită fie administrarea unei doze cu frecvență crescută la 8 săptămâni fie a unei doze cu o frecvență de administrare la 12 sîptămâni (conform RCP Stelara). În plus, **compania** a accentuat că **oferă gratuit doza de inducție cu Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**, ,,*înțelegând astfel că forma Stelara 130 mg nu va fi supusă procesului de evaluare și respectiv inclusă în Listă, la fel ca în cazul indicației Boala Crohn*,,.

Amintim că la data întocmirii acestui raport, medicamentul cu DCI Ustekinumab este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, fiind menționat atât la G31a Boala cronică inflamatorie intestinală şi sindrom de intestin scurt, la poziția 4, cu specificarea concentrației rambursate de 90 mg, cât și la G31f Psoriazis cronic sever (plăci).

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat la data de 09.08.2022, respectiv Protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

- *,,**Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi 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 intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).*
- ***Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activa, forma moderată pana la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical*
- ***Tofacitinib** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic,,.*

Așadar, la data redactării acestui raport, medicamentul cu DCI Ustekinumab este rambursat doar pentru tratamentul bolii Crohn.

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI USTEKINUMAB ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ŞI MAREA BRITANIE

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie

Conform declarației DAPP privind rambursarea tehnologiei Stelara pentru indicația ,,*STELARA este indicată 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*,, un număr de 17 state membre UE și Marea Britanie asigură compensarea acestei terapii. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Cipru, Croația,

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Republica Cehă, Slovacia, Slovenia, Suedia, Ungaria, Marea Britanie.

Conform informațiilor furnizate de către solicitant, nivelul de rambursare în statele membre UE amintite a fost de 100%.

3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:

(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă.

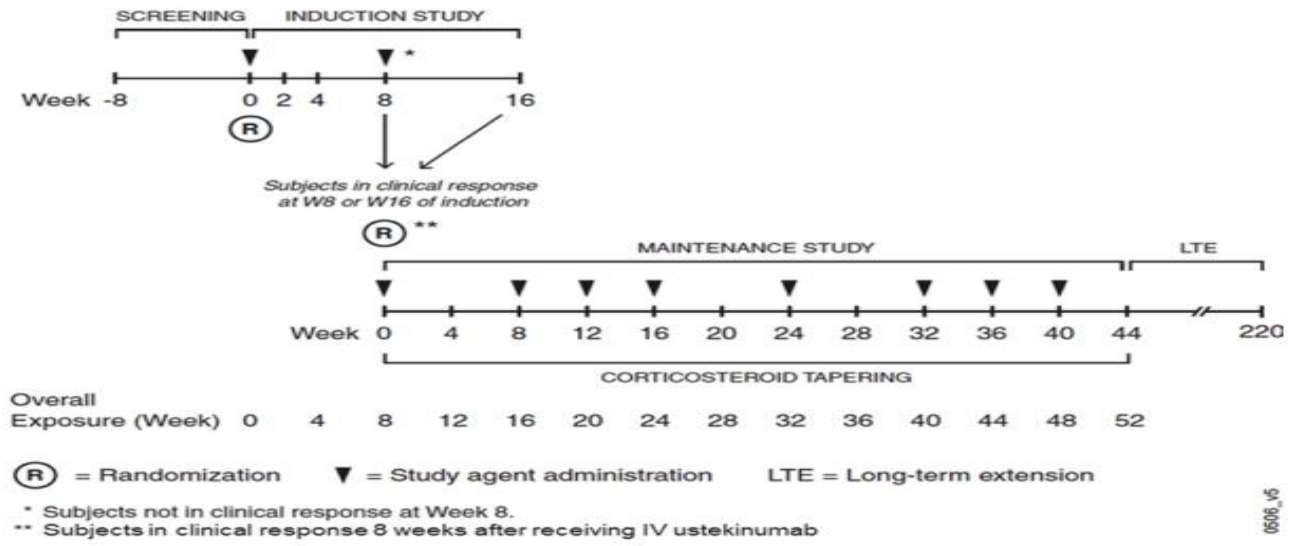
Solicitantul a depus în dosar autorizația pentru desfășurarea studiului clinic *,,A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis,,* emisă de către ANMDMR și rapoartele intermediare aferente administrării medicamentului Stelara ca terapie de inducție, respectiv ca terapie de menținere. Acest studiu are protocolul CNT01275UCO3001, iar numărul EudraCT: 2014-005606-38. Autorizația emisă de ANMDMR a inclus 8 centre de investigație clinică.

În acest context, precizăm că în raportul de evaluare a medicamentului Stelara emis de către Agenția Europeană a Medicamentului cu nr. EMA/450688/2019, Nr. de procedură: EMEA/H/C/000958/II/0071 (datat 25 iulie 2019) pentru indicația menționată la punctul 1.9 și publicat pe site-ul acestei autorități este amintită participarea României la studiul antemenționat.

Raportul final de studiu nu a fost furnizat de către solicitant, întrucât, conform informațiilor prezentate acesta este în curs de finalizare și va fi publicat în luna mai a anului 2023.

Design-ul studiului clinic este prezentat în figura următoare.

Study Design for CNTO1275UCO3001



Extras din raportul EMA/450688/2019

Acest studiu pivot a fost structurat în 2 studii clinice corespunzătoare fiecărei faze de tratament, respectiv fazei de inducție a tratamentului cu ustekinumab cu administrare intravenoasă (numit studiul UNIFI-I) și fazei de menținere a terapiei cu ustekinumab au administrare subcutanată (numit studiul UNIFI-M).

În cele ce urmează sunt prezentate aspecte din cele 2 studii clinice, detaliate în raportul francez aferent tehnologiei Ustekinumab publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale (HAS). Nu sunt prezentate informații din raportul furnizat de către solicitant, întrucât acesta este un document confidențial.

Studiul UNIFI-I

Obiectivul principal al studiului UNIFI-I a fost demonstrarea superiorității ustekinumabului ca terapie de inducție comparativ cu placebo, în ceea ce privește remisiunea clinică în săptămâna 8 la pacienții adulți diagnosticați cu forma activă de colită ulcerativă, moderată până la severă, după eșecul tratamentelor convenționale și a cel puțin unui medicament biologic.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de remisiunea clinică obținută în săptămâna 8 care a fost definită prin:

- scorul Mayo ≤ 2, fără subscor > 1
- niciun eșec al tratamentului înainte de săptămâna 8.

Obiectivele secundare evaluate în săptămâna 8 au fost:

▪ procentul de pacienți cu cicatrizare a mucoasei, definită printr-un subscor endoscopic Mayo de 0 sau 1,

▪ procentul răspunsurilor clinice, definite printr-o reducere relativă a scorului Mayo față de valoarea sa inițială, de cel puțin 30% și o reducere absolută de cel puțin 3 puncte, asociată fie cu o reducere a subscorului de sângerare rectală de cel puțin 1 punct fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1,

▪ calitatea vieții: modificarea scorului IBDQ12,

▪ cicatrizarea mucoasei evaluată histo-endoscopic, definită printr-un subscor endoscopic Mayo de 0 sau 1 asociat cu cicatrizare histologică definită prin prezența neutrofilelor în mai puțin de 5% din cripte, absența distrugerii criptelor și absența eroziunii, a ulcerației și a țesutului de granulație.

Pacienții cu eșec la tratament înainte de săptămâna 8 și pacienții cu o valoare lipsă pentru unul dintre subscorurile Mayo înainte de săptămâna 8 au fost considerați nonrespondenți.

Alte obiective exploratorii evaluate au fost: parametrii farmacocinetici, biomarkeri ai inflamației (proteina C reactivă (CRP), calprotectină fecală, lactoferină fecală), calitatea vieții (SF3613, EQ-5D14).

Principalele criterii de includere a pacienților în studiul UNIFI-I au fost:

▪ vârsta ≥ 18 ani

▪ colită ulcerativă activă, forma moderată până la severă, definită de un scor Mayo cuprins în intervalul de la 6 la 12 în săptămâna 0 și un subscor endoscopic ≥ 2 evaluat în evaluarea centralizată,

▪ pacienţi care au prezentat eşec în urma administrării unui medicament biologic (trataţi anterior cu unul sau mai multe medicamente anti-TNFα sau cu vedolizumab la dozele recomandate în RCP și care au prezentat un

răspuns insuficient sau pierderea răspunsului sau intoleranță). Conform protocolului de studiu, a fost planificată includerea în studiu a 40 până la 50% dintre pacienții cu eșec la un medicament biologic

sau

▪ pacienți netratați sau pacienți tratați anterior cu un medicament biologic (anti-TNFα sau vedolizumab) fără răspuns insuficient sau intoleranță. Însă pentru cel puțin unul dintre următoarele tratamente pacienții au avut un răspuns insuficient sau intoleranță: corticosteroizi oral sau parenteral, azatioprină, 6-mercaptopurina.

Principalele criterii de non-includere a pacienților în studiul UNIFI-I au fost:

▪ colită severă extinsă, definită prin:

o spitalizare pentru tratamentul colitei ulcerative,

o probabilitate crescută de a fi necesară practicarea unei colectomii în următoarele 12 săptămâni,

o prezența unei simptomatologii complexe la screening sau la vizitele inițiale definită de cel puțin 4 dintre următoarele:

- diaree cu ≥ 6 scaune pe zi, de tip melenă
- durere abdominală localizată severă sau sensibilitate abdominală
- febră persistentă (≥ 37,5°C),
- tahicardie (> 90 de bătăi pe minut),
- anemie (hemoglobina < 8,5 g/dl),

▪ colită ulcerativă limitată la rect sau care afectează mai puțin de 20 cm din colon,

▪ prezența stomei, fistulei, obstrucției intestinale, sau a polipilor colonici adenomatoși care nu au fost rezecați,

▪ colită nedeterminată, colită microscopică, colită ischemică, boala Crohn sau semne clinice care sugerează boala Crohn,

▪ coprocultura sau alt examen care a evidențiat un agent patogen enteric, inclusiv toxina Clostridium difficile cu 4 luni înainte de includere în studiu, cu excepția cazului în care rezultatul unei examinări ulterioare a fost negativ și nu au existat semne de infecție în curs de desfășurare cu acel agent patogen.

Pacienții au fost randomizați în regim dublu-orb și în raport 1 :1 :1 la unul dintre următoarele trei grupuri de tratament (săptămâna 0):

▪ placebo: o doză pe cale IV;

▪ ustekinumab 130 mg: o doză fixă de 130 mg ustekinumab iv;

▪ ustekinumab 6 mg/kg : o doză ustekinumab, administrat iv.

o pentru greutatea corporală a pacientului de ≤ 55 kg: 260 mg ustekinumab,

o pentru greutatea corporală a pacientului de > 55 kg și ≤ 85 kg: 390 mg ustekinumab,

o pentru greutatea corporală a pacientului de > 85 kg: 520 mg ustekinumab.

În săptămâna 8, răspunsul clinic a fost evaluat de către investigator și în funcție de rezultat pacienții puteau să primească sau nu o injecție cu ustekinumab, astfel:

▪ pacienții cu răspuns clinic în săptămâna 8 puteau fi eligibili pentru studiul de menținere,

▪ pacienții fără răspuns clinic în săptămâna 8 au fost tratați din nou după cum urmează:

o pacienții tratați cu placebo în săptămâna 0: au primit ustekinumab 6 mg/kg iv + placebo subcutanat pentru a menține caracterul orb al studiului,

o pacienţii trataţi cu ustekinumab în săptămâna 0 au primit: ustekinumab 90 mg subcutanat + placebo iv pentru a menține caracetrul orb al studiului.

Pentru pacienţii trataţi din nou în săptămâna 8, răspunsul clinic a fost reevaluat în săptămâna 16:

▪ pacienții cu un răspuns clinic în săptămâna 16 au putut fi incluși în studiul de menținere, pacienții fără răspuns clinic în săptămâna 16 nu au putut fi incluși în studiul de menținere însă au fost reevaluați la aproximativ 20 de săptămâni după ultima administrare a tratamentului de studiu în scopul monitorizării siguranței.

Un număr de 961 de pacienți au fost randomizați în faza de inducție și au constituit principala populație de analiză a eficacității, respectiv:

- 319 în grupul placebo,
- 320 în grupul ustekinumab 130 mg,
- 322 în grupul ustekinumab 6 mg/kg.

Numărul de pacienți care au întrerupt prematur studiul în timpul fazei de inducție a fost de 23 în grupul placebo (7,2%) și de 15 în grupul ustekinumab cu doza de 6 mg/kg (4,7%), iar motivul raportat a fost cel mai frecvent reprezentat de retragerea consimțământului.

Caracteristicile principale ale pacienților incluși în studiu sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 1: Caracteristicile pacienților incluți în UNIFI-I

	Placebo N = 319	Ustekinumab 130mg N = 320	Ustekinumab ~ 6 mg/kg N = 322
Vârsta (ani)			
Media	41,2 (13,50)	42,2 (13,94)	41,7 (13,67)
Mediana	40,0	42,0	41,0
Extreme	18-79	18-84	18-77
Durata bolii (ani)			
Media	8,0 (7,19)	8,1 (7,18)	8,2 (7,82)
Mediana	5,97	5,90	6,03
Extinderea bolii, n (%)			
Limitat la partea stângă a colonului	167 (52,8)	183 (57,5)	168 (52,5)
Colită extinsă	149 (47,2)	135 (42,5)	152 (47,5)
Scorul Mayo			
Media	8,9 (1,62)	8,9 (1,57)	8,9 (1,51)
Mediana	9,0	9,0	9,0
Severitea, n (%)			
Forma moderată: scorul Mayo de la 6 la 10	263 (82,4)	271 (84,7)	276 (86,0)
Forma severă: score Mayo > 10	54 (16,9)	48 (15,0))	45 (14,0)
Scorul IBDQ			
Media	127,4 (34,45)	126,0 (33,14)	127,0 (33,27)
Mediana	126,0	129,0	126,0
Manifestări extra-intestinale			
Da, n (%)	84 (26,3)	90 (28,1)	97 (30,1)
Eșecul la un medicament biologic			
Da, n (%)	161 (50,5)	164 (51,3)	166 (51,6)
Proteină-C reactivă (CRP, mg/l)			

Media	9,8 (16,65)	9,6 (17,07))	12,1 (19,34)
Mediana	4,7	4,5	4,8
CRP > 3 mg/l	185 (58,5)	185 (58,7)	199 (62,2)
Lactoferină din fecale (µg/g)			
Media	267,5 (293,41)	279,3 (281,88)	327,8 (308,60)
Mediana	152,0	190,1	226,9
Lactoferină > 7,21 µg/g	280 (95,2)	291 (96,4)	294 (96,1)
Calprotectină fecală mg/kg)			
Media	2412,3 (4296,60)	2676,1 (4061,17)	2936,5 (4573,74)
Mediana	1224,0	1382,0	1506,5
Calprotectină > 250 mg/kg	250 (86,5)	264 (89,2)	274 (91,3)

La includerea în studiu, aproximativ 90% dintre pacienți au primit un alt tratament ca parte a managementului colitei ulcerative. Cel mai frecvent, au fost administrate următoarele terapii: aminosalicilați (placebo: 64,9%, ustekinumab 6 mg/kg: 73,9%), corticosteroizi (placebo: 49,2%, ustekinumab 6 mg/kg: 52,2%) și imunosupresoare (placebo 27,9%, ustekinumab 6mg/kg: 27,6%).

Procentul de remisiune clinică în săptămâna 8 (definită printr-un scor Mayo total ≤ 2, fără subscor mai mare de 1 și fără eșec al tratamentului înainte de săptămâna 8) a fost semnificativ mai mare în grupul ustekinumab 6 mg/kg decât în grupul placebo: 15,5% versus 5,3%, rezultând o diferență ajustată de 10,2, 95% CI = [5,6; 14,8] (p<0,0001).

Tabel nr. 2: Rezultate obținute în studiul UNIFI-I

Eșec la tratamentele administrate anterior, N (%)	Placebo N = 319	Ustekinumab 130 mg N = 320	Ustekinumab ~6 mg/kg N = 322
Eșec la terapia cu corticosteroizi sau dependență	267 (83,7)	250 (78,1)	259 (80,4)
Eșec la 6-mercaptopurină / azathioprină	173 (54,2)	182 (56,9)	175 (54,3)
Terapie biologică			
Pacienți fără antecedente de eșec la terapia biologică administrată	158 (49,5)	156 (48,8)	156 (48,4)
Pacienți netratați cu un medicament biologic	151 (47,3)	145 (45,3)	147 (45,7)
Administare anterioară de terapii biologice dar fără eșec documentat la acestea	7 (2,2)	11 (3,4)	9 (2,8)
Pacienți cu antecedente de eșec la terapia administrată	161 (50,5)	164 (51,3)	166 (51,6)
Anti-TNFα	112 (35,1)	107 (33,4)	106 (32,9)
Cel puțin 1 anti-TNFα	159 (49,8)	162 (50,6)	164 (50,9)
Anti-TNFα și vedolizumab	47 (14,7)	55 (17,2)	58 (18,0)
Vedolizumab	49 (15,4)	57 (17,8)	) 60 (18,6)

Eșecul la tratament este reprezentat de raspuns insuficient, pierderea răspunsului sau intoleranță

Ustekinumab administrat în doză de 6 mg/kg a fost superior placebo (p < 0,001) în privința tuturor obiectivelor secundare analizate conform procedurii ierarhice prevăzute în protocol, respectiv în privința procentului de pacienți cu cicatrizare (la examinarea endoscopică) a mucoasei (27% față de 13,8% respectiv), procentului de

pacienți cu răspuns clinic (61,8% față de 31,3%), modificarea scorului IBDQ (31,0 puncte față de 10,0 puncte) și procentului de pacienți cu cicatrizare evaluată histo-endoscopic (18,4% față de 8,9%).

Tabel nr. 3: Rezultate obținute în studiul UNIFI-I

Criterii de evaluare analizate în saptamâna 8	Placebo N = 319	Ustekinumab 6 mg/kg N = 322
Criterii principale de evaluare		
% de pacienți în remisiune clinică		
n (%)	17 (5,3)	50 (15,5)
Diferența absolută ajustată versus placebo (IC95%)	-	10,2 [5,6 ; 14,8]
p	-	< 0,001
Criterii de evaluare secundare ierarhizate		
% dintre pacienții cicatrizare a mucoasei evaluată endoscopic		
n (%)	44 (13,8)	87 (27,0)
Diferența absolută ajustată versus placebo (IC95%)	-	**13,3 [7,3 ; 19,3]**
p	-	**< 0,001**
% de patienți cu un răspuns clinic		
n (%)	**100 (31,3)**	**199 (61,8)**
Diferența absolută ajustată versus placebo (IC95%)		**30,5 [23,2 ; 37,8]**
p		**< 0,001**
variația scorului IBDQ		
Mediana	10,0	31,0
p	-	**< 0,001**
% de patienți cu cicatrizare histo-endoscopică		
n (%)	28 (8,9)	58 (18,4)
Diferența absolută ajustată versus placebo (IC95%)	-	**9,7 [4,5 ; 14,9]**
p	-	**< 0,001**

Profilul de siguranță al ustekinumabului observat în studiul UNIFI-I

Analiza datelor privind siguranța terapiei cu ustekinumab obținute în săptămâna 8

Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment advers până în săptămâna 8 a fost de 50 % în grupul ustekinumab 6 mg/kg iv. și de 48% în grupul placebo.

Unul dintre evenimentele adverse raportate a fost reprezentat de reacția la perfuzia administrată. Acest eveniment advers a fost raportat la 3 pacienți din grupul ustekinumab 6 mg/kg (0,9%) și respectiv la 6 pacienți din grupul placebo (1,9%). Dintre cele 3 cazuri raportate de pacienții tratați cu ustekinumab un caz a fost reprezentat de migrenă severă, iar dintre cei 6 pacienți tratați cu placebo, a fost raportat 1 caz de reacție anafilactică care a determinat întreruperea tratamentului de studiu.

Evenimentele adverse au fost considerate ca fiind cauzate de medicația de studiu în cazul unui procent de pacienți de 14,1 % dintre cei tratați cu ustekinumab 6 mg/kg, respectiv de 11,0 % dintre cei alocați pe brațul placebo.

Evenimentele adverse au fost în principal reprezentate de tulburări gastro-intestinale (3,4 % dintre pacienții aflați în grupul cu ustekinumab 6 mg/kg versus 2,5 % dintre pacienții de pe brațul placebo).

Cele mai frecvente evenimentele adverse raportate la pacienții tratați cu ustekinumab 6 mg/kg au fost infecțiile virale de căi respiratorii superioare (1,3 %), fatigabilitatea (1,6 %), dureri abdominale (0,9 %) și flatulența (0,9 %). Un procent de 1,3 % dintre pacienții care au primit placebo au raportat cefalee.

Evenimente adverse grave au fost raportate la 3,1% dintre pacienții din grupul tratat cu ustekinumab 6 mg/kg și la 6,6% dintre pacienții alocați pe brațul placebo. Acestea au fost în principal determinate de rectocolita ulcero-hemoragică. În grupul placebo, 11 din 319 pacienți, reprezentând 3,4% dintre pacienți au prezentat un eveniment advers, iar în grupul tratat cu ustekinumab 6 mg/kg, 3 din 319 pacienți, reprezentând 0,9%, au prezentat un eveniment advers.

Celelalte evenimente adverse grave observate nu au fost considerate a fi legate de tratament și au fost reprezentate de: hiperventilația (2 pacienți din grupul ustekinumab iv 130 mg, reprezentând 0,6%) și tromboza venoasă profundă (2 pacienți din grupul ustekinumab 6 mg/kg, reprezentând 0,6%).

Analiza datelor privind siguranța terapiei cu ustekinumab obținute în săptămâna 16

Procentul de pacienți care au avut cel puțin un eveniment advers până în săptămâna 16 a fost de 50,6% în grupul ustekinumab 6 mg/kg și de 48,0% în grupul placebo.

Evenimentul advers reprezentat de apariția reacției la perfuzie a fost observat la 3 (0,9%) pacienți din grupul ustekinumab 6 mg/kg și la 6 (1,9%) pacienți din grupul placebo. Acestea au fost considerate a fi cauzate de administrarea tratamentului de studiu în cazul unui procent de 14,1% dintre pacienții din grupul ustekinumab 6 mg/kg, respectiv 11,0% dintre pacienții din grupul placebo. Frecvente au fost: infecții virale de căi aeriene superioare (1,3%), fatigabilitate (1,3%), flatulență (0,9%) și colită hemoragică (0,9%).

Procentul de pacienți care au avut cel puțin un eveniment advers sever a fost de 3,4% (11/320) în grupul tratat cu ustekinumab 6 mg/kg și de 6,9% (22/319) în grupul placebo, evenimentul advers fiind reprezentat în principal de colită hemoragică (placebo: 11/319) reprezentând 3,4%, versus ustekinumab 6 mg/kg: 4/320 reprezentând 1,3%).

Până la vizita de monitorizare prevăzută în protocol, au fost diagnosticate două tipuri de cancer (cancer de prostată și adenocarcinom rectal) care au fost declarate ca evenimente adverse grave raportate la pacienții tratați cu ustekinumab 130 mg și ulterior cu ustekinumab 90 mg s.c.. Aceste cazuri de cancer nu au fost considerate de către investigator ca fiind legate de tratamentul de studiu.

Studiul UNIFI-M

Obiectivul principal al studiului UNIFI-M a fost reprezentat de demonstrarea superiorității ustekinumabului ca terapie de întreținere comparativ cu placebo, în ceea ce privește remisiunea clinică în săptămâna 44 la pacienții care prezentau forma activă de colită ulcerativă, de intensitate moderată până la severă și care au răspuns la terapia de inducție cu ustekinumab administrat intravenos.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- ❖ pacienți cu răspuns clinic după tratamentul cu ustekinumab administrat iv în timpul studiului de inducție UNIFI-I, respectiv:

▪ tratați cu ustekinumab în săptămâna 0 a studiului de inducție și răspunsul clinic în săptămâna 8,

▪ tratați cu placebo în săptămâna 0, fără răspuns clinic în săptămâna 8, dar cu răspuns clinic în săptămâna 16 după tratamentul cu ustekinumab 6 mg/kg iv în săptămâna 8.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Răspunsul clinic a fost definit prin:

- scădere relativă a scorului Mayo, raportat la valoarea sa inițială, de cel puțin 30% și
- reducere absolută de cel puțin 3 puncte, asociată fie cu o reducere a subscorului de sângerare rectală de cel puțin 1 punct, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

Principalele criterii de non-includere în studiu au fost:

- absența răspunsului clinic la tratamentul de inducție în săptămâna 16.
- tratamentul/modificarea tratamentului neautorizată în timpul studiului de inducție.

Conform protocolului, pacienții care au îndeplinit criteriile de includere în studiu, au fost randomizați la unul dintre următoarele 3 brațe de tratament:

- placebo cu administrarea subcutanată;
- ustekinumab 90 mg cu administrarea subcutanată la fiecare 8 săptămâni;
- ustekinumab 90 mg cu administrarea subcutanată la fiecare 12 săptămâni.

Pacienții au fost înrolați în raport de 1:1:1 la unul din cele 3 brațe de tratament și au primit prima injecție în săptămâna 0 a studiului. Pentru a menține caracterul orb al studiului, s-au efectuat injecții cu ustekinumab sau placebo în săptămânile 8, 12, 16, 24, 32, 36 și 40.

Populația inclusă în analiza principală a fost alcătuită din acești pacienți.

Alți pacienți care au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție, însă nu au fost considerați eligibili pentru a fi randomizați la unul din cele 3 brațe de tratament sau eligibili pentru a fi incluși în populația din analiza principală, au continuat studiul astfel:

- pacienții din grupul placebo cu răspuns clinic în săptămâna 8 au fost tratați în continuare cu placebo,
- pacienții din grupurile cu ustekinumab care au prezentat răspuns clinic în săptămâna 16, obținut după o readministrare în prealabil în săptămâna 8 (pacienți care au răspuns tardiv la tratament), au fost tratați cu ustekinumab 90 mg subcutanat, la fiecare 8 săptămâni.

Pacienții fără răspuns clinic în săptămâna 8 sau 16 în studiul UNIFI-I, nu au fost considerați eligibili pentru a participa la studiul UNIFI-M.

Pe parcursul celor 44 de săptămâni de studiu, tratamentele concomitente pentru rectocolita hemoragică au fost menținute la o doză stabilă. Orice inițiere sau creștere a dozei acestor tratamente pe parcursul studiului, determinată de pierderea răspunsului clinic, a fost considerată ca terapie de salvare.

În protocolul de studiu a fost menționat că în cazul pacienților tratați cu corticosteroizi la înrolarea în studiu, să fie reduse treptat dozele de corticosteroizi până la întreruperea acestora, începând de la randomizare până în faza de întreținere. În timpul studiului, tratamentul cu corticosteroizi pe o durată ≤ 4 săptămâni a fost permis pentru un alt motiv decât pierderea răspunsului (de exemplu, astm).

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Faza de extindere cu monitorizare pe termen lung cu rezultate așteptate în 2020

După săptămâna 44, pacienții din grupurile cu ustekinumab au putut continua terapia cu ustekinumab în regim deschis de administrare pentru încă 3 ani. În acest context, amitim că raportul francez a fost publicat la data de 24 iulie 2020 și prin urmare nu a cuprins informații privind faza de extindere a studiului.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de remisiunea clinică obținută la 44 de săptămâni definită printr-un scor Mayo total ≤ 2, fără niciun subscor > 1. Endoscopia a fost reevaluată la nivel centralizat.

Criteriile secundare de evaluare ierarhizate, evaluate în săptămâna 44 au fost:

- menținerea răspunsului clinic
- cicatrizarea mucoasei vizualizată endoscopic
- remisiunea clinică fără a fi necesară administrarea de corticosteroizi
- menținerea remisiunii clinice în cazul pacienților care au obținut remisiune clinică la momentul randomizării în studiul UNIFI-M.

Indiferent de criteriile de evaluare, pacienții care au prezentat eșec la tratament au fost considerați ca neîndeplinind criteriul sau criteriile respective de evaluare stabilite în protocol.

Definiția eșecului la tratament prevăzută în protocolul de studiu a fost: efectuarea stomei sau a colectomiei sau modificarea tratamentului rectocolitei hemoragice (fie prin inițierea unui medicament considerat ,,interzis,, fie inițierea tratamentului cu corticosteroizi din cauza agravării bolii, fie creșterea dozei de corticosteroizi peste limitele prestabilite, fie inițierea tratamentului cu 5-ASA sau 6-mercaptopurină/azatioprină/metotrexat sau creșterea dozei acestora din cauza agravării bolii comparativ cu doza administrată la includerea în studiu).

Criteriile exploratorii au fost considerate următoarele: parametri farmacocinetici, biomarkeri ai inflamației (proteina creativă (CRP), calprotectină fecală, lactoferină fecală), calitatea vieții (IBDQ, SF36, EQ-5D).

Randomizarea tratamentului a fost stratificată în funcție de:

- obținerea remisiunii clinice,
- terapia cu corticosteroizi orali
- tratamentul administrat în studiului de inducție (placebo apoi ustekinumab 6 mg/kg i.v. sau ustekinumab 130 mg iv sau ustekinumab 6 mg/kg i.v.).

Randomizarea a fost centralizată prin utilizarea sistemului interactiv de răspuns (pe internet).

LA studiul UNIFI-M au participat 783 de pacienți, dintre care:

- 523 au fost randomizați (populația inclusă în analiza principală) pentru a fi tratați cu:
  - ustekinumab 90 mg administrat s.c. la fiecare 8 săptămâni: 176 pacienți au fost alocați pe acest braț de tratament
  - ustekinumab 90 mg administrat s.c. la fiecare 12 săptămâni: 172 pacienți au fost alocați pe acest braț de tratament
  - placebo : 175 pacienți au fost alocați pe acest braț de tratament

- 260 nu au fost randomizați, însă au fost tratați și monitorizați, astfel:

• pacienţii care au răspuns la placebo în timpul studiului de inducţie şi care au continuat acest tratament: 103 pacienți

• pacienţi cu răspuns tardiv care au continuat tratamentul cu ustekinumab 90 mg sc administrat la fiecare 8 săptămâni: 157 pacienţi.

În populația de pacienți care au primit tratament randomizat, procentul de pacienți care au oprit prematur studiul a fost de 14,0%, respectiv de 10,2% în grupurile cu ustekinumab 90 mg sc. administrat la fiecare 8 săptămâni, și la fiecare 12 săptămâni, respectiv de 24,6% în grupul placebo.

În grupul placebo, principalele motive pentru întreruperea tratamentului administrat în studiu au fost: agravarea bolii (9,1%) și lipsa eficacității (8,6%).

În grupurile tratate cu ustekinumab, principalele motive pentru întreruperea tratamentului au fost: lipsa eficacității (4,1% și 3,4%) și apariția unui eveniment advers, altul decât agravarea bolii (2,3% în fiecare grup).

În grupul cu răspuns întârziat (pacienți nerandomizați), principalele motive pentru încetarea administrării medicației de studiu au fost lipsa: eficacității (6,4%) și agravarea bolii (5,1%).

În grupul de răspuns la placebo în săptămâna 8 cu răspuns menținut la placebo (pacienți nerandomizați), principalele motive pentru întreruperea studiului au fost: lipsa de eficacitate (8,7%) și agravarea bolii (7,8%).

Principalele caracteristici ale pacienților

Caracteristicile pacienților incluși în studiul UNIFI-M au fost comparabile cu cele ale studiului UNIFI-I și comparabile între grupurile de tratament.

489 dintre 523 pacienți randomizați (93,5%), au prezentat eșec (răspuns insuficient, intoleranță, dependență) la tratamentele convenționale administrate (corticosteroizi, 6-marcaptopurină/azatioprină).

249 de pacienți (47,6%) au prezentat eșec la cel puțin un medicament biologic. 215 dintre acești pacienți (86,3%) reprezentând 41,1% din populația studiată au prezentat eșec la tratamentele biologice și convenționale.

274 dintre pacienți (52,4%) au prezentat eșec la tratamentele convenționale, însă nu au prezentat eșec la un tratament biologic.

Rezultatele privind criteriul principal de evaluare evaluat la populația aflată în intenție de tratament

La includerea în studiul UNIFI-M 25,7% dintre pacienții din grupul placebo, 21,6% și 23,3% dintre pacienții din grupurile de ustekinumab 90 mg cu administrare s.c. la 8 săptămâni, respectiv cu administrare s.c. la 12 săptămâni, au fost în remisiune clinică.

În săptămâna 44, procentul de pacienți în remisiune clinică a fost mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab 90 mg s.c. la 8 săptămâni (43,8%) și ustekinumab s.c. la 12 săptămâni (38,4%) comparativ cu rezultatul obținut în grupul placebo (24,0%), rezultând o diferență absolută ajustată de 19,7% (95% CI = [10,3; 29,0]; $p < 0,001$), respectiv de 14,5% (95% CI = [5,5; 23,6], $p = 0,002$).

În cele trei grupuri de tratament, au fost raportate în principal cazuri de întrerupere a medicației de studiu datorită:

- lipsei de eficacitate a medicației administrate;
- apariției unui eveniment advers care a determinat agravarea bolii;
- utilizarea tratamentului de salvare după un episod de acutizare
- schimbarea neautorizată a tratamentului pentru colită ulcerativă.

Efectuarea unei stome sau a colectomiei a vizat foarte puțini pacienți: 1 pacient din fiecare dintre grupurile de ustekinumab și 3 pacienți din grupul placebo.

Tabel nr. 4: Pacienți care au avut cel puțin un criteriu de eșec al tratamentului înainte de săptămâna 44 (studiu UNIFI-M – populație aflată în intenție de tratament)

N (%)	Pacienți randomizați		
	Placebo	Stelara 90 mg administrat subcutanat la 12 săptămâni	Stelara 90 mg administrat subcutanat la 8 săptămâni
Număr de pacienți	175	172	176
Pacienți care prezintă cel puțin 1 criteriu al eșecului la tratament	66 (37,7)	33 (19,2)	18 (10,2)
Efectuarea stomei sau a colectomiei	3 (1,7)	1 (0,6)	1 (0,6)
Întreruperea tratamentului de studiu din cauza lipsei de eficacitatea sau a unui eveniment advers legat de agravarea bolii	31 (17,7)	11 (6,4)	6 (3,4)
Aplicarea tratamentui de salvare pentru un episod de acutizare	26 (14,9)	16 (9,3)	7 (4,0)
Modificare neautorizată a tratamentului colitei ulcerative	27 (15,4)	12 (7,0)	10 (5,7)

Obiective secundare ierarhizate (populația aflată în intenție de tratament)

Ambele scheme de tratament cu ustekinumab au fost superioare placebo în privința tuturor obiectivelor secundare ale analizei ierarhice, cu excepția ultimului criteriu reprezentat de menținerea remisiunii clinice până în săptămâna 44 la pacienții din grupul de ustekinumab 90 mg administrat s.c. la fiecare 8 săptămâni.

Tabel 5 : Rezultatele obținute înh privința criteriilor secundare de evaluare ierarhizate (studiu UNIFI-M – populație aflată în intenție de tratament)

Criterii de evaluare secundare ierarhizate	Pacienți randomizați		
	Placebo N = 175	Stelara 90 mg sc administrat la 12 săptămâni N = 172	Stelara 90 mg sc administrat la 8 săptămâni N = 176
Menținerea răspunsului clinic până în săptămâna 44			
n (%)	78 (44,6)	117 (68,0)	125 (71,0)
Diferența ajustată (IC95%)		23,5 [13,7 ; 33,3]	26,4 [16,6 ; 36,1]
p		< 0,001	< 0,001
Cicatrizarea mucoasei în săptămâna 44 evdențiată endoscopic			
n (%)	50 (28,6)	75 (43,6)	90 (51,1)
Diferența ajustată (IC95%)		15,2 [5,8 ; 24,6]	22,5 [12,8 ; 32,2]
p		0,002	< 0,001

Remisiune clinică în săptămâna 44 fără utilizarea corticosteroizilor			
n (%)	**41 (23,4)**	**65 (37,8)**	**74 (42,0)**
Diferența ajustată (IC95%)		**14,5 [5,5 ; 23,6]**	**18,5 [9,3 ; 27,8]**
p		**0,002**	**< 0,001**
Menținerea remisiunii clinice până în săsptămâna 44			
Patients en rémission clinique à l'inclusion, n (%)	**45 (25,7)**	40 (23,3)	38 (21,6)
Maintien de la rémission clinique jusqu'à S44, n (%)	**17 (37,8)**	26 (65,0)	22 (57,9)
Diferența ajustată (IC95%)		**28,4 [8,0 ; 48,9]**	**20,3 [0 ; 40,6]**
p		0,011	0,069 (NS)

Analiza exploratorie de subgrup la pacienții cu antecedente de eșec la cel puțin un medicament biologic (fără stratificarea randomizată pentru acest criteriu)

La pacienții cu antecedente de eșec la cel puțin un medicament biologic, respectiv 102 pacienți în grupul tratat cu ustekinumab la 12 săptămâni, 91 de pacienți în grupul tratat cu ustekinumab la 8 săptămâni și 88 de pacienți în grupul placebo, procentul de remisiune clinică în săptămâna 44 a fost de: 49,0 %, 39,6% și respectiv 17,0%. Însă aceste rezultate au fost considerate de către experții francezi ca fiind doar informative.

O îmbunătățire a calității vieții evaluată prin scorul IBDQ, ca obiectiv secundar, a fost demonstrată doar în studiul de inducție (săptămâna 8). În studiul de întreținere, calitatea vieții (evaluată prin scorurile IBDQ, SF-36, EQ-5D) nu a fost evaluată printr-o metodologie robustă, astfel încât nu a putut fi estimat impactul medicației administrate asupra calității vieții.

Profilul de siguranță al terapiei cu ustekinumab observat în studiul UNIFI-M

Raportat la 523 de pacienți randomizați, procentul de pacienți din grupul placebo care au prezentat cel puțin un eveniment advers a fost de 78,9%, iar procentul de pacienti din grupul tratat cu ustekinumab 90 mg s.c. administrat la 12 săptămâni care au prezentat cel puțin un eveniment advers a fost de 69,2 %, respectiv de 77,3 % în grupul de pacienți tratați cu ustekinumab 90 mg cu administrare la 8 săptămâni.

28,6 % dintre pacientii din grupul placebo, 26,1 % dintre pacienții din grupul ustekinumab 90 mg s.c. administrat o dată la 8 săptămâni și 17 % dintre pacienții din grupul cu ustekinumab 90 mg s.c. administrat o dată la 12 săptămâni au prezentat evenimente adverse considerate ca fiind cauzate de tratamentul administrat în studiu. Cel mai frecvent raportat eveniment advers a fost rinofaringita (placebo: 1,1 %, ustekinumab 90 mg s.c. administrat o dată la 12 săptămâni: 1,7 %, ustekinumab 90 mg administrat o dată la 8 săptămâni: 4,0 %).

Un eveniment advers grav a fost observat într-un procent mai mic de 10% dintre pacienții din fiecare grup; cel mai frecvent eveniment advers grav raportat a fost rectocolita hemoragică (placebo: 4,6%, ustekinumab 90 mg s.c. administrat o dată la 12 săptămâni: 0,6%, ustekinumab 90 mg s.c. administrat o dată la 8 săptămâni: 1,1%).

Evenimentele adverse grave observate la cel puțin 2 pacienți din grupurile tratate cu ustekinumab au fost:
- colită cu citomegalovirus (2 pacienți din grupul ustekinumab 90 mg administrat o dată la 12 săptămâni),
- un avort spontan (2 paciente din grupul ustekinumab 90 mg sc administrat o dată la 8 săptămâni),

- anemie (2 pacienți din grupul ustekinumab 90 mg sc administrat o dată la 12 săptămâni),
- diverticulită (1 pacient în fiecare grup cu ustekinumab).

În timpul studiului UNIFI-M, 5 pacienți tratați cu ustekinumab și respectiv un pacient din brațul placebo au fost diagnosticați cu cancer.

În populația de pacienți tratați cu ustekinumab la fiecare 8 săptămâni sau la fiecare 12 săptămâni, a fost raportat un caz de cancer de colon (diagnosticat în saptamana 8), un caz de carcinom papilar cu celule renale, 2 carcinoame epidermoide cutanate diagnosticate la același pacient cu antecedente de tratament cu azatioprină de peste 2 ani și după ce a primit azatioprină în timpul studiului. Aceste cazuri nu au fost considerate de către investigator a fi legate de medicația de studiu.

În populația de pacienți non-randomizați, a fost raportat un caz de carcinom cutanat epidermoid localizat la nivelul locului de excizare a altui carcinom cutanat epidermoid diagnosticat anterior și tratat chirurgical în prealabil la un pacient cu antecedente de tratament de peste 2 ani cu 6-mercaptopurină, respectiv 2 cazuri de carcinoame bazocelulare diagnosticate la același pacient cu antecedente de tratament de peste 2 ani cu azatioprină. Pentru pacientul din grupul placebo, a fost raportat un caz de cancer testicular.

Rezultatele provenite din studiile UNIFI-I și UNIFI-M au stat la baza acordării avizului pozitiv de către Comisia pentru Transparență pentru rambursarea tehnologiei Stelara ca linia a III-a de tratament la pacienții cu recto-colită ulcero-hemoragică activă, forma moderată până la severă, care prezintă eșec la tratamentele convenționale (5 amino-salicilic, corticosteroizi și imunosupresoare) și la cel puțin un medicament biologic reprezentat de anti-TNF alfa și/sau vedolizumab.

4. COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a ales drept comparator pentru tehnologia cu DCI Ustekinumab medicamentul cu DCI Vedolizumabum.

Medicamentul cu DCI Vedolizumabum este inclus în H.G.nr. 720/2008 actualizat, fiind inclus în SECŢIUNEA C1 *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă*,, din SUBLISTA C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%*,, respectiv la punctul G31 *Imunosupresoare selective*, G31a *Boala cronică inflamatorie intestinală*.

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat la data de 09.08.2022,

„*Vedolizumab se poate administra la pacienţii adulţi 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 intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα)*,,.

Reiterăm că indicația tehnologiei supusă evaluării este: ,,*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*,,.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, **DETM a considerat că medicamentul cu DCI Vedolizumabum este comparator pentru medicamentul cu DCI Ustekinumab pentru categoria de pacienți *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 (TNFα),,.***

În OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat la data de **09.08.2022** este menționat modul de administrare al terapiei cu DCI Vedolizumabum:

‚A. Tratamentul de inducţie:

...

• Vedolizumab

- La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni.

...

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

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

- La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (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 pacienţii care prezintă o descreştere a răspunsului la tratamentul de întreţinere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creştere a frecvenţei de administrare, şi nici privind tranziţia pacienţilor de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă

- Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP,,.

Conform OMS 861/2014 actualizat,

- *’’Costul terapiei - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat,,*
- *’’Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.,,*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Prin urmare, prezentăm în cele ce urmează costul terapiei cu medicamentul evaluat versus costul terapiei cu medicamentul comparator.

❖ ***Comparator***

Costul terapiei cu DCI Vedolizumabum și DC Entyvio 300 mg
pentru o perioadă de 3 ani calendaristici, cu frecvența de administrare la fiecare 8 săptămâni

Medicamentul cu DC Entyvio este condiționat în cutie x 1 flacon x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 6777,48 lei, conform versiunii de CaNaMed aflată în vigoare.

Conform posologiei medicamentului cu DCI Vedolizumabum aferent DC **Entyvio 300 mg** aprobate în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat,

- în primul an de terapie sunt necesare 8 administrări
- în al doilea an de terapie sunt necesare 7 administrări
- în al treilea an de terapie sunt necesare 6 administrări.

Așadar, pentru un număr de 21 de administrări, **costul terapiei cu Entyvio 300 mg pentru o perioadă de 3 ani** este **142.327,08 lei** (21 X 6777,48).

Costul terapiei cu DCI Vedolizumabum și DC Entyvio 300 mg și DC Entyvio 108 mg
pentru o perioadă de 3 ani calendaristici

Medicamentul cu DC Entyvio este condiționat în 1 stilou injector (pen) preumplut care conţine 108 mg vedolizumab având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 2069,67 lei, conform versiunii de CaNaMed aflată în vigoare.

Conform posologiei medicamentului cu DCI Vedolizumabum aferente DC **Entyvio 300 mg** (dozele de inițiere și 2 doze de menținere) și DC **Entyvio 108 mg** aprobate în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat,

- în primul an de terapie sunt necesare 5 administrări **Entyvio 300 mg** și 11 administrări **Entyvio 108 mg**
- în al doilea an de terapie sunt necesare 26 administrări **Entyvio 108 mg**
- în al treilea an de terapie sunt necesare 26 administrări **Entyvio 108 mg.**

Așadar, **costul terapiei cu Entyvio 300 mg și Entyvio 108 mg pentru o perioadă de 3 ani** este **164,276.61 lei** (5 X 6777,48 + 63 x 2069,67).

Costul terapiei cu DCI Vedolizumabum și DC Entyvio 300 mg
pentru o perioadă de 3 ani calendaristici, cu frecvența de administrare la fiecare 4 săptămâni

Conform posologiei medicamentului cu DCI Vedolizumabum aferent DC Entyvio 300 mg aprobate în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat,

• în primul an de terapie (cu administrarea dozelor de inițiere, a unei doze de menținere la 8 săptămâni și ulterior a dozelor de menținere la fiecare 4 săptămâni), sunt necesare 13 administrări

• în al doilea an de terapie (cu administrarea dozelor de menținere la 4 saptamâni) sunt necesare 13 administrări

• în al treilea an de terapie (cu administrarea dozelor de menținere la 4 saptamâni) sunt necesare 13 administrări.

Așadar, pentru un număr de 39 de administrări, costul terapiei cu Entyvio 300 mg pentru o perioadă de 3 ani este **264.321,72 lei** (39 X 6777,48).

❖ ***Tehnologia supusă evaluării***

Costul terapiei cu DCI Ustekinumab și DC Stelara 130 mg, respectiv Stelara 90 mg pentru o perioadă de 3 ani calendaristici cu frecvența de administrare la fiecare 12 săptămâni

Conform posologiei medicamentului cu DCI Ustekinumab aferent DC Stelara 130 mg, respectiv Stelara 90 mg menționată în RCP Stelara,

• în primul an de terapie sunt necesare 1 doză de Stelara 130 mg și 4 doze de Stelara 90 mg administrări
• în al doilea an de terapie sunt necesare 5 administrări de Stelara 90 mg
• în al treilea an de terapiesunt necesare 4 administrări de Stelara 90 mg.

Așadar, pentru un număr de 13 administrări Stelara 90 mg și o administrare Stelara 130 mg,costul terapiei cu Stelara pentru o perioadă de 3 ani este **159,959.19 lei** (13 x 11425,65 + 11425,74).

Reiterăm că **solicitantul** s-a angajat să **ofere gratuit doza de inducție cu Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă** *,,înțelegând astfel că forma Stelara 130 mg nu va fi supusă procesului de evaluare și respectiv inclusă în Listă, la fel ca în cazul indicației Boala Crohn,,.*

Prin urmare, în acest context, **costul terapiei cu Stelara pentru o perioadă de 3 ani este 148,533.45 lei.**

Costul terapiei cu DCI Ustekinumab și DC Stelara 130 mg, respectiv Stelara 90 mg pentru o perioadă de 3 ani calendaristici cu frecvența de administrare la fiecare 8 săptămâni

Conform posologiei medicamentului cu DCI Ustekinumab aferent DC Stelara 130 mg, respectiv Stelara 90 mg menționată în RCP Stelara,

• în primul an de terapie sunt necesare 1 doză de Stelara 130 mg și 6 doze de Stelara 90 mg administrări
• în al doilea an de terapie sunt necesare 7 administrări de Stelara 90 mg
• în al treilea an de terapiesunt necesare 6 administrări de Stelara 90 mg.

Așadar, pentru un număr de 19 administrări Stelara 90 mg și o administrare Stelara 130 mg,costul terapiei cu Stelara pentru o perioadă de 3 ani este **228,513.09 lei** (19 x 11425,65 + 11425,74).

Reiterăm că **solicitantul** s-a angajat să **ofere gratuit doza de inducție cu Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă** *,,înțelegând astfel că forma Stelara 130 mg nu va fi supusă procesului de evaluare și respectiv inclusă în Listă, la fel ca în cazul indicației Boala Crohn,,.*

Prin urmare, în acest context, **costul terapiei cu Stelara pentru o perioadă de 3 ani este 217,087.35 lei.**

❖ ***Impactul bugetar estimat***

Impactul bugetar al tehnologiei supusă evaluării cu administrare la 12 săptamani versus comparator cu frecvența de administrare la 8 săptămâni

Comparând costurile celor 2 terapii, în contextul frecvențelor de administrare antemenționate, se constată că **impactul bugetar al terapiei cu Stelara este pozitiv** față de terapia cu Entyvio, noua tehnologiei generând mai mult de 3% costuri faţă de comparator (+4,36%).

Impactul bugetar al tehnologiei supusă evaluării cu administrare la 12 săptamani versus comparator cu schema de administrare s.c.

Comparând costurile celor 2 terapii, în contextul frecvențelor de administrare antemenționate, se constată că **impactul bugetar al terapiei cu Stelara este negativ faţă** de terapia cu Entyvio, noua tehnologiei generând mai mult de 5% economii faţă de comparator (-9,58%).

Impactul bugetar al tehnologiei supusă evaluării cu administrare la 8 săptamani versus comparator cu frecvenţa de administrare la 4 săptămâni

Comparând costurile celor 2 terapii, în contextul frecvențelor de administrare antemenționate, se constată că **impactul bugetar al terapiei cu Stelara este negativ** față de terapia cu Entyvio, noua tehnologiei generând mai mult de 5% economii faţă de comparator (-17,87%).

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	***25***
2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă	***45***
3. **Costurile terapiei**	
Impact bugetar negativ pentru Stelara (comparator Entyvio)	***30***
TOTAL PUNCTAJ	*100 de puncte*

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI USTEKINUMAB** având indicația ,,*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*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii,,

- **întrunește punctajul de includere 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* **pentru categoria de pacienți pentru care a fost validat comparatorul**.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Ustekinumab cu indicația: ,,*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,,* **pentru categoria de pacienți diagnosticați cu *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 (TNFα).***

Reiterăm că **solicitantul** s-a angajat să **ofere gratuit doza de inducție cu Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**.

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU