



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: USTEKINUMAB

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

Data depunerii dosarului

31.07.2020

Numărul dosarului

25800

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic
prin includerea unui segment populațional**



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ustekinumab
1.2. DC: STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3. Cod ATC: L04AC05
1.4. Data eliberării APP: 11 noiembrie 2016
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 [1]

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

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 09.02.2021 [1]

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	11.333,69 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	11.333,69 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută [2]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
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.	Ca parte a schemei de tratament, prima doză de STELARA se administrează intravenos. 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 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.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

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, dacă tratamentul este întrerupt, reluarea tratamentului cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni este sigură și eficientă.

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

Alte informații din RCP Stelara:

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.



***Precizări DETM:**

Medicamentul STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează intravenos și este condiționat în cutie cu 1 seringă de sticlă cu capacitate de 1 ml x 1 ml soluție, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 12.675,52 lei (conform OMS nr. 1165/2020 actualizat).

Amintim că în raportul de evaluare a DCI Ustekinumab ca terapie pentru boala Crohn, nr.dosar 25800 depus la ANMDMR în data de 06.06.2018, publicat pe site-ul ANMDMR la secțiunea Evaluare Tehnologii Medicale și accesibil la următorul link: https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/25800_Ustekinumab_Stelara.pdf este precizat următorul aspect: „Conform adresei nr. 25800C/21.06.2019, Johnson&Johnson România SRL, reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață Janssen-Cilag International NV Belgia, se angajează să ofere medicamentul Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă gratuit pentru terapia de inducție a pacienților diagnosticați cu boala Crohn, în conformitate cu prevederile OUG 77/2011 privind stabilirea unei contribuții pentru finanțarea unor cheltuieli în domeniul sănătății,,.

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 09.12.2020, medicamentul cu DCI Ustekinumab este inclus la G31 *Imunosupresoare selective*, respectiv G31a *Boala cronică inflamatorie intestinală* din cadrul Secțiunii C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este poziționat la nr. 4 cu adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.[3]

În O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat cu ultima completare din data de 12.02.2021, protocolul aferent DCI Boala Cronică Inflamatorie Intestinală este următorul [4]:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K): DCI BOALA CRONICĂ
INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

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

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

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 imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)

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

Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurghi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

....

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatorii: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbari bacteriene suprastricturale)

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC

Indicațiile tratamentului biologic (infliximab - original și biosimilar și adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab):

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 stenoizant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asocieră cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eșec la tratament standard, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

....

NB - Ustekinumab se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă, moderat-severă cu răspuns necorespunzător sau care au pierdut răspunsul sau care au dezvoltat intoleranță la tratamentul convențional sau la antagoniștii TNF-α.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn

- copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn

- Infliximab - original și biosimilar

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

- 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, Vedolizumab nu se administrează ca primă linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)

- Ustekinumab

Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament

Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

GREUTATEA PACIENTULUI	DOZA RECOMANDATĂ
≤ 55 KG	260 mg - 2 flacoane
> 55 KG PÂNĂ LA ≤ 85 KG	390 mg - 3 flacoane
> 85 KG	520 mg - 4 flacoane

Ustekinumab nu se administrează ca primă linie tratament biologic la pacienții cu b. Crohn, naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- Infliximab 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni

- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.

- Vedolizumab - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni.
- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP

• Ustekinumab - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.

Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu >50%

- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice.

Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

Recomandări:

a. Verificarea complianței la tratament

b. Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

c. Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

- Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă,,.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Aplicantul a solicitat evaluarea tehnică a DCI Ustekinumab, ca terapie pentru boala Crohn, în vederea includerii în regim rambursat a segmentului populațional reprezentat de pacienți adulți cu boală Crohn activă, moderată spre severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță la terapiile convenționale și care nu au primit anterior tratament cu antagoniști TNF α .

Amintim că medicamentul 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-12R β 1 exprimat pe suprafața celulelor imune.

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 și colită ulcerativă, 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.

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 constatat din două studii cu inducție intravenoasă cu durată de 8 săptămâni (UNITI1 și UNITI-2) urmate de un studiu de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durată de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus un număr de 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți.

Criteriul principal de evaluare 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 alfa. Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNF-alfa, iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNF alfa.

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-alfa.

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-alfa (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNF-alfa (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 (Tabelul 1).

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 cu doze în trepte comparativ cu grupul tratat cu doza de 130 mg, și prin urmare pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

Tabelul 1: 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-TNFα

** Pacienți cu eșec la terapii convenționale; ^ap < 0,001; ^bp < 0,01

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 de pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de tratament 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 la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată).

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 (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Menținerea răspunsului clinic și al 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‡ (UNITI-2)	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
• netratați anterior cu Anti- TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
• proveniți din studiul CRD3001§ (UNITI-1)	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-TNFα § Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNFα 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 primit tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a primi ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă la 16 săptămâni după ajustarea dozei de 41,4% dintre pacienți.

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.

Dintre 131 de 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 primit ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul, au reluat tratamentul cu ustekinumab în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre cei 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au primit 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 pacienții care au intrat în studiul de extensie, remisiunea clinică și răspunsul la tratament au fost, în general, menținute până în săptămâna 92 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 2 ani în acest studiu de extensie.

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 92.[2].

2.2. Dovada compensării în statele membre ale UE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Ustekinumab, ca terapie pentru boala Crohn este rambursat în 24 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria și Polonia.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Ustekinumab** indicat în **„tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată spre severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la terapiile convenționale, fie la antagoniști TNFα, fie aceste terapii le sunt contraindicate din punct de vedere medical,”** întrunește criteriile de adăugare 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.* [5]

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Ustekinumab cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 2, în condițiile în care reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață Janssen-Cilag International NV Belgia, se angajează să furnizeze gratuit medicamentul Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru terapia de inducție a pacienților diagnosticați cu boala Crohn, în conformitate cu prevederile OUG 77/2011 privind stabilirea unei contribuții pentru finanțarea unor cheltuieli în domeniul sănătății,,.

Bibliografie:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021
2. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
3. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 1.045/04.12.2020 Publicată în M.Of. Nr. 1.199/09.12.2020
4. ORDIN*) emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 140/127/2021 Publicat în M.Of. Nr. 146 bis/12.02.2021
5. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 40/16.01.2018 Publicat în M.Of. Nr. 73/25.01.2018.

Raport finalizat în data de:11.03.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu