



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS
SVEIKATOS TECHNOLOGIJŲ VERTINIMO SKYRIUS

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO USTEKINUMABAS (STELARA)
LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS LIGŲ, VAISTINIŲ
PREPARATŲ IR MEDICINOS PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

1. INDIKACIJA

Stelara yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar taikomą biologinę terapiją, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

Pareiškėjo siūloma skyrimo sąlyga: Pirmos eilės biologinė terapija. Stelara yra skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

2. DOZAVIMAS

STELARA gydymas pradedamas vienkartinė doze į veną, apskaičiuota pagal kūno svorį. Infuzinis tirpalas yra paruošiamas iš tokio STELARA 130 mg flakonų skaičiaus, kuris nurodytas 1 lentelėje.

Lentelė 1. Pradinė STELARA dozė į veną

Paciento kūno svoris dozavimo metu	Rekomenduojama dozė ^a	130 mg STELARA flakonų skaičius
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg - ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Apytiksliai 6 mg/kg

Pirmoji poodytinė 90 mg dozė turi būti vartojama 8-ąją savaitę po dozės į veną vartojimo. Po to rekomenduojamas dozavimas kas 12 savaičių.

Pacientams, kuriems po pirmosios po oda suleistos dozės nepasireiškia tinkamas atsakas 8-ąją savaitę, tuo laiku galima suleisti antrąją dozę. Pacientams, kuriems kas 12 savaičių leidžiant vaistinio preparato dozes, atsakas išnyksta, gali būti naudinga dozes suleisti dažniau (kas 8 savaites). Vėliau pacientams dozes galima leisti kas 8 savaites ar kas 12 savaičių, atsižvelgiant į klinikinį sprendimą.

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą pacientams, kuriems per 16 savaičių po indukcinės dozės į veną arba praėjus 16 savaičių po gydymo pakeitimo į palaikomąjį dozavimą kas 8 savaites nepasireiškė gydymo nauda.

Gydymo STELARA metu galima tęsti imunomoduliatorių ir / arba kortikosteroidų vartojimą. Pacientams, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą STELARA, galima sumažinti kortikosteroidų dozę arba nutraukti jų vartojimą, atsižvelgiant į saugumo standartus.

3. VAISTINIO PREPARATO PRIEINAMUMAS

Vaistinio preparato registravimo data 2009-01-09

4. INFORMACIJA APIE BŪKLĘ

Opinis kolitas (OK) - lėtinė uždegiminė storosios žarnos liga, kuriai būdingi atkryčiai ir remisijos (9). Ši liga įprastai prasideda jauname amžiuje ir tęsiasi visą gyvenimą, ženkliai pablogindama susirgusiųjų gyvenimo kokybę ir yra susijusi su dideliais socialiniais kaštais. Daugeliu atvejų OK pirmiausia pažeidžia tiesiąją žarną ir vėliau palaipsniui išplinta į proksimalines storosios žarnos dalis. Simptomai priklauso nuo pažeidimo apimtys ir sunkumo formos - diarėja, tenezmai, kraujavimas iš tiesiosios žarnos ir staigus noras tuštintis yra dominuojantys OK simptomai. Ligos paūmėjimui taip pat būdingas karščiavimas, tachikardija, dehidratacija, skausmingas pilvas, gali būti ekstraintestinių pažeidimų: kaulų ir sąnarių, odos ir gleivinių, akių, kepenų ir tulžies latakų, ir kt. Pagal ligos išplitimo apimtį OK klasifikuojamas į proktitą, kairiosios pusės kolitą ir išplitusį kolitą (pankolitą). Pagal klinikinius ir laboratorinius požymius liga skirtoma į ūmią fazę ir remisiją. Ūmioje OK fazėje ligos sunkumo laipsnį (lengvą, vidutinį ar sunkų) nulemia storosios žarnos pažeidimo apimtis ir klinikiniais, laboratoriniais, endoskopiniais bei histologiniais tyrimais nustatyti pakitimai (9–11).

OK gydymo tikslas - pasiekti stabilią klinikinę ligos remisiją, kuri nebūtų priklausoma nuo steroidų, bei endoskopinę ir histologinę remisiją, kurios dabar yra vertinamos atliekamuose klinikiniuose tyrimuose ir manoma kad turi reikšmės prognozuojant ligos atkryčius (11). Būtent ligos lokalizacija ir sunkumo laipsnis nulemia, koks gydymas yra skiriamas: lengvo - vidutinio laipsnio OK gydymas pradedamas 5-aminosalicilatais, t. y. mesalazino žvakutėmis ar tiesiosios žarnos suspensija ir/ar mesalazino tabletėmis. Jei gydymas mesalazinu neefektyvus - skiriama geriamųjų gliukokortikoidų. Jei išsivysto nuo gliukokortikoidų priklausomas kolitas gali būti skiriamas imunomoduliatorius azatioprinas ir palaipsniui gliukokortikoidai nutraukiami. Didelių kortikosteroidų dozių ilgalaikis skyrimas nėra rekomenduojamas ir turi netgi mažėjančią tikimybę pasiekti remisiją, nes daugelis atsaką į gydymą pasiekusių pacientų tampa priklausomi nuo kortikosteroidų. Todėl, išsivysčius nuo gliukokortikoidų priklausomam ir imunomoduliatoriams atspariam kolutui, priklausomai nuo ligoonio ir ligos charakteristikų, pradedamas gydymas biologine terapija (TNF α inhibitoriumi ar interleukinų inhibitoriumi, ar integrino antagonistu) (11).

Ūmiai išsivystęs sunkus bet kokio išplitimo opinis kolitas iš karto pradedamas gydyti stacionare intraveniniais gliukokortikoidais ir, jei jie neefektyvūs per pirmąsias 3-7 dienas, pradedamas gydymas TNF α inhibitoriumi. Jei skiriant TNF α inhibitorių liga paūmėja, gydytojas turi didinti dozę ar koreguoti vartojimo dažnį arba vaistą keisti kitu TNF α inhibitoriumi ar vedolizumabu (pagal OK Tvarkos aprašą (6) Lietuvoje). Jeigu konservatyvus gydymas šiam pacientui neefektyvus, rekomenduojamas chirurginis gydymas – atliekama proktokolektomija išvedant stomą (10,11). Apie 40 proc. pacientų OK eigoje taikomas chirurginis gydymas (14), ir apie 70,4 proc. atvejų suformuojamos stomos (15).

2016 m. publikuoto tyrimo ECCO-EpiCom duomenimis, suaugusiųjų sergamumas OK Lietuvoje yra 6,1 atvejo 100 000 gyventojų, t. y apie 170 – 200 naujų atvejų kasmet (38), o Higienos instituto duomenimis 2017, 2018 ir 2019 metais sergančiųjų šia liga skaičius buvo atitinkamai 2267, 2342 ir 2410 atvejų (39).

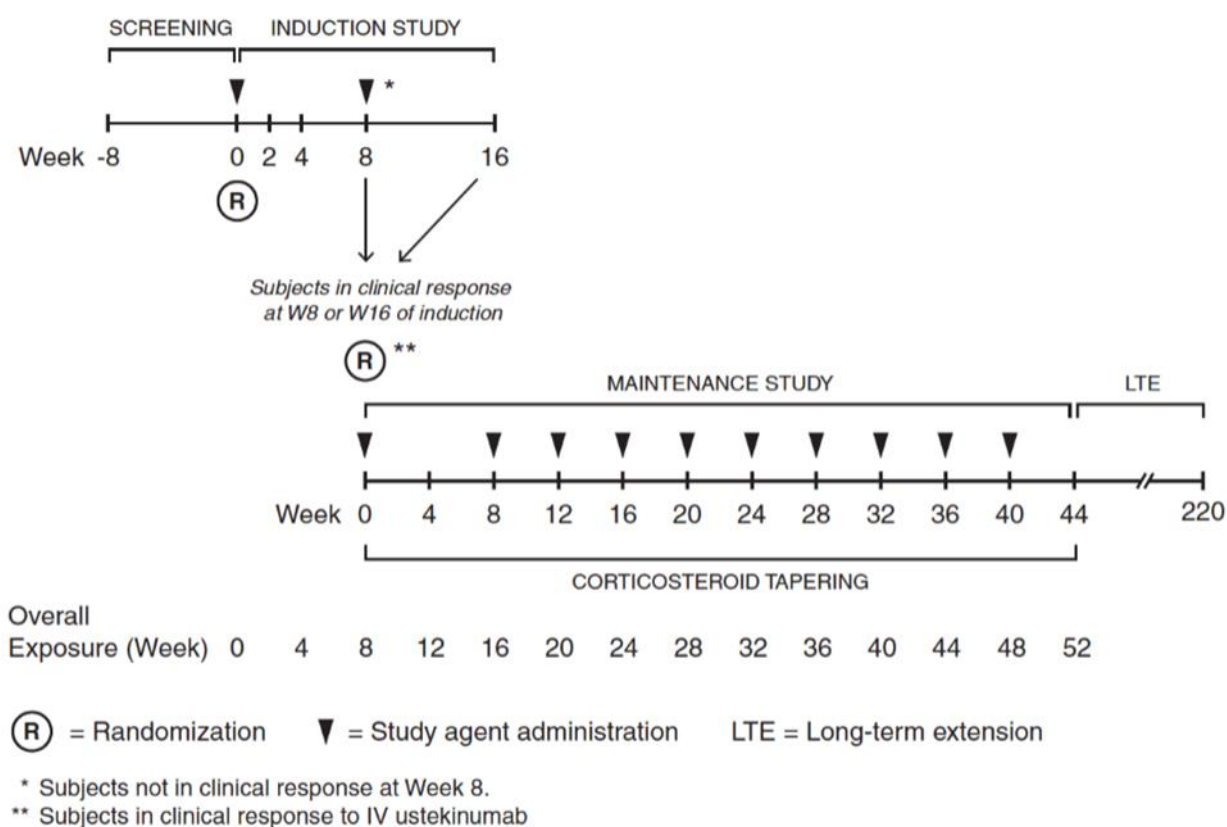
Lietuvoje OK gydymas kompensuojamaisiais vaistiniais preparatais skiriamas vadovaujantis „Opinio kolito diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašu“. Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui šiuo metu skiriamas gydymas TNF α inhibitoriumi (adalimumabu arba infliksimabu) pagal skiriamo vaisto mažiausią metinę gydymo kainą.

Esant neefektyviam gydymu adalimumabu arba infliksimabu skiriamas vedolizumabas – interleukinų inhibitorius (antra biologinės terapijos eilė).

Taip pat atkreipiamas dėmesys, jog 2019 m. į Rezervinį vaistų sąrašą buvo įrašytas vedolizumabas, kurio skyrimo sąlyga „vedolizumabas skiriamas vidutinio sunkumo ar sunkiam aktyviam opiniam kolitui suaugusiems pacientams, kuriems įprastas gydymas sukėlė nepakankamą atsaką, atsakas išnyko arba gydymas buvo netoleruojamas“ (**pirma biologinės terapijos eilė**). Tyrime VARSITY vedolizumabas įrodė pranašumą (angl. superiority) prieš adalimumabą.

5. PALYGINAMOJO EFEKTYVUMO SANTRAUKA

UNIFI – tai daugiacentris, 3 fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, sudarytas iš 8 savaitių indukcinio gydymo tyrimo etapo ir 44 savaitių palaikomojo gydymo etapo (1 pav.).



Pav. 1. Klinikinio tyrimo UNIFI dizainas

Tyrimas buvo vykdytas pagal vieną bendrą protokolą, tačiau vykdytas ir analizuotas kaip du atskiri tyrimai. Indukcinio gydymo tyrimas buvo skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu OK

sergantiems pacientams, kuriems atsakas į ankstesnį gydymą standartinį gydymą ar biologinę terapiją buvo nepakankamas ar tokio gydymo netoleravo. Į palaikomojo gydymo etapą buvo įtraukti tie indukcinio gydymo tyrimo etape dalyvavę pacientai, kurie pasiekė klinikinį atsako indukcinio gydymo intraveniniu ustekinumabu metu.

Indukcinio tyrimo etapo tikslas buvo įvertinti intraveninio ustekinumabo veiksmingumą, sukeliant klinikinę remisiją, bei saugumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu OK. Palaikomojo tyrimo etapo tikslas buvo įvertinti indukcijos ustekinumabu sukeltos klinikinės remisijos išlaikymą, skiriant palaikomąjį gydymą poodiniu ustekinumabu, bei poodinio ustekinumabo saugumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu OK.

Indukciniame tyrimo etape pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 ir jiems buvo skiriamas arba placebo IV (n=319), arba ustekinumabas 130 mg IV (n=320), arba ustekinumabas ~6 mg/kg IV (n=322).

Atsaką pasiekę pacientai, palaikomajame tyrimo etape buvo pakartotinai randomizuoti santykiu 1:1:1 ir jiems buvo skiriamas arba placebo SC (n=175), arba ustekinumabas 90 mg SC kas 12 savaičių (n=172), arba ustekinumabas 90 mg SC kas 8 savaites (n=176).

Tyrimo pogrupis - pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opinio kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas **į įprastą gydymą**, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui – atitinka siūlomą skyrimo sąlygą.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

I. Indukcinis tyrimo etapas:

1. ≥ 18 metų amžiaus vyrai ir moterys, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu OK, vertinant pagal Mayo įvertį (6-12 balų 0 tyrimo savaitę, įskaitant papildomą endoskopinį ≥ 2 balų įvertį, nustatytą centrinės peržiūros metu pagal endoskopijos vaizdo įrašą)
2. Pacientai anksčiau galėjo būti gydyti ≥ 1 TNF inhibitoriumi ar vedolizumabu, bet:
 - a. nepasiekė pakankamo atsako;
 - b. iš pradžių pasiekė pakankamą atsaką, bet vėliau atsakas buvo prarastas;
 - c. netoleravo skirto gydymo. 40-50 proc. bendros tyrimo populiacijos turėjo būti nesėkmingai gydyti biologine terapija.
3. Pacientai galėjo būti anksčiau negydyti biologine terapija arba galėjo būti gydyti, bet turėjo būti nepatyrę nepakankamo atsako ar vaisto netoleravimo, tačiau šie pacientai privalėjo būti patyrę nepakankamą atsaką į gydymą ne biologiniais vaistais (geriamieji ar intraveniniai gliukokortikoidai, azatioprinai, 6-merkaptopurinas) ar tokio gydymo netoleravę. Nuo gliukokortikoidų priklausomi pacientai taip pat galėjo dalyvauti tyrime.

II. Palaikomasis tyrimo etapas:

1. Pacientai, atitikę indukcinio tyrimo etapo įtraukimo kriterijus ir užbaigę 8 savaičių indukcinį gydymą
2. Pacientai indukcinio tyrimo metu randomizuoti į ustekinumabo grupę ir 8-ą tyrimo savaitę išlaikę klinikinį atsaką
3. Pacientai indukcinio tyrimo metu randomizuoti į placebo grupę, kurie 8-ą tyrimo savaitę nebuvo pasiekę klinikinio atsako, bet klinikinį atsaką pasiekę 16-ą savaitę po skirtos indukcinės intraveninio ustekinumabo 6 mg/kg dozė 8-ą tyrimo savaitę

Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai:

1. Sunkus išplitęs kolitas, kai:

- a. Pacientas hospitalizuotas OK gydymui;
- b. Tyrėjo manymu, pacientui gali prireikti atlikti kolektomiją per 12 savaičių nuo tyrimo pradžios;
- c. Simptomų kompleksas atrankos metu ar tyrimo pradžioje, sudarytas bent iš 4 požymių:
 - Viduriavimas su ≥ 6 žarnyno judesiais per dieną kartu su mikroskopinėmis kraujo priemaišomis
 - Židininis sunkus ar atoveiksmio pilvo skausmas
 - Išliekanti temperatūra $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
 - Tachikardija > 90 k./min.
 - Anemija (hemoglobinas $< 8,5$ g/dl)
- d. OK apimantis tik tiesiąją žarną arba < 20 cm gaubtinės žarnos
- e. Esanti stoma, fistulė, žarnyno obstrukcija ar nepašalinti adenomatoziniai gaubtinės žarnos polipai
- f. Diagnozuotas nepatikslingas kolitas, mikroskopinis kolitas, išeminis kolitas, Krono liga ar yra klinikinių požymių, būdingų Krono ligai

Pastarųjų 4 mėnesių laikotarpiu buvo nustatytas teigiamas žarnyno patogenų išmatų pasėlis ar kitas tyrimas, įskaitant teigiamus *Clostridium difficile* toksinus.

Pagrindinės vertinamosios baigtys:

Indukcinės ir palaikomosios gydymo fazių pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija, kuri buvo apibrėžiama kaip (≤ 2 balai Mayo skalėje ir nė vienas iš 4 Mayo skalės komponentų įvertintas ne daugiau kaip 1 balu).

Indukciniame tyrimo etape pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vertinta 8-ąją gydymo savaitę. Palaikomajame tyrimo etape pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija 44-ąją tyrimo savaitę.

Mayo įvertis apskaičiuojamas kaip keturių komponentų (tuštinimosi dažnumas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gydytojo bendrasis įvertinimas, endoskopiniai pakitimai) įverčių suma ir svyruoja nuo 0 iki 12 balų. 3-5 balai – lengvo aktyvumo liga, 6-10 balų – vidutinio aktyvumo liga ir 11,12 balų sunki liga.

Rezultatai:

Iš 961 į indukcinį tyrimo etapą randomizuotų pacientų šį etapą užbaigė 912 (94,9 proc.) pacientų. Paskutiniame saugumo vizite apsilankė 783 (81,5 proc.) palaikomajame etape dalyvavusių pacientų ir 123 (12,4 proc.) palaikomajame etape nedalyvavusių pacientų.

Į palaikomąjį etapą buvo randomizuoti 523 pacientai (pagrindinė populiacija), dar 260 pacientų buvo įtraukti į nerandomizuotų palaikomojo gydymo pacientų populiaciją. Dauguma (94,5 proc.) palaikomajame etape randomizuotų pacientų užbaigė šį tyrimo etapą.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos indukciniame tyrimo etape pagal didžiąją dalį požymių buvo gerai subalansuotos. Ustekinumabo 130 mg grupėje didesnei daliai pacientų buvo pažeista tik kairė gaubtinės žarnos pusė nei placebo ir ustekinumabo 6 mg/kg grupėje (57,5 proc. vs. 52,8 proc. ir 52,5%), ustekinumabo 6 mg/kg grupėje buvo didesnis kalprotektino kiekis bei didesnė pacientų dalis vartojo aminosalicilatus lyginant su placebo ir ustekinumabo 130 mg grupėmis.

Lentelė 2. Pradinės tiriamųjų charakteristikos klinikinio tyrimo UNIFI indukciniame etape

Charakteristika	UNIFI indukcinis etapas (N=961)		
	Placebas IV	UST 130 mg	UST ~6 mg/ kg
Pagrindinės veiksmingumo analizės populiacija	319	320	322
Vyriška lytis, n (proc.)	197 (61.8 proc.)	190 (59.4 proc.)	195 (60.6 proc.)
Amžius, metai – Vidurkis	41.2 (13.50)	42.2 (13.94)	41.7 (13.67)
Svoris, kg – Vidurkis	72.9±16.8 *	73.7±16.8	73.0±19.3
Ligos trukmė - metai	8.0±7.2	8.1±7.2	8.2±7.8
Mayo įvertis (0-12) – Vidurkis	8.9 (1.62)	8.9 (1.57)	8.9 (1.51)
Mayo įvertis 6–10 (vidutinio sunkumo liga)- n/N. (proc.)	263/319 (82.4)	271/320 (84.7)	276/321 (86.0)
Tik kairės gaubtinės žarnos pusės liga— n/N(proc.)	167/316 (52.8)	183/318 (57.5)	168/320 (52.5)
CRB - mg/l§ Mediana (tarpkvartilinis intervalas)	4.7 (1.4; 10.0)	4.5 (1.6; 9.9)	4.8 (1.8; 13.7)
Išmatų kalprotektinas mg/kg¶¶ Mediana (tarpkvartilinis intervalas)	1224.0 (496.0; 2224.0)	1382.0 (564.5; 2681.0)	1506.5 (621.5; 3192.5)
Vaistai OK gydyti vartoti tyrimo pradžioje			
≥1 vaistai — n (proc.)	283 (88.7)	290 (90.6)	294 (91.3)
Aminosalicilatai — n (proc.)	207 (64.9)	215 (67.2)	238 (73.9)
Gliukokortikoidai — n (proc.)¶	157 (49.2 proc.)	173 (54.1 proc.)	168 (52.2 proc.)
Gliukokortikoidai – dozės mediana (tarpkvartilinis intervalas) — mg/day	20.0 (10.0–20.0)	20.0 (10.0–20.0)	20.0 (10.0–20.0)
Imunomodulatoriai — n (proc.)**	89 (27.9)	93 (29.1)	89 (27.6)
Nėra atsparumo biologiniams vaistams anamnezėje — n (proc.)	158 (49.5)	156 (48.8)	156 (48.4)
Nevartoję biologinių vaistų	151 (47.3)	145 (45.3)	147 (45.7)
Gavę biologinius vaistus, bet nėra dokumentuotos gydymo nesėkmės	7 (2.2)	11 (3.4)	9 (2.8)
Gydymo biologiniais vaistais nesėkmė anamnezėje — n (proc.)	161 (50.5)	164 (51.2)	166 (51.6)
Tik TNF inhibitoriai	112 (35.1)	107 (33.4)	106 (32.9)
Vedolizumabas	49 (15.4)	57 (17.8)	60 (18.6)
≥1 TNF inhibitorius, nepriklausomai nuo vedolizumabo	159 (49.8)	162 (50.6)	164 (50.9)

Charakteristika	UNIFI indukcinis etapas (N=961)		
	Placebas IV	UST 130 mg	UST ~6 mg/ kg
Bet kuris TNF inhibitorius vedolizumabas	47 (14.7)	55 (17.2)	58 (18.0)

*Plius–minus reikšmės yra vidurkis \pm standartinis nuokrypis. TNF (tumor necrosis factor), naviko nekrozės faktorius.

§ CRB duomenys buvo žinomi 951 pacientams: 316 gaunantiems placebą, 315 gaunantiems 130 mg ustekinumabo, ir 320 gaunantiems 6 mg/kg ustekinumabo

¶ Išmatų kalprotektino duomenys buvo žinomi 855 patients: 289 pacientams, gaunantiems placebą, 296 gaunantiems 130 mg ustekinumabo, ir 300 gaunantiems 6 mg/kg ustekinumabo

‖ Gliukokortikoidai apėmė budesonidą ir beklometazoną. Duomenys pateikti prednizono ekvivalentinėmis dozėmis.

** Imunomodulatoriai apėmė azatiopriną, merkaptopuriną ir metotreksatą.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos palaikomajame tyrimo etape daugeliu atžvilgiu buvo gerai subalansuotos, šiek tiek skyrėsi pasiskirstymas pagal lytį ir vartojami medikamentai. Placebo grupėje, lyginant su abiem ustekinumabo grupėmis buvo daugiau vyrų (61,1 proc. vs. 55,8 proc. vs. 53,4%). Ustekinumabo 90 mg kas 12 savaičių grupėje buvo daugiausiai pacientų, gydomų aminosalicilatais (77,9 proc.), o ustekinumabo 90 mg kas 8 sav. – mažiausiai (63,6%). Ustekinumabo 90 mg kas 12 savaičių grupėje buvo didesnė dalis pacientų nevartojusių biologinių vaistų lyginant su placebo ir ustekinumabo 90 mg kas 8 sav. grupėmis (3 lentelė).

Lentelė 3. Pradinės tiriamųjų charakteristikos klinikinio tyrimo UNIFI ipalaikomajame etape

	UNIFI palaikomasis etapas (N=523)		
	Placebas SC	UST 90 mg q12w	UST 90 mg q8w
Pagrindinė veiksmingumo analizės populiacija	175	172	176
Vyriška lytis, n (proc.)	107 (61.1 proc.)	96 (55.8 proc.)	94 (53.4 proc.)
Amžius, metai	42.0 \pm 13.85 ^a	40.7 \pm 13.47	39.5 \pm 13.32
Svoris, kg	71.68 (14.61)	73.27 (18.91)	72.04 (19.12)
Ligos trukmė, metai	7.5 \pm 6.80	8.6 \pm 8.31	8.1 \pm 6.57
Mayo įvertis	8.7 \pm 1.52	8.9 \pm 1.58	8.9 \pm 1.55
Vidutinis sunkumas (6 \leq Mayo įvertis \leq 10), n (proc.)	156 (89.1)	150 (87.2)	147 (84.5)
Ligos išplitimas, no(proc.)			
Tik kairėje gaubtinės žarnos pusėje	89 (50.9)	92 (53.5)	95 (54.3)
CRB, mediana (tarpkvartilinis intervalas), mg/L	3.4 (1.39; 9.72)	3.3 (1.15; 9.16)	4.0 (1.37; 12.70)
Išmatų kalprotektinas, mediana (tarpkvartilinis intervalas), mg/kg	1487.0 (604.0; 2625.0)	1258.0 (598.5; 2594.5)	1510.0 (566.5; 2868.5)
Tyrimo metu vartoti vaistai, n (proc.)			
\geq 1 vaistas	160 (91.4)	154 (89.5)	155 (88.1)
Aminosalicilatai	124 (70.9)	134 (77.9)	112 (63.6)
Gliukokortikoidai ^h	95 (54.3)	83 (48.3)	95 (54.0)

	UNIFI palaikomasis etapas (N=523)		
	Placebas SC	UST 90 mg q12w	UST 90 mg q8w
Gliukokortikoidų dozės mediana (tarpkvartilinis intervalas), mg/day ^h	15.0 (10.0;20.0)	20.0 (10.0;20.0)	20.0 (10.0;20.0)
Imunomodulatoriai ⁱ	49 (28.0)	44 (25.6)	46 (26.1)
Biologiniams vaistams refrakteriškos ligos nebuvimas anamnezėje, n (proc.)	87 (49.7)	102 (59.3)	85 (48.3)
Nevartoję biologinių vaistų	84 (48.0)	95 (55.2)	79 (44.9)
Vartoję biologinius vaistus, bet nėra dokumentuotos gydymo nesėkmės	3 (1.7)	7 (4.1)	6 (3.4)
Gydymo biologiniais vaistais nesėkmė anamnezėje, n (proc.)	88 (50.3)	70 (40.7)	91 (51.7)
Tik TNF inhibitoriai	60 (34.3)	48 (27.9)	69 (39.2)
Vedolizumabas	28 (16.0)	22 (12.8)	22 (12.5)
≥1 TNF inhibitorius (nepriklausomai nuo vedolizumabo)	87 (49.7)	70 (40.7)	90 (51.1)
Bet kuris TNF-inhibitorius ir vedolizumabas	27 (15.4)	22 (12.8)	21 (11.9)

a. Plusus-minus reikšmės yra vidurkis ± standartinis nuokrypis

h. Gliukokortikoidai apėmė budezonidą ir beklometazoną. Indukcijai ir palaikomajam gydymui, vidutinė dienos prednizonui ekvivalentiška dozė (mg/d)

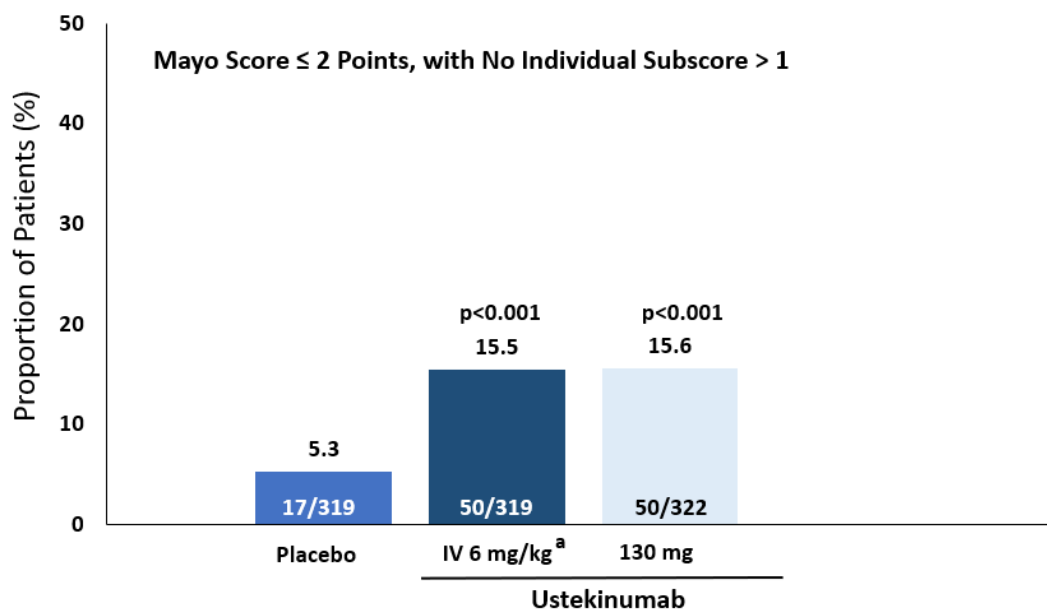
i. Imunomodulatoriai apėmė azatiopriną, 6-merkaptopuriną ar metotreksatą.

CRB, C-reaktyvinis baltymas; q8w, kas 8 savaites; q12w, kas 12 savaitė; SC, į poodį; TNF, naviko nekrozės faktorius.

Pagrindinių vertinamųjų baigčių rezultatai:

Indukcinis etapas

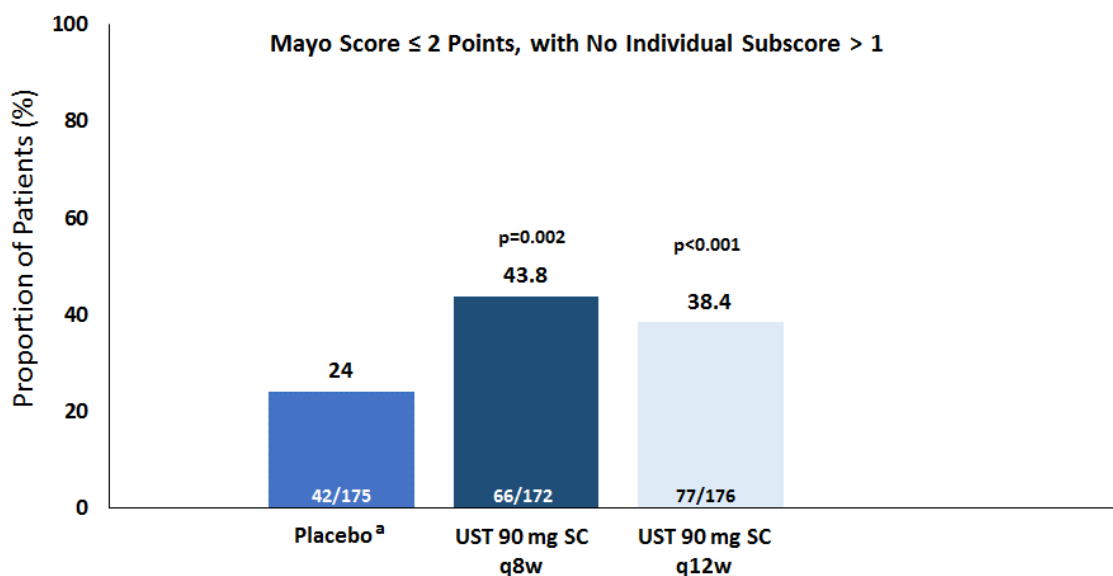
8 tyrimo savaitę klinikinę remisiją pasiekė 50 iš 320 (15,6 proc.) pacientų ustekinumabo 130 mg grupėje, 50 iš 322 (15,5 proc.) pacientų ustekinumabo 6 mg/kg grupėje ir 17 iš 319 (5,3%) pacientų placebo grupėje, $p < 0,001$ abiejų ustekinumabo grupių palyginimams su placebo grupe (6 pav.)



Pav. 2. Klinikinės remisijos dažnis indukcinio tyrimo etapo metu, 8-ąją savaitę

Palaikomasis etapas

44-ąją palaikomojo gydymo savaitę (52-ąją savaitę nuo indukcinio gydymo pradžios) klinikinę remisiją išlaikė 66 iš 172 (38,4 proc.) pacientų ustekinumabo 90 mg kas 12 sav. grupėje, 77 iš 176 (43,8 proc.) pacientų ustekinumabo 90 mg kas 8 savaites grupėje ir 42 iš 175 (24,0 proc.) pacientų placebo grupėje; $p=0,002$ ir $p<0,001$ atitinkamai, lyginant su placebo (7 pav.).



UNIFI TYRIMO REZULTATAI PACIENTŲ POGRUPIUI KURIEMS BUVO NEPAKANKAMAS ATSAKAS Į ĮPRASTĄ GYDYMĄ, DINGĖS ATSAKAS AR JIE TOKIO GYDYMO NETOLERAVO, ARBA JIEMS YRA MEDICININIŲ KONTRAINDIKACIJŲ TOKIAM GYDYMUI.

Ustekinumabą siūloma kompensuoti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

I UNIFI klinikinį tyrimą galėjo būti įtraukti pacientai, kurie:

- I. Pacientai anksčiau galėjo būti gydyti ≥ 1 TNF inhibitoriumi ar vedolizumabu, bet:
 - a. nepasiekė pakankamo atsako;
 - b. iš pradžių pasiekė pakankamą atsaką, bet vėliau atsakas buvo prarastas;
 - c. netoleravo skirto gydymo
- II. Pacientai galėjo būti anksčiau negydyti biologine terapija arba galėjo būti gydyti, bet turėjo būti nepatyrę nepakankamo atsako ar vaisto netoleravimo, tačiau šie pacientai privalėjo būti patyrę nepakankamą atsaką į gydymą ne biologiniais vaistais (geriamieji ar intraveniniai gliukokortikoidai, azatioprinas, 6-merkaptopurinas) ar tokio gydymo netoleravę. Nuo gliukokortikoidų priklausomi pacientai taip pat galėjo dalyvauti tyrime.

II pacientų pogrupis atitinka siūlomą kompensuoti indikaciją.

Siūlomą kompensuoti indikaciją pagrindžiančio pogrupio analizės rezultatai pateikti žemiau esančioje 4 lentelėje. Klinikiniame tyrime UNIFI nesėkmingai biologiniais vaistais gydytų pacientų buvo 51,1 proc., o biologiniais vaistais negydytų arba gydytų sėkmingai – 48,9 proc. (46,1 proc. negydytų ir 2,8 proc. sėkmingai gydytų biologine terapija).

Lentelė 4. Veiksmingumo rezultatai biologiniais vaistais negydytų arba sėkmingai gydytų pacientų populiacijoje

	Placebas N=158	6 mg/kg N=156 (p-reikšmė)	6 mg/kg ŠS (95% PI)	130 mg N=156 % (p- reikšmė)	130 mg ŠS (95% PI)
Indukcinis tyrimo etapas					
Klinikinė remisija	9.5%	18.6% (=0.022)	2.2 (1.11-4.25)	19.9% (=0.009)	2.5 (1.22-4.6)
Klinikinis atsakas	56 (35.4)	104 (66.7) <0.001	NP	90 (57.7) <0.001	NP
Endoskopinis užgijimas	33 (20.9)	52 (33.3) 0.014	NP	54 (34.6) 0.006	NP
Palaikomasis tyrimo etapas					
	Placebas N=87	UST 90mg SC kas 8 sav. (p- reikšmė) N=85	UST 90mg SC kas 8 sav. ŠS (95% PI)	UST 90mg SC kas 12 sav. (p- reikšmė) N=102	UST 90mg SC kas 12 sav. ŠS (95% PI)
Klinikinė remisija 44 sav.	31.0%	48.2% (=0.024)	2.1 (1.12-3.64)	49.0% (=0.020)	2.1 (1.12-3.82)
Klinikinis atsakas 44 sav.	44 (50.6)	66 (77.6) (< 0.001)	NP	78 (76.5) (< 0.001)	NP
Endoskopinis užgijimas 44 sav.	30 (34.5)	49 (57.6) (<0.002)	NP	57 (55.9) (<0.007)	NP

UNIFI tyrimo antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai:

Indukcinis tyrimo etapas

Lentelė 5. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai indukciniam tyrimo etape

Vertinamoji baigtis	Placebas; N=319	6 mg/kg; N=320 % (p-reikšmė)	130 mg; N=322 (p-reikšmė)

Endoskopinis užgijimas 8 sav.	13.8%	27.0% (<0.001)	26.3% (<0.001)
Klinikinis atsakas 8 sav.	31.3%	61.8% (<0.001)	51.3% (<0.001)
IBDQ įverčio pokytis lyginant su pradiniu	10.0%	31.0% (<0.001)	31.5% (<0.001)

IBDQ (angl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) – uždegiminių žarnyno ligų klausimynas

Palaikomasis tyrimo etapas

Lentelė 6. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai palaikomajame tyrimo etape

Vertinamoji baigtis palaikomojo tyrimo etapo 44 savaitę	placebas N=175	UST 90 mg SC q8w (p-value) N=172	UST 90 mg SC q12w (p-value) N=176
Klinikinio atsako išlaikymas	44.6%	71% (<0.001)	68% (<0.001)
Endoskopinis užgijimas	28.6%	51.1% (<0.001)	43.6% (=0.002)
Klinikinė remisija ir neskiriamas gydymas gliukokortikoidais	23.4%	42.0% (<0.001)	37.8% (=0.002)
Klinikinės remisijos išlaikymas tarp tų pacientų, kurie buvo pasiekę klinikinę remisiją palaikomojo etapo pradžioje	37.8%	57.9% (=0.069)	65.0% (=0.011)

q8w – kas 8 sav.; q12w – kas 12 sav.; SC - į poodį; UST – ustekinumabas

Pacientų praneštų (angl. patient-reported) vertinamųjų baigčių rezultatai

Indukcinis tyrimo etapas

Lentelė 7. Pacientų pasiekusių IBDQ įverčio pagerėjimą per 20 ar 16 taškų 8 tyrimo savaitę, dalis

Vertinamoji baigtis	Placebas IV N=319	UST IV	
		130mg; N=320 % (p-reikšmė)	6mg/kg; N=322 % (p-reikšmė)
> 20 taškų pagerėjimas	37.0%	61.3% (<0.001)	62.1% (<0.001)
> 16 taškų pagerėjimas	44.2%	66.6% (<0.001)	68.6% (<0.001)

Lentelė 8. SF-36 fizinio komponento įverčio (SF-36 physical component score (PCS)) ir protinio komponento įverčio (mental component score (MCS)) pokytis 8 tyrimo savaitę [pacientų dalis, proc.]

Vertinamoji baigtis	Placebas IV N=319	UST IV	
		130mg (p-value) N=320	6mg/kg(p-value) N=322
≥ 5 taškų PCS pagerėjimas	26%	48.3% (< 0.001)	45.3% (< 0.001)
≥ 5 taškų MCS pagerėjimas	31.3%	43.9% (< 0.001)	44.4% (< 0.001)

8-ąją UNIFI tyrimo savaitę EQ-5D indekso vertinti pokyčio rezultatai: nustatytas statistiškai reikšmingas EQ-5D indekso pokytis ustekinumabo grupėse lyginant su placebo grupe: placebo grupėje šio indekso pokytis placebo grupėje buvo 0,04 (0,182), ustekinumabo 130 mg grupėje toks

pokytis buvo 0,09 (0,182), o ustekinumabo 6mg/kg grupėje toks pokytis buvo 0,11 (0,172) (lentelė 9).

Lentelė 9. EQ-5D indekso pokytis lygiant su pradiniu ir sveikatos būklės vizualinės analoginės skalės įvertis 8 tyrimo savaitę

Vertinamoji baigtis	Placebas IV (SN) N=319	UST IV	
		130mg (SN) N=320	6mg/kg (SN) N=322
EQ-5D indeksas			
Pradinis			
Vidurkis	0.66 (0.208)	0.67 (0.204)	0.67 (0.195)
Mediana	0.71	0.71	0.71
Pokytis lyginant su pradiniu (p< 0.001)			
Vidurkis	0.04 (0.182)	0.09 (0.182)	0.11 (0.172)
Mediana	0.01	0.06	0.06
Sveikatos būklės vizualinė analoginė skalė			
Pradinis			
Vidurkis	55.11 (20.815)	54.14 (20.545)	55.76 (19.333)
Mediana	60	55*	55*
Pokytis lygiant su pradiniu (p< 0.001)			
Vidurkis	5.71 (19.584)	13.64 (20.394)	13.51 (18.447)
Mediana	5	10*	10*

*p≤0.001

Palaikomasis tyrimo etapas

Tarp pacientų, kurie buvo pasiekę ≥5 taškų pagerėjimą SF-36 PCS skalėje palaikomojo, tokį pagerėjimą **išlaikė** 62,4 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 59,5 proc. pacientų - ustekinumabo q12w grupėje ir 38,3% pacientų placebo grupėje (p reikšmė lyginant su placebo p=0.002 ir p=0.004, atitinkamai). ≥5 taškų pagerėjimą SF-36 PCS 44 savaitę lyginant su indukcinio etapo pradiniu įverčiu pasiekė 53,4 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 50 proc. pacientų ustekinumabo q12w grupėje ir 30,3 proc. pacientų placebo grupėje (p<0,001 abiem ustekinumabo palyginimams su placebo).

Palaikomojo tyrimo etapo pradžioje pasiektą ≥5 taškų pagerėjimą SF-36 MCS skalėje 44 palaikomojo etapo savaitę išlaikė 59,8 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 58,3 proc. pacientų ustekinumano q12w grupėje ir 36,1 proc. pacientų placebo grupėje (p reikšmės palyginimams su placebo, p=0,002 ir p=0,001, atitinkamai). 44 palaikomojo tyrimo savaitę ≥5 taškų pagerėjimą SF-36 MCS skalėje buvo pasiekę 54 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 47,1 proc. pacientų – ustekinumabo q12w grupėje ir 28,6 proc. pacientų placebo grupė (p<0,001 abiem ustekinumabo palyginimams su placebo).

EQ-5D indekso pokytis 44 palaikomojo tyrimo etapo savaitę lyginant su palaikomojo tyrimo etapo pradžia ustekinumabo q8w ir q12w grupėse buvo 0,000, o placebo grupėje -0,019 (p<0.001 ir p=0.001 palyginimams su placebo, atitinkamai). EQ-5D sveikatos būklės įverčio pokytis buvo 0,0 ustekinumabo q8w ir q12w grupėse, o placebo -5,0 (p<0,001 abiem palyginimams su placebo).

20 taškų pagerėjimą IBDQ klausimyne 44 palaikomojo tyrimo etapo savaitę lyginant su pradiniu buvo pasiekę 69,9 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 66,38 pacientų ustekinumabo q12w grupėje ir 42,9 proc. pacientų placebo grupėje (p<0,001 abiem palyginimams su placebo). 16 taškų pagerėjimą IBDQ klausimyne 44 palaikomojo tyrimo etapo savaitę lyginant su pradiniu buvo pasiekę

77,3 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 68,6 pacientų ustekinumabo q12w grupėje ir 47,4 proc. pacientų placebo grupėje ($p < 0,001$ abiem palyginimams su placebo).

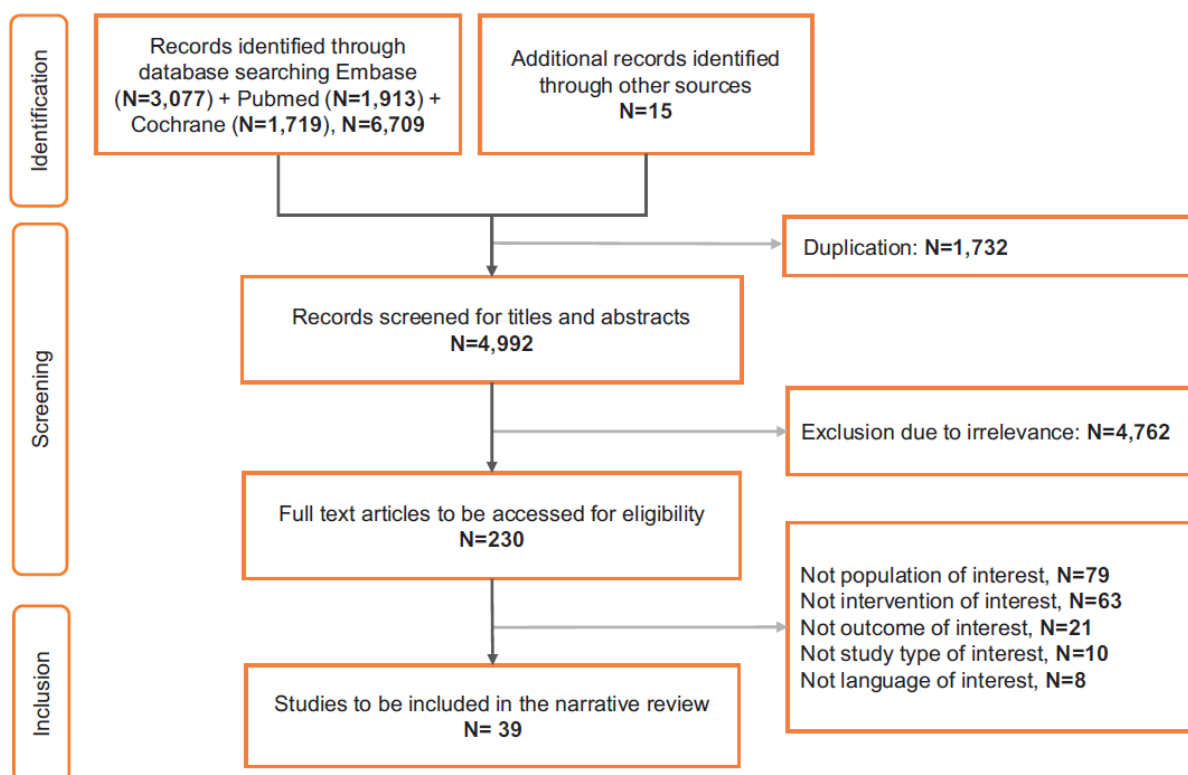
Pateiktos tinklinės meta-analizės (Welty et al.) rezultatai:

Vertinimui taip pat buvo pateikta tinklinė meta-analizė, kurioje buvo lygintas ustekinumabo ir kitų biologinių vaistų veiksmingumas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo – sunkiu aktyviu OK, kuriems įprastinis gydymas buvo nesėkmingas, taip pat tiems, kuriems ankstesnė biologinė terapija buvo nesėkminga. Meta-analizėje netiesiogiai ustekinumabas buvo lyginamas su infliksimabu, adalimumabu, golimumabu, vedolizumabu, tofacitinibu.

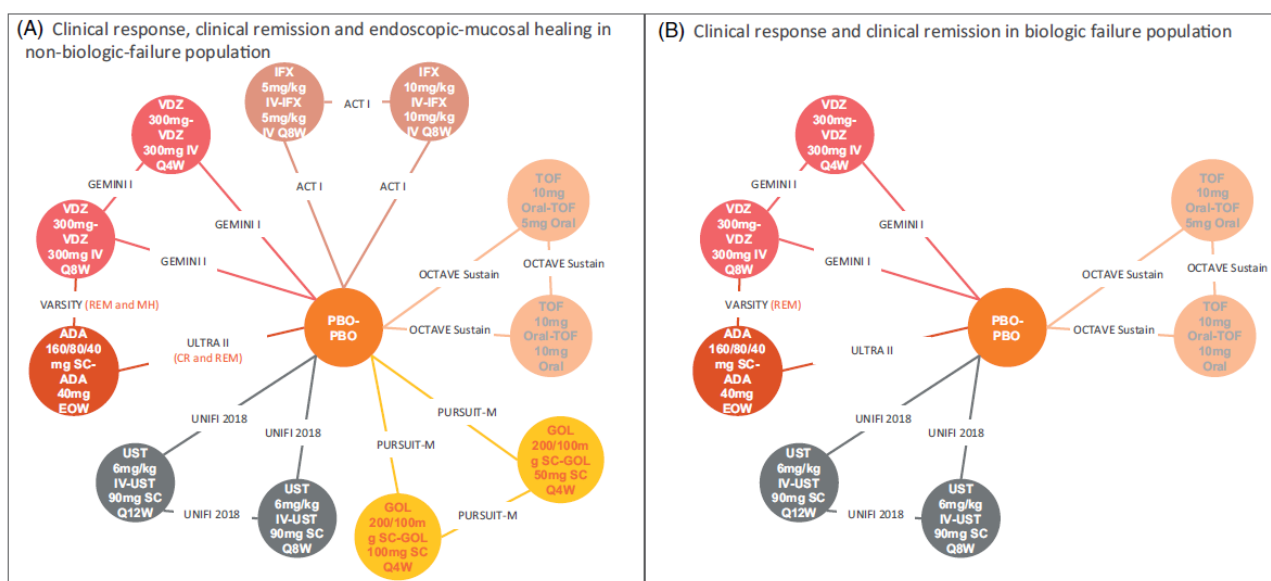
13 lentelėje pateikiami atliktos tinklinės metaanalizės tinkamumo kriterijai pagal PICOS metodiką. Atrankos procesas pavaizduotas 8 pav.

Lentelė 10. Tinklinės metaanalizės tinkamumo kriterijai pagal PICOS metodiką

Populiacija	Pacientai, sergantys vidutinio sunkumo – sunkiu aktyviu OK, kuriems įprastinis gydymas buvo nesėkmingas, taip pat tiems, kuriems ankstesnė biologinė terapija buvo nesėkminga
Intervencija	Ustekinumab (UST)
Palyginamieji preparatai	Infliksimabas (IFX), adalimumabas (ADA), golimumabas (GOL), vedolizumabas (VDZ), tofacitinibas (TOF)
Baigtys	Veiksmingumo:
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinikinis atsakas • Klinikinė remisija • Endoskopinis gleivinės užgijimas • Ilgalaikis klinikinis atsakas • Ilgalaikė klinikinė remisija • IBDQ atsakas • Remisija, nevarojant steroidų • Lgalaikis endoskopinis gleivinės užgijimas <p>P.S. Saugumo baigtys buvo renkamos atliekant sisteminę apžvalgą, bet nebuvo analizuojamos tinklinėje metaanalizėje</p>
Tyrimo tipas	Randomizuoti kontroliuojami tyrimai



Pagrindinis analizės tikslas buvo palyginti skirtingų biologinių terapijų gydymo išeitis praėjus vieneriems metams nuo gydymo pradžios. 9 pav. parodytos tyrimų, įtrauktų į tinklinę metaanalizę, diagramos.



Pav. 3. Į analizę įtrauktų tyrimų tinklinės diagramos

Taip pat pateikiamos studijos, kurios buvo įtrauktos į šią tinklinę metaanalizę.

Trial – name and number	Comparators		Included in NMAs	
	Induction treatment	Maintenance treatment	Induction NMA	1-year NMA
OCTAVE Induction 1, NCT01465763	PBO	PBO		
OCTAVE Induction 2, NCT01458951	TOF 10mg BID	TOF 5mg BID	✓	✓
OCTAVE Sustain, NCT01458574		TOF 10mg BID		

Trial – name and number	Comparators		Included in NMAs	
	Induction treatment	Maintenance treatment	Induction NMA	1-year NMA
PURSUIT-SC (Phase 2), NCT00488631 PURSUIT-SC (Phase 3), NCT00488631 PURSUIT-M, NCT00488631	PBO GOL 200/100mg	PBO-PBO GOL 100mg q4w GOL 50mg q4w	✓	✓
ULTRA I, NCT00385736	PBO ADA 160/80mg	ADA 160/80mg	✓	
ULTRA II, NCT00787202	PBO ADA 160/80/40mg	PBO ADA 40mg EOW	✓	✓
GEMINI I, NCT00783718	PBO VDZ 300mg	PBO VDZ 300mg q8w VDZ 300mg q4w	✓	✓
NTC00787202, NCT00787202	PBO TOF 10mg BID	-	✓	
ACT I, NCT00036439	PBO IFX 5mg IFX 10mg	PBO IFX 5mg q8w IFX 10mg q8w	✓	✓
ACT II, NCT00096655	PBO IFX 5mg IFX 10mg	PBO IFX 5mg q8w IFX 10mg q8w	✓	
Probert 2003	PBO IFX 5mg	-	✓	
UNIFI, NCT02407236	PBO UST 130mg UST 6mg/kg	PBO UST 90mg SC q8w UST 90mg SC q12w	✓	✓
Suzuki 2014	PBO ADA 160/80mg ADA 80/40mg	PBO ADA 40mg EOW	✓ (SA)	✓ (SA)
Japis CTI060297	PBO IFX 5mg	-	✓ (SA)	
Jiang 2015	PBO IFX 5mg	-	✓ (SA)	
VARSITY, 2015-000939-33	ADA 160/80/40mg VDZ 300mg	ADA 40mg EOW VDZ 300mg q8w		✓

Trial – name and number	Comparators		Included in NMAs	
	Induction treatment	Maintenance treatment	Induction NMA	1-year NMA
NCT02039505, NCT02039505	PBO VDZ 300mg	-	✓ (SA)	

Studijų pasirinkimo kriterijai: tyrimai, kurie tyrėjo atitikti šiuos kriterijus: pateikti duomenys apie klinikinę remisiją ir klinikinį atsaką indukcijos pabaigoje (6–8 savaitės) ir palaikomojo gydymo pabaigoje (maždaug 1 metai); įtraukė vieną ar daugiau svarbių palyginamųjų vaistų (ADA, IFX, GOL, TOF ir VDZ) dozėmis ir režimais, atitinkančiais Europos vaistų agentūros (EVA) licencijuotą indikaciją; pranešti veiksmingumo rezultatai, suskaidyti pagal ankstesnę biologinio nepakankamumo būseną (arba ekspozicijos būklę). Tyrimai, vertinantys tik Azijos pacientų populiacijas, nebuvo įtraukti į pagrindinį atvejį, nes buvo susirūpinta dėl palyginamumo, tačiau buvo įtraukti į jautrumo analizę.

Rezultatai:

Klinikinis atsakas: buvo vertintas iš 6 įtrauktų studijų. Pagal šiuos rezultatus 6 mg/kg-90 mg ustekinumabo (kas 8 sav. ir kas 12 sav.) grupėje nustatytas 1,93 (PI 0,75-4,82) karto didesnis klinikinis atsakas lyginant su vedolizumabu bei 4,76 (PI 2,25-10,16) karto didesnis klinikinis atsakas lyginant su adalimumabu bei 2,62 (PI 1.22 - 5.60) karto didesnis klinikinis atsakas lyginant su infliksimabu. Apskaičiuota tikimybė pagal Bayesian metodiką, jog ustekinumabas bus geresnis pagal klinikinį atsaką nei vedolizumabas yra 91,5 proc., jog geresnis nei adalimumabas yra 100 proc., jog geresnis nei infliksimabas 99,3 proc.

Klinikinė remisija: buvo analizuota iš 7 įtrauktų studijų rezultatai. Pagal šiuos rezultatus 6 mg/kg- 90 mg ustekinumabo (kas 8 sav. ir kas 12 sav.) grupėje 1,47 (PI 0,65-3,33) karto klinikinė remisija buvo pasiekta dažniau lyginant su vedolizumabu ir 2,43 (PI 1,10-5,42) karto dažniau pasiekė klinikinę remisiją lyginant su adalimumabu. Taip pat klinikinė remisija 1,89 (PI 0,83-4,29) dažniau buvo pasiekta ustekinumabo grupėje lyginant su infliksimabu. Apskaičiuota tikimybė pagal Bayesian metodiką, jog ustekinumabas bus geresnis pagal klinikinę remisiją nei vedolizumabas ir adalimumabas ir infliksimabas yra 82,4-98,8- 93,59 proc. (14 lentelė).

Lentelė 11. Klinikinio atsako, klinikinės remisijos ir endoskopinio gleivinės užgijimo tinklinės metaanalizės rezultatai palaikomojoje fazėje (apie 1metai nuo gydymo pradžios)

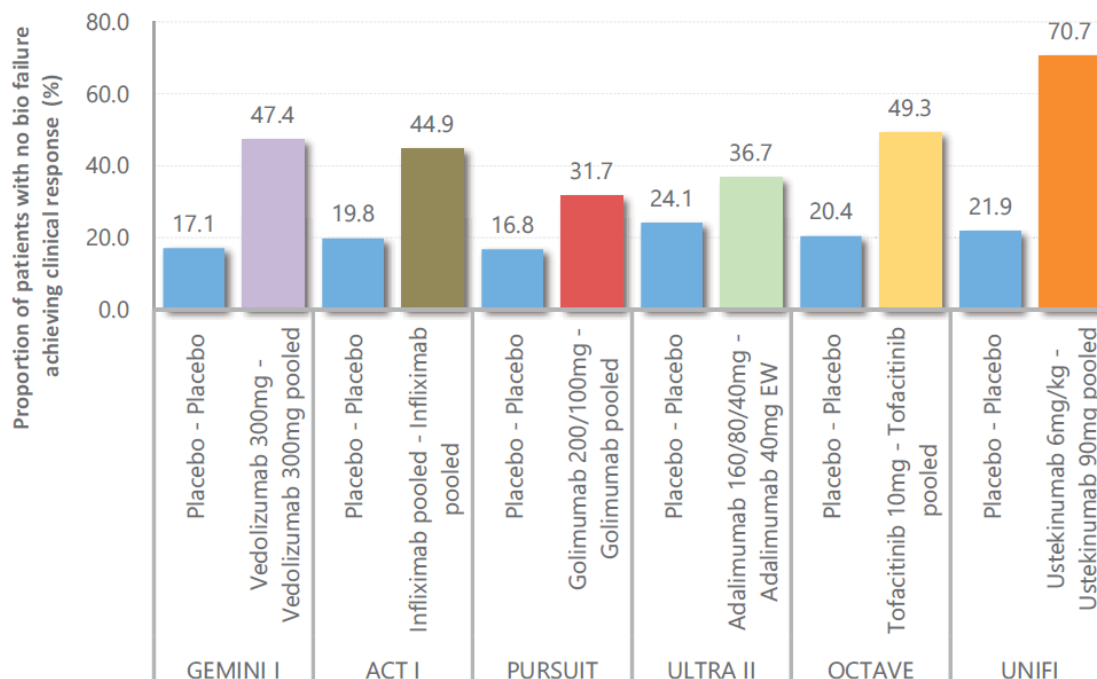
Gydymo seka (indukcija – palaikomasis gydymas)	ŠS mediana [CrI] Pr UST 6 mg/kg – UST 90 mg (bendra) vs.	NNT (vs. PBO)	SUCRA
Klinikinis atsakas			
UST 6 mg/kg – UST 90 mg bendra	–	2.1	98proc.
VDZ 300 mg – VDZ 300 mg bendra	1.93 [0.75; 4.82] 91.45proc.	3.0	73proc.
IFX bendra – IFX bendra	2.62 [1.22; 5.60] 99.31proc.	4.0	57proc.
ADA 160/80/40 mg – ADA 40 mg kas 2-ą sav.	4.76 [2.25; 10.16] 100proc.	8.9	22proc.
PBO – PBO	8.70 [5.03; 15.40]	–	0proc.

Gydymo seka (indukcija – palaikomasis gydymas)	ŠS mediana [CrI] Pr UST 6 mg/kg – UST 90 mg (bendra) vs.	NNT (vs. PBO)	SUCRA
	100proc.		
Klinikinė remisija			
UST 6 mg/kg – UST 90 mg bendra	–	3.3	89proc.
VDZ 300 mg – VDZ 300 mg bendra	1.47 [0.65; 3.33] 82.38proc.	4.7	66proc.
IFX bendra – IFX bendra	1.89 [0.83; 4.29] 93.59proc.	6.2	46proc.
ADA 160/80/40 mg – ADA 40 mg kas 2-ą sav.	2.43 [1.10; 5.42] 98.59proc.	9.0	27proc.
PBO – PBO	5.11 [2.83; 9.52] 100proc.	–	0proc.
Endoskopinis gleivinės užgijimas			
UST 6 mg/kg – UST 90 mg bendra	–	2.7	91proc.
IFX bendra – IFX bendra	1.43 [0.66; 3.09] 81.59proc.	3.6	69proc.
VDZ 300 mg – VDZ 300 mg Q8W	1.60 [0.69; 3.77] 86.24proc.	4.0	63proc.
ADA 160/80/40 mg – ADA 40 mg kas 2-ą sav.	2.91 [1.33; 6.39] 99.62proc.	8.8	23proc.
PBO – PBO	5.57 [3.19; 9.92] 100proc.	–	0proc.

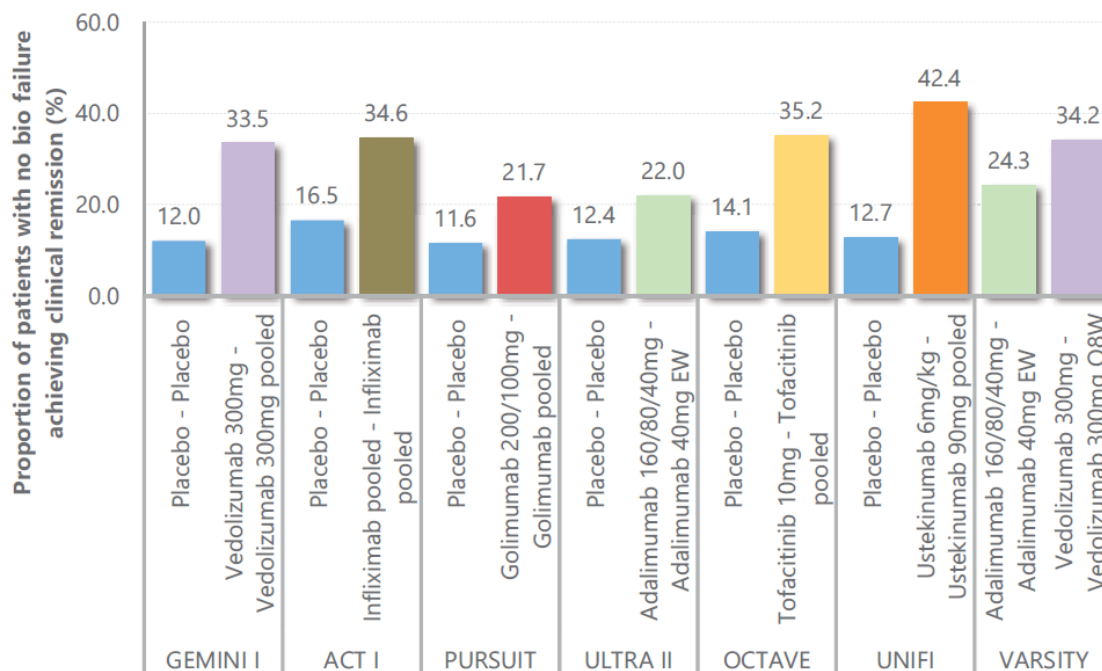
NNT (number needed to treat) gydyti reikiamas pacientų skaičius, ADA, Adalimumabas;; IFX, Infliksimabas; PBO, Placebas; Per (Bayesian probability), Bajeso tikimybė ; SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) plotas po kumuliacine rangavimo kreive; UST, Ustekinumabas; VDZ, Vedolizumabas, CrI (credibility interval)

16 pav. Pavaizduoti pacientų, pasiekusių klinikinį atsaką ir klinikinę remisiją, dalis (proc.) į tinklinę metaanalizę įtrauktuose klinikiniuose tyrimuose praejus apytiksliai vieneriems metams nuo gydymo pradžios

(A) Clinical response at 1 year with pooled treatment arms



(B) Clinical remission at 1 year with pooled treatment arms



Pav. 4. Pacientų, pasiekusių (A) klinikinį atsaką ir (B) klinikinę remisiją, dalis (proc.) į tinklinę metaanalizę įtrauktuose klinikiuose tyrimuose praejus apytiksliai vieneriems metams nuo gydymo pradžios (skirtingų dozių apjungti (pooled) duomenys).

6. PALYGINAMOJO SAUGUMO SANTRAUKA

Indukciniame klinikinio tyrimo UNIFI tyrimo etape bent vieną nepageidaujamą reakciją patyrė 41,4 proc. pacientų ustekinumabo 130 mg grupėje, 50,6 proc. pacientų ustekinumabo 6 mg/kg grupėje ir 48,0 proc. pacientų placebo grupėje. Sunkias nepageidaujamas reakcijas patyrė 3,7 proc. pacientų

ustekinumabo 130 mg grupėje, 3,4 proc. pacientų ustekinumabo 6 mg/kg grupėje ir 6,9 proc. pacientų placebo grupėje.

Palaikomajame klinikinio tyrimo UNIFI tyrimo etape bent vieną nepageidaujamą reakciją patyrė 69,2 proc. pacientų ustekinumabo q12w grupėje, 77,3 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje ir 78,9 proc. pacientų placebo grupėje. Sunkias nepageidaujamas reakcijas patyrė 7,6 proc. pacientų ustekinumabo q12w grupėje, 8,5 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje ir 9,7proc. pacientų placebo grupėje, sunkios infekcinės ligos buvo nustatytos 3,5 proc., 1,7 proc. ir 2,3 proc. pacientų, atitinkamai.

Lentelė 12. Klinikiniame tyrime UNIFI pasireiškusių nepageidaujamsų reiškinų santrauka

	Indukcija					Palaikomasis gydymas				
	Randomizuoti pacientai			Pacientai, nepasiekę atsako intravenine indukcija		Randomizuoti tiriamieji			Nerandomizuoti tiriamieji	
	PBO IV (N = 319)	UST IV, 130 mg (N = 321)	UST IV, 6 mg/kg (N = 320)	IV PBO→ IV UST, 6 mg/kg (N = 184)	IV UST→ SC UST, 90 mg (N = 233)	Pacientai, pasiekę atsaką IV UST			Pacientai, pasiekę atsaką IV PBO	Pacientai, pasiekę vėlyvą atsaką UST
					PBO SC (N = 175)	UST SC, 90 mg/12 wk (N = 172)	UST SC, 90 mg/8 wk (N = 176)	SC Placebo I (N = 103)	SC UST, 90 mg/8 wk (N = 157)	
Vidutinė stebėjimo trukmė — sav.	8.7	8.6	8.6	10.2	11.5	42.3	41.8	42.2	40.8	41.8
Vidutinis injekcijų skaičius	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	7.1	7.3	7.4	6.9	7.2
Mirtys — n (proc.)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Any bet koks NR — n (proc.)	153 (48.0)	133 (41.4)	162 (50.6)	55 (29.9)	64 (27.5)	138 (78.9)	119 (69.2)	136 (77.3)	79 (76.7)	117 (74.5)
Dažniausi NR— n. (proc.)										
Nazofringitas	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	28 (16.0)	31 (18.0)	26 (14.8)	13 (12.6)	19 (12.1)
Opinis kolitas	18 (5.6)	9 (2.8)	8 (2.5)	12 (6.5)	20 (8.6)	50 (28.6)	19 (11.0)	18 (10.2)	28 (27.2)	26 (16.6)
Galvos skausmas	14 (4.4)	22 (6.9)	13 (4.1)	2 (1.1)	2 (0.9)	7 (4.0)	11 (6.4)	18 (10.2)	4 (3.9)	9 (5.7)
Artralgija	2 (0.6)	3 (0.9)	6 (1.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	15 (8.6)	15 (8.7)	8 (4.5)	9 (8.7)	13 (8.3)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	4 (1.3)	6 (1.9)	4 (1.2)	2 (1.1)	5 (2.1)	8 (4.6)	5 (2.9)	16 (9.1)	4 (3.9)	7 (4.5)

	Indukcija					Palaikomasis gydymas				
	Randomizuoti pacientai			Pacientai, nepasiekę atsako intravenine indukcija		Randomizuoti tiriamieji			Nerandomizuoti tiriamieji	
	PBO IV (N = 319)	UST IV, 130 mg (N = 321)	UST IV, 6 mg/kg (N = 320)	IV PBO→ IV UST, 6 mg/kg (N = 184)	IV UST→ SC UST, 90 mg (N = 233)	Pacientai, pasiekę atsaką IV UST			Pacientai, pasiekę atsaką IV PBO	Pacientai, pasiekę vėlyvą atsaką UST
					PBO SC (N = 175)	UST SC, 90 mg/12 wk (N = 172)	UST SC, 90 mg/8 wk (N = 176)	SC Placebo I (N = 103)	SC UST, 90 mg/8 wk (N = 157)	
Anemija	11 (3.4)	7 (2.2)	8 (2.5)	4 (2.2)	1 (0.4)	12 (6.9)	9 (5.2)	7 (4.0)	9 (8.7)	9 (5.7)
Gripas	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.9)	8 (4.6)	6 (3.5)	10 (5.7)	7 (6.8)	7 (4.5)
Karščiavimas	6 (1.9)	4 (1.2)	6 (1.9)	1 (0.5)	0	7 (4.0)	1 (0.6)	9 (5.1)	5 (4.9)	5 (3.2)
Sunkūs NR — n (proc.)	22 (6.9)	12 (3.7)	11 (3.4)	7 (3.8)	12 (5.2)	17 (9.7)	13 (7.6)	15 (8.5)	8 (7.8)	11 (7.0)
Infekcijos — n (proc.)										
Bet kokios	49 (15.4)	51 (15.9)	51 (15.9)	22 (12.0)	14 (6.0)	81 (46.3)	58 (33.7)	86 (48.9)	44 (42.7)	58 (36.9)
Sunkios	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.6)	2 (0.9)	4 (2.3)	6 (3.5)	3 (1.7)	2 (1.9)	2 (1.3)
NR, dėl kurių gydymą teko nutraukti — n (proc.)	NA†††	NA	NA	0	0	20 (11.4)	9 (5.2)	5 (2.8)	13 (12.6)	12 (7.6)
Vėžys, išskyrus nemelanominį odos vėžį — n (proc.)	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.0)	0
NR, susiję su infuzinėmis/ injekcinėmis odos reakcijomis — no. (proc.)§§	6 (1.9)	7 (2.2)	3 (0.9)	5 (2.7)	6 (2.6)	4 (2.3)	1 (0.6)	5 (2.8)	0	4 (2.5)

7. KLINIKINIO VEIKSMINGUMO SANTRAUKA

1. ESMINĖS PASTABOS IR NEAIŠKUMAI PAREIŠKĖJO PATEIKTIEMS DUOMENIMS

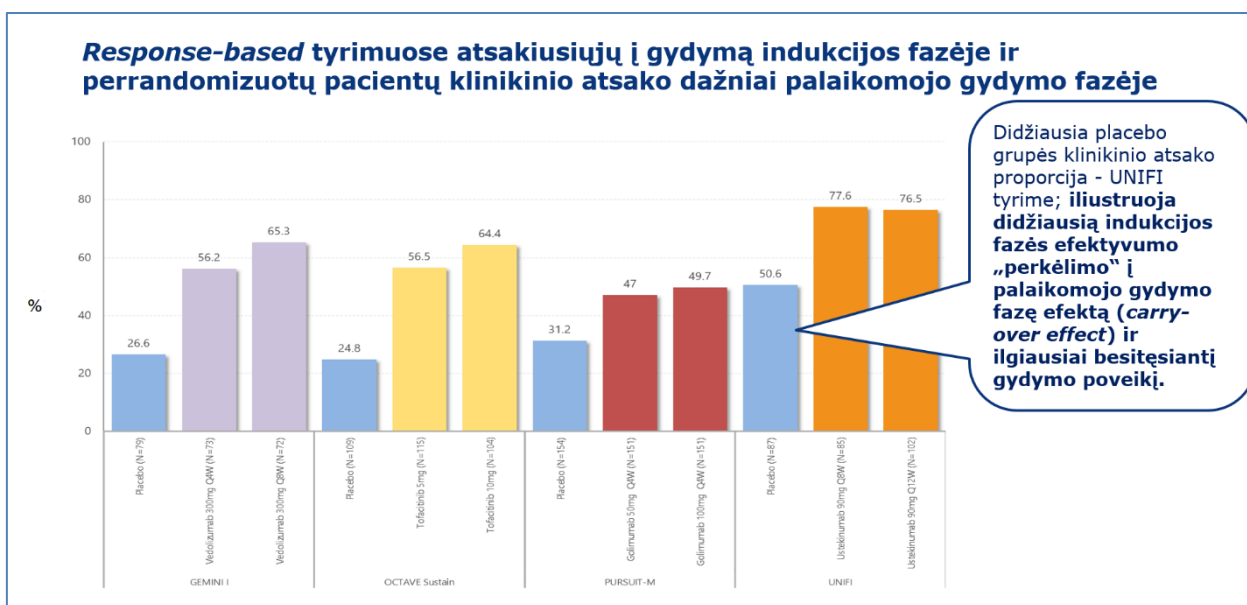
Pagrindiniai neaiškumai Pareiškėjo pateiktiems duomenims buvo šie:

Pateiktoje tinklinėje metaanalizėje netiesiogiai buvo palyginta ustekinumabo bei kitų Lietuvai aktualių palyginamųjų preparatų (adalimumabo, infliksimabo bei vedolizumabo) veiksmingumas.

Tačiau tarp į šią analizę įtrauktų klinikinių studijų stebėtas gana didelis heterogeniškumas, kuris turi įtakos gautų veiksmingumo rezultatų patikimumui bei tinkamam jų interpretavimui. Pagrindinis heterogeniškumą tarp šių tyrimų lemiantis veiksnys yra, jog į metaanalizę įtrauktų infliksimabo, adalimumabo ir vedolizumabo klinikinių tyrimų palaikomosios gydymo metu perrandomizacija nebuvo vykdoma ir visų randomizuotų pacientų populiacija buvo įtraukta gydymo efektyvumui tyrimo pabaigoje įvertinti. Tuo tarpu, ustekinumabo atveju galutinę veiksmingumo analizę sudarė pacientų, pasiekusių klinikinį atsaką ustekinumabu indukciniam etape, populiacija.

Pareiškėjas į šią iškeltą problemą atsakė, jog tyrimai, įtraukti į ustekinumabo tinklinę metaanalizę, buvo dviejų skirtingų dizainų: angl. *treat-through* dizaino, tiesiogiai leidusio interpretuoti duomenis nuo indukcijos iki 1-ųjų metų lyginant su placebo (t.y. infliksimabo (ULTRA II) ir adalimumabo (ACT I) tyrimai)), ir angl. *based on re-randomized response (response based)* dizaino tyrimai ((kitų, naujesnių preparatų - vedolizumabo (GEMINI I), tofacitinibo (OCTAVE) ir ustekinumabo (UNIFI)), kuriuose tik į indukcinį gydymą atsakę pacientai buvo pakartotinai randomizuojami palaikomajam gydymui. Šis antrasis tyrimų dizainas taikomas etiniais tikslais, siekiant, kad pacientas kuo trumpiau būtų be aktyvaus gydymo. Tyrimuose, taikiusiuose pakartotiną randomizaciją, vertinamosios baigtys buvo matuojamos tik po atsako į indukcinį gydymą, t.y. pacientams atsakiusiems į indukciją (angl. *responders*). Tačiau šiuose tyrimuose taip pat buvo stebimi ir pacientai, kurie neatsakė į indukcinį gydymą (angl. *non-responders*) ir šių pacientų duomenys galėjo būti pakartotinai analizuojami kaip atitinkantys *treat-through* dizaino tyrimo šaką, bei galėjo būti įtraukti į tinklinę metaanalizę, atliekamą pagal *treat-through* dizainą. Taip pat į šio dizaino metaanalizę buvo galima įtraukti ir indukcinio gydymo placebo šakos pacientų duomenis. Šis dizainas, kuris išlaiko pradinę randomizaciją, ir buvo pasirinktas ustekinumabo tinklinei metaanalizei.

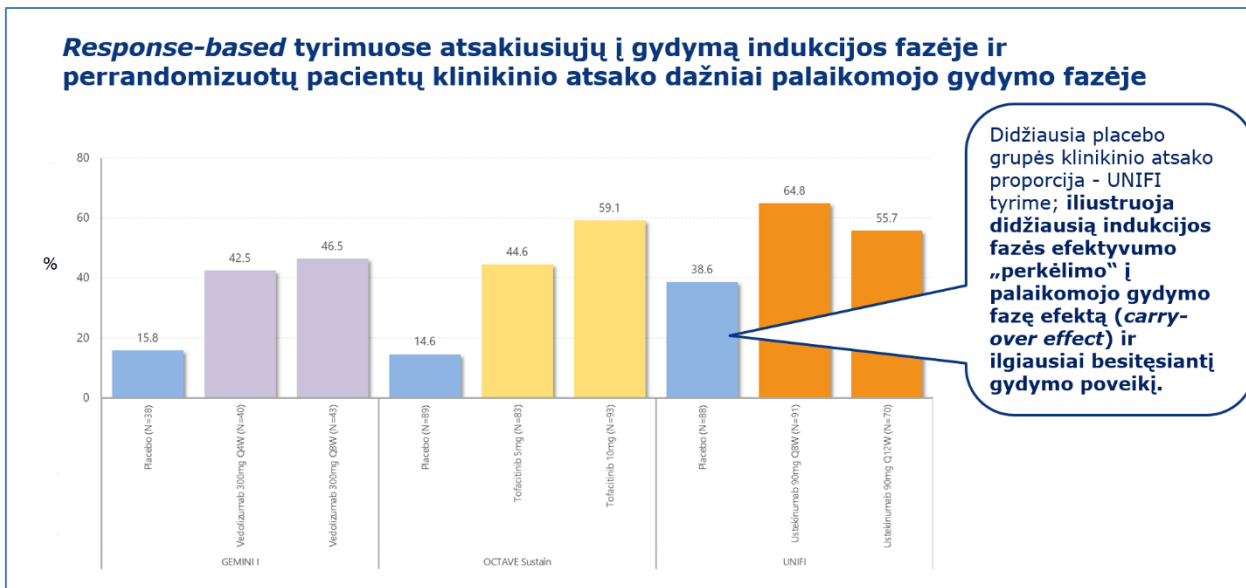
Schema Nr. 1. Skirtingo lyginamų vaistinių preparatų efektyvumo indukcijos fazėje „perkėlimo“ (angl. *carry-over effect*) į palaikomojo gydymo fazę įrodymai (suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo)



Žemiau (Schema Nr. 2) pateikia lyginamų vaistinių preparatų efektyvumo indukcijos fazėje „perkėlimą“ (angl. *carry-over effect*) į palaikomojo gydymo fazę *response-based* dizaino tyrimuose pacientams, kuriems buvo nepakankamas atsakas į gydymą biologiniais vaistiniais preparatais, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo.

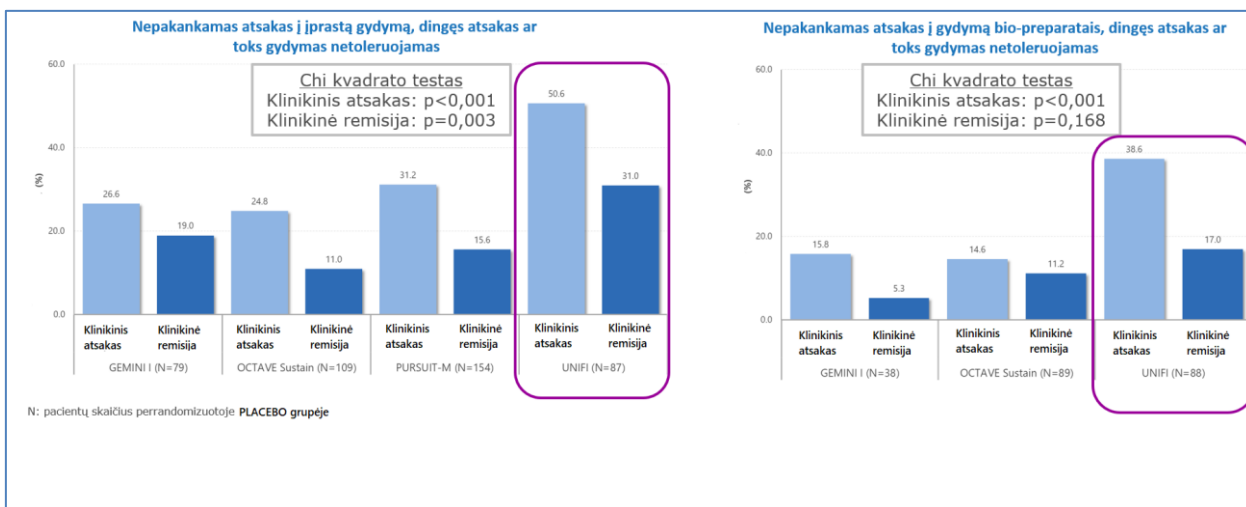
Schema Nr. 2. Skirtingo lyginamų vaistinių preparatų efektyvumo indukcijos fazėje „perkėlimo“ (angl. *carry-over effect*) į palaikomojo gydymo fazę *response-based* dizaino tyrimuose įrodymai (pacientai, kuriems buvo nepakankamas atsakas į gydymą biologiniais vaistiniais preparatais, dingęs

atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo)

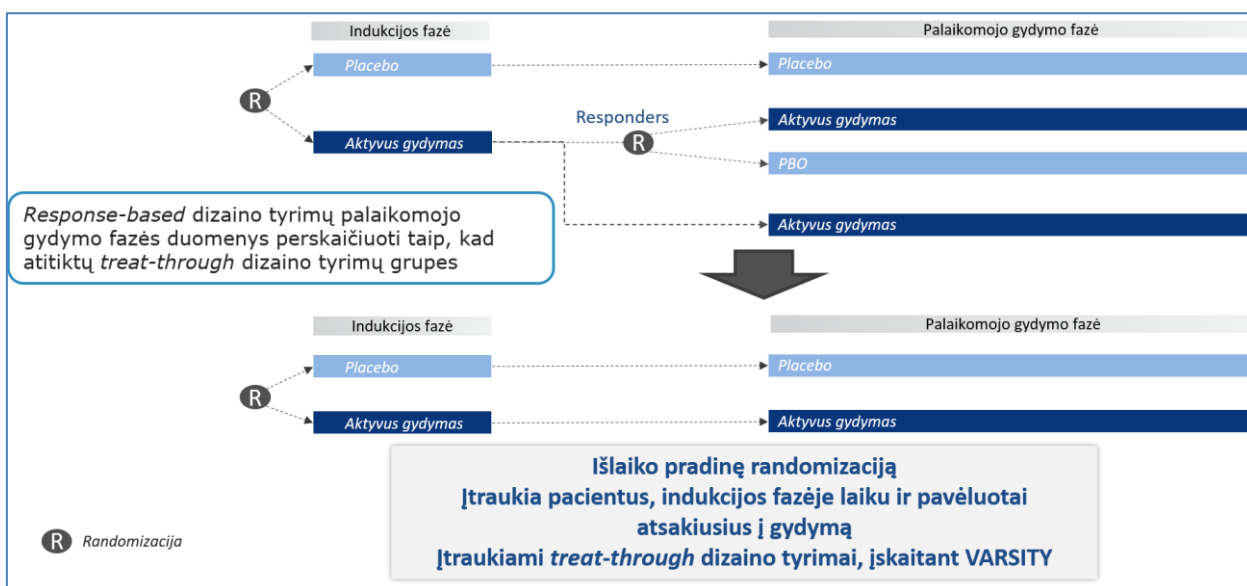


Dėl skirtingo lyginamų vaistinių preparatų efektyvumo indukcijos fazėje „perkėlimo“ į palaikomojo gydymo fazę jos pabaigoje stebimi statistiškai reikšmingi klinikinių tyrimų placebo grupių klinikinio atsako ir klinikinės remisijos dažnių skirtumai (Schema Nr. 3).

Schema Nr. 3. Statistiškai reikšmingi klinikinių tyrimų placebo grupių klinikinio atsako ir klinikinės remisijos dažnių skirtumai (dėl skirtingo lyginamų vaistinių preparatų efektyvumo indukcijos fazėje „perkėlimo“ į palaikomojo gydymo fazę jos pabaigoje)



Schema Nr. 4. Perskaičiavimo, užtikrinančio kad *response-based* tyrimų duomenys atitiktų *treat-through* tyrimų dizainą lyginant vienerių metų (o ne atskirų gydymo fazių) vaistinių preparatų efektyvumo rezultatus, grafinis atvaizdavimas



Apibendrinant, Tarnyba sutinka, jog Paraiškoje pateiktoje *Welty et al.* publikuotoje meta-analizėje (8) ustekinumabo ir kitų vaistinių preparatų vienerių metų efektyvumas palygintas metodologiškai teisingai.

2. TYRIMŲ KOKYBĖS IR REZULTATŲ PRITAIKYMO LIETUVOS PRAKTIKAI APIBENDRINIMAS

Klinikinio tyrimo metodikos ir rezultatų apžvalga

UNIFI – tai daugiacentris, 3 fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, sudarytas iš 8 savaičių indukcinio gydymo tyrimo etapo ir 44 savaičių palaikomojo gydymo etapo

Biologine terapija negydytų arba sėkmingai gydytų vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu OK sergančių pacientų pogrupyje ustekinumabas (visos dozės) buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis nei placebo pagal pagrindinę (klinikinė remisija) ir svarbiausias antrines (klinikinis atsakas, endoskopinis gleivinės užgijimas) vertinamąsias baigtis tiek indukciniam, tiek palaikomajame etape. Klinikinę remisiją indukciniame etape pasiekė 19,9 proc. pacientų ustekinumabo 130 mg grupėje, 18,6 proc. pacientų ustekinumabo 6 mg/kg grupėje ir 9,5 proc. pacientų placebo grupėje; klinikinį atsaką – 57,7 proc., 66,7 proc. ir 35,4 proc., atitinkamai, o endoskopinis gleivinės užgijimas buvo nustatytas 34,6 proc., 33,3 proc. ir 20,9 proc. pacientų, atitinkamai.

Klinikinę remisiją palaikomajame etape pasiekė 49,0 proc. pacientų ustekinumabo 130 mg grupėje, 48,2 proc. pacientų ustekinumabo 6 mg/kg grupėje ir 31,0 proc. pacientų placebo grupėje; klinikinį atsaką – 76,5 proc., 77,6 proc. ir 50,6 proc., atitinkamai, o endoskopinis gleivinės užgijimas buvo nustatytas 55,9 proc., 57,6 proc. ir 34,5 proc. pacientų, atitinkamai.

Meta-analizės (*Welty et al.*) rezultatai:

Klinikinė remisija: buvo analizuota iš 7 įtrauktų studijų rezultatai. Pagal šiuos rezultatus 90 mg ustekinumabo (kas 8 sav. ir kas 12 sav.) grupėje 1,47 (95 proc. PI 0,65-3,33) karto klinikinė remisija buvo pasiekta dažniau lyginant su vedolizumabu ir 2,43 (95 proc. PI 1,10-5,42) karto dažniau pasiekė klinikinę remisiją lyginant su adalimumabu. Apskaičiuota tikimybė pagal Bayesian metodiką, jog ustekinumabas bus geresnis pagal klinikinę remisiją nei vedolizumabas ir adalimumabas yra 82,4-98,8 proc.

Klinikinis atsakas: buvo vertintas iš 6 įtrauktų studijų. Pagal šiuos rezultatus 90 mg ustekinumabo (kas 8 sav. ir kas 12 sav.) grupėje nustatytas 1,93 (95 proc. PI 0,75-4,82) karto didesnis klinikinis atsakas lyginant su vedolizumabu bei 4,76 (95 proc. PI 2,25-10,16) karto didesnis klinikinis atsakas lyginant su adalimumabu. Apskaičiuota tikimybė pagal Bayesian metodiką, jog ustekinumabas bus geresnis pagal klinikinį atsaką nei vedolizumabas yra 91,5 proc., jog geresnis nei adalimumabas yra 100 proc.

Gyvenimo kokybės rezultatai:

Palaikomasis tyrimo etapas

Tarp pacientų, kurie buvo pasiekę ≥ 5 taškų pagerėjimą SF-36 PCS skalėje palaikomojo, tokį pagerėjimą **išlaikė** 62,4 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 59,5 proc. pacientų - ustekinumabo q12w grupėje ir 38,3% pacientų placebo grupėje (p reikšmė lyginant su placebo $p=0.002$ ir $p=0.004$, atitinkamai). ≥ 5 taškų pagerėjimą SF-36 PCS 44 savaitę lyginant su indukcinio etapo pradiniu įverčiu pasiekė 53,4 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 50 proc. pacientų ustekinumabo q12w grupėje ir 30,3 proc. pacientų placebo grupėje ($p<0,001$ abiem ustekinumabo palyginimams su placebo).

Palaikomojo tyrimo etapo pradžioje pasiektą ≥ 5 taškų pagerėjimą SF-36 MCS skalėje 44 palaikomojo etapo savaitę išlaikė 59,8 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 58,3 proc. pacientų ustekinumano q12w grupėje ir 36,1 proc. pacientų placebo grupėje (p reikšmės palyginimams su placebo, $p=0,002$ ir $p=0,001$, atitinkamai). 44 palaikomojo tyrimo savaitę ≥ 5 taškų pagerėjimą SF-36 MCS skalėje buvo pasiekę 54 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 47,1 proc. pacientų – ustekinumabo q12w grupėje ir 28,6 proc. pacientų placebo grupė ($p<0,001$ abiem ustekinumabo palyginimams su placebo).

EQ-5D indekso pokytis 44 palaikomojo tyrimo etapo savaitę lyginant su palaikomojo tyrimo etapo pradžia ustekinumabo q8w ir q12w grupėse buvo 0,000, o placebo grupėje -0,019 ($p<0.001$ ir $p=0.001$ palyginimams su placebo, atitinkamai). EQ-5D sveikatos būklės įverčio pokytis buvo 0,0 ustekinumabo q8w ir q12w grupėse, o placebo -5,0 ($p<0,001$ abiem palyginimams su placebo).

20 taškų pagerėjimą IBDQ klausimyne 44 palaikomojo tyrimo etapo savaitę lyginant su pradiniu buvo pasiekę 69,9 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 66,38 pacientų ustekinumabo q12w grupėje ir 42,9 proc. pacientų placebo grupėje ($p<0,001$ abiem palyginimams su placebo). 16 taškų pagerėjimą IBDQ klausimyne 44 palaikomojo tyrimo etapo savaitę lyginant su pradiniu buvo pasiekę 77,3 proc. pacientų ustekinumabo q8w grupėje, 68,6 pacientų ustekinumabo q12w grupėje ir 47,4 proc. pacientų placebo grupėje ($p<0,001$ abiem palyginimams su placebo).

Svarbiausi klinikinio tyrimo pritaikomumo Lietuvos klinikinėje praktikoje aspektai

Stelara yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą ar taikomą biologinę terapiją, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

Pareiškėjo siūloma skyrimo sąlyga: Pirmos eilės biologinė terapija. Stelara yra skiriamas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems

buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

Lietuvoje OK gydymas kompensuojamaisiais vaistiniais preparatais skiriamas vadovaujantis „Opinio kolito diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašu“. Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui šiuo metu skiriamas gydymas TNF α inhibitoriumi (adalimumabu arba infliksimabu) pagal skiriamo vaisto mažiausią metinę gydymo kainą.

Pareiškėjas pateikė ustekinumabo efektyvumui įrodyti klinikinį tyrimą UNIFI. UNIFI – tai daugiacentris, 3 fazės, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, sudarytas iš 8 savaičių indukcinio gydymo tyrimo etapo ir 44 savaičių palaikomojo gydymo etapo.

Pagrindinės vertinamosios baigtys:

Indukciniame tyrimo etape pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija, apibrėžta kaip bendras Mayo įvertis ≤ 2 ir nė viena požymių grupė neįvertinta >1 balu 8-ąją tyrimo savaitę.

Palaikomajame tyrimo etape pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija 44-ąją tyrimo savaitę. 8 tyrimo savaitę klinikinę remisiją pasiekė 50 iš 320 (15,6 proc.) pacientų ustekinumabo 130 mg grupėje, 50 iš 322 (15,5 proc.) pacientų ustekinumabo 6 mg/kg grupėje ir 17 iš 319 (5,3%) pacientų placebo grupėje, $p < 0,001$ abiejų ustekinumabo grupių palyginimams su placebo grupe. 44-ąją palaikomojo gydymo savaitę (52-ąją savaitę nuo indukcinio gydymo pradžios) klinikinę remisiją išlaikė 66 iš 172 (38,4 proc.) pacientų ustekinumabo 90 mg kas 12 sav. grupėje, 77 iš 176 (43,8 proc.) pacientų ustekinumabo 90 mg kas 8 savaites grupėje ir 42 iš 175 (24,0 proc.) pacientų placebo grupėje; $p = 0,002$ ir $p < 0,001$ atitinkamai, lyginant su placebo.

Taip pat papildomai buvo pateikta tinklinė meta-analizė (*Welty et al.*), kuri Tarnybos įvertinta kaip metodologiškai tinkama.

Meta-analizės (*Welty et al.*) rezultatai:

Klinikinė remisija: buvo analizuota iš 7 įtrauktų studijų rezultatai. Pagal šiuos rezultatus 90 mg ustekinumabo (kas 8 sav. ir kas 12 sav.) grupėje 1,47 (95 proc. PI 0,65-3,33) karto klinikinė remisija buvo pasiekta dažniau lyginant su vedolizumabu ir 2,43 (95 proc. PI 1,10-5,42) karto dažniau pasiekė klinikinę remisiją lyginant su adalimumabu. Apskaičiuota tikimybė pagal Bayesian metodiką, jog ustekinumabas bus geresnis pagal klinikinę remisiją nei vedolizumabas ir adalimumabas yra 82,4-98,8 proc.

Klinikinis atsakas: buvo vertintas iš 6 įtrauktų studijų. Pagal šiuos rezultatus 90 mg ustekinumabo (kas 8 sav. ir kas 12 sav.) grupėje nustatytas 1,93 (95 proc. PI 0,75-4,82) karto didesnis klinikinis atsakas lyginant su vedolizumabu bei 4,76 (95 proc. PI 2,25-10,16) karto didesnis klinikinis atsakas lyginant su adalimumabu. Apskaičiuota tikimybė pagal Bayesian metodiką, jog ustekinumabas bus geresnis pagal klinikinį atsaką nei vedolizumabas yra 91,5 proc., jog geresnis nei adalimumabas yra 100 proc.

8. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Užpildytą standartizuotą klausimyną pateikė Lietuvos Respublikos Krono ir opinio kolito ligų draugija (Priedas Nr. 6).

9. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Užpildytą standartizuotą klausimyną pateikė Lietuvos gastroenterologų draugija (Priedas Nr. 7).

10. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO APIBENDRINIMAS

Farmakoekonominė analizė atlikta pagal dalį indikacijos, pacientų pogrupiui, kurie serga vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į **įprastą gydymą** (angl. – *conventional therapy*, *IG*, pvz.: 5-aminosalicilo rūgšties junginiai (mezalazinas), geriamieji kortikosteroidai (prednizonas) ir (arba) imunomodulatoriai (azatioprinas), kai netaikomas gydymas biologiniais vaistinėmis preparatais), dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

Gydymas ustekinumabu (UST) lyginamas su TNF α (angl. *tumor necrosis factor alpha*) inhibitoriais (TNFi): infliksimabu (INF) ir adalimumabu (ADA), įprastine terapija (IG) ir vedolizumabu (VDZ).

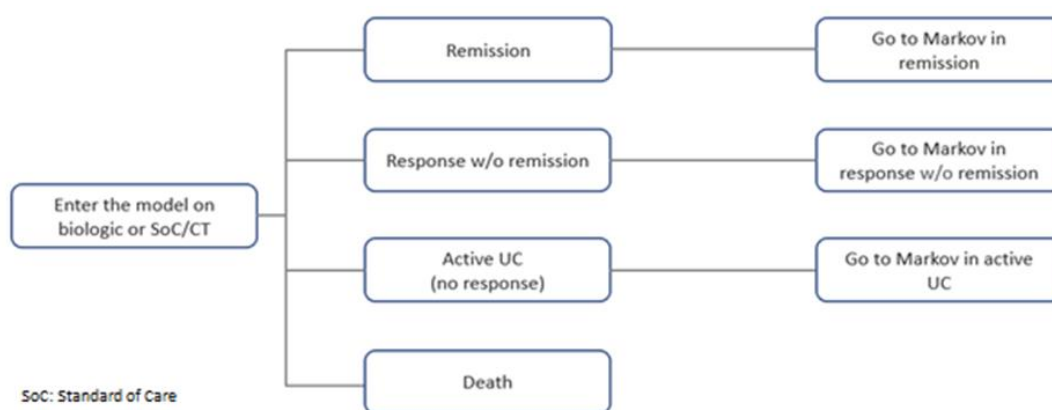
Analizė atliekama iš mokėtojo perspektyvos. Įtraukti iš privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) apmokami su sveikata susiję kaštai. Analizėje taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva. Pasirinkta laiko perspektyva yra tinkama ir pagrįsta. Analizėje Pareiškėjas taikė 5 proc. diskontavimo koeficientą (Tarnyba papildomai atliko skaičiavimus su 3,5 proc. diskontavimo koeficientu).

Ekonominiam vertinimui taikomi kaštų – efektyvumo ir kaštų - naudingumo ekonominio vertinimo metodai.

Modelis

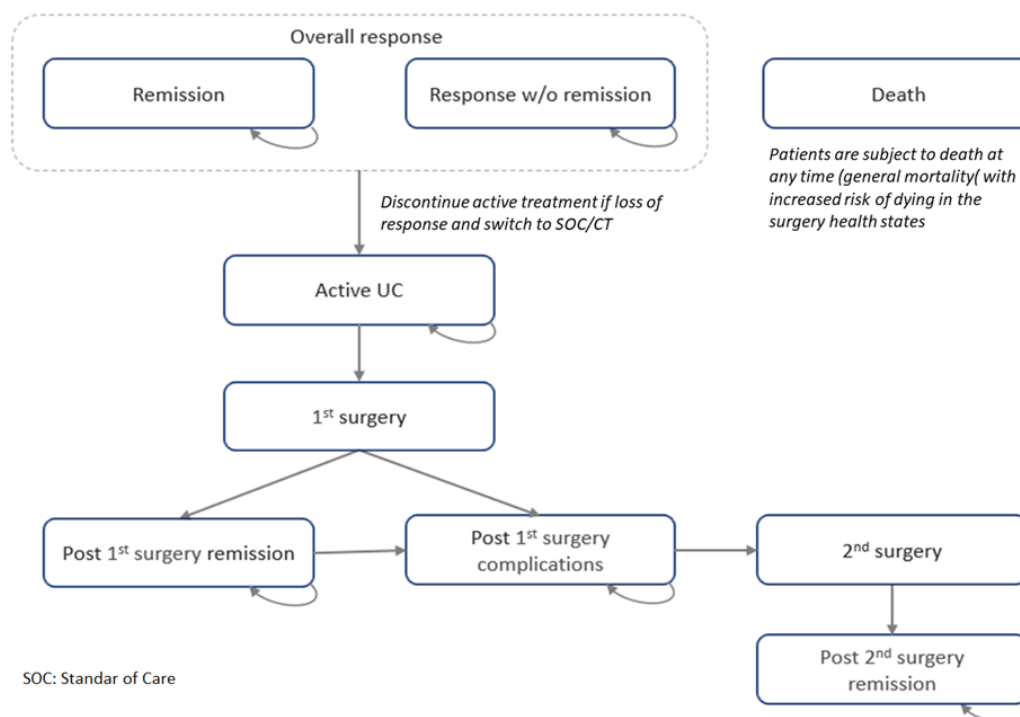
Pareiškėjas pateikė jungtinį sprendimų (angl. *decision tree*) ir Markovo grandinių (pagal būkles) modelį, atsižvelgiant į indukcinį ir palaikomojo gydymo etapų duomenis:

- Sprendimų medžio modelis (angl. *Decision tree model*) taikytas įvertinti gydymo indukcinėje fazėje rezultatus (pav 10.1);



Pav. 10.1. Ekonominėje analizėje **indukciniam** gydymo etapui taikyto modelio schema.

- Būklių perėjimo Markovo modelis (angl. *Markov model*) taikytas įvertinti ilgalaikius palaikomojo gydymo rezultatus (pav 10.2.).



Pav. 10.2. Ekonominė analizėje **palaikomajam** gydymo etapui taikyto modelio schema.

Pacientai, pasiekę atsaką ar remisiją indukcijos arba uždelsto klininio atsako fazėje, patenka į modelio palaikomojo gydymo fazę ir toliau yra gydomi tuo pačiu vaistiniu preparatu iki atsako į gydymą praradimo, OK paūmėjimo ar mirties. Pacientai, nepasiekę klininio atsako patenka į aktyvaus opinio kolito būklę ir jiems taikomas įprastas gydymas. Gydomi nebiologiniais vaistiniais preparatais pacientai taip pat gali pasiekti atsaką be remisijos, remisiją, arba būti operuojami.

Pagal ligos kontrolės lygį išskiriant šias sveikatos būkles: aktyvus opinis kolitas (1), klininis atsakas be remisijos (2), remisija (3); Pirmoji ir antroji operacijos (operacija ir pooperacinis laikotarpis, trukmė 6 mėn.); Sveikatos būklės po operacijų: po 1-osios op. su komplikacijomis (4), be komplikacijų (5), būklė po 2-osios op. (laikoma, kad komplikacijos nebepatiriamos) (6); Mirtis (7).

Pagrindinės vertinamosios baigtys - klinikinė remisija ir atsakas buvo vertinamos remiantis Mayo įverčiu.

Modelyje taikytos tikimybės

Pagrindinėje atvejo analizėje taikyta prielaida, kad duomenis ekstrapoliuojant ilgalaikėje perspektyvoje po tyrimo trukmės, pacientų rizika prarasti atsaką bus pastovi, t.y. remiantis klininio tyrimo metu stebėtais duomenimis. Atvejai, kai modelyje daromos prielaidos, jog atsako tikimybės sumažės iškart (1) arba po 2 m. mažinant 25 proc. kasmet (2), apžvelgtos scenarijų analizėje.

Modelyje taikytos tikimybės pagrįstos literatūros šaltiniais:

Operacijos tikimybės, pagrindinėje atvejo analizėje, taikyti *Misra et al.* 2016 [8] publikacijos duomenys, remiantis, kad studijos duomenys naujausi, didelė populiacija ir šie duomenys buvo taikyti ir ankstesniuose OK vertinimuose [4]. Komplikacijų dažnis po operacijos nustatytas Segal et al. 2018 [10] analizės metu. Duomenys, apie pacientų dalį, patiriančią komplikacijas po 1-osios operacijos (33.5 proc.), modelyje įtraukti iš publikacijos, taikytos ir ankstesniuose OK vertinimuose [4].

Modelyje daryta prielaida, kad gydomas OK neturi įtakos bendram pacientų mirtingumui, todėl mirties rizikai įvertinti prieš operaciją ir po jos buvo naudojami nuo amžiaus priklausomos visų

priežasčių mirtingumo rizikos 0-85 m. amžiaus 2018 m. LT duomenys [12] ir nuo 86 m. Jungtinės Karalystės.

Pacientams, kuriems atliekama kolektomija, buvo pridėta papildoma perioperacinių komplikacijų ir mirtingumo rizika (1,3 koef.) remiantis literatūros duomenimis [13].

Vertinant nepageidaujamus reiškinius į analizę įtraukti tik su pavojingomis infekcijomis susiję hospitalizacijos įvykiai. Nepageidaujamų reiškinių dažniai į analizę įtraukti remiantis didelės apimties realios praktikos psoriaze sergančių pacientų tyrimo duomenimis (angl. *real-world study*) (PSOLAR, [11], lentelė 10.1.).

Lentelė 10.1. Nepageidaujamų reiškinių (pavojingų) tikimybės remiantis PSOLAR tyrimo duomenimis

Treatment	Rate per 100 patient-years	Rate per cycle (calculated)	Source
Ustekinumab	0.83%	0.032%	PSOLAR study (Kalb et al. 2015) (44)
Infliximab	2.49%	0.097%	PSOLAR study (Kalb et al. 2015) (44)
Adalimumab	1.97%	0.076%	PSOLAR study (Kalb et al. 2015) (44)
Vedolizumab	0.83%	0.032%	Assumed same as ustekinumab
CT	0.83%	0.032%	Assumed same as ustekinumab

Tarnyba sutinka, kad Pareiškėjo modeliuojamų sveikatos būklių ir patekimo į jas tikimybės bei šaltiniai yra pagrįsti ir tinkami.

Klinikiniai įrodymai

Ekonominė analizė buvo atlikta naudojant tinklinės meta analizės (TMA) duomenis. Pagrindinio atvejo analizė atlikta pagal ITT (angl. *intention-to-treat*) populiaciją iš klinikinio tyrimo UNIFI indukcinės ir palaikomo gydymo etapų. UNIFI klinikiniame tyrime ustekinumabas lyginamas su geriausiu palaikomuoju gydymu (placebu) (tiesioginis palyginimas). Su kitais palyginamaisiais duomenys įtraukti iš tinklinės meta analizės (netiesioginis palyginimas).

Atsižvelgiant, kad Paraiška pateikta tik daliai indikacijos, ekonominėje analizėje iš TMA įtraukti pacientų grupės, kurių atsakas buvo nepakankamas į įprastą gydymą, duomenys (pacientai, kurie gavo pakankamą atsaką gydant biologiniais vaistinais preparatais, į analizę neįtraukti).

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad į TMA įtraukti klinikiniai tyrimai su skirtingais tyrimų dizainais:

- 1) Tyrimai, kuriuose perrandomizacija nebuvo vykdoma ir visų randomizuotų pacientų populiacija buvo įtraukta gydymo efektyvumui tyrimo pabaigoje įvertinti (angl. *treat-through* dizaino, tiesiogiai leidusio interpretuoti duomenis nuo indukcijos iki 1-ųjų metų lyginant su placebo (t.y. infliksimabo (ULTRA II) ir adalimumabo (ACT I) tyrimai));
- 2) Tyrimai, kuriuose tik į indukcinį gydymą atsakę pacientai buvo pakartotinai randomizuojami palaikomajam gydymui (angl. *based on re-randomized response (response based)* dizaino, vedolizumabo (GEMINI I), tofacitinibo (OCTAVE) ir ustekinumabo (UNIFI)).

Dėl heterogeniškumo įtakos palaikomosios fazės veiksmingumo rezultatams Tarnyba kreipėsi į Pareiškėją, prašant paaiškinti ustekinumabo veiksmingumą prieš kitus preparatus. Pareiškėjui nustatyti heterogeniškumai buvo žinomi, todėl atitinkamai Tarnybai buvo pateikti išsamūs atsakymai ir skaičiavimai, kuriuos Pareiškėjas taikė siekdamas sumažinti į TMA įtrauktų klinikinių tyrimų skirtumus ir sumažinti neapibrėžtumus.

“Tyrimuose, taikiusiuose pakartotiną randomizaciją, vertinamosios baigtys buvo matuojamos tik po atsako į indukcinį gydymą, t.y. pacientams atsakiusiems į indukciją (angl. responders). Tačiau šiuose tyrimuose taip pat buvo stebimi ir pacientai, kurie neatsakė į indukcinį gydymą (angl. non-responders) ir šių pacientų duomenys galėjo būti pakartotinai analizuojami kaip atitinkantys treat-through dizaino tyrimo šaką, bei galėjo būti įtraukti į tinklinę metaanalizę, atliekamą pagal treat-through dizainą. Taip pat į šio dizaino metaanalizę buvo galima įtraukti ir indukcinio gydymo placebo šakos pacientų duomenis. Šis dizainas, kuris išlaiko pradinę randomizaciją, ir buvo pasirinktas ustekimumabo tinklinei metaanalizei“.

Žemiau pateikiama iliustracija vaizduojanti kaip tyrimai, kuriuose buvo vykdoma perrandomizacija buvo perskaičiuoti ir adaptuoti, siekiant išlaikyti duomenų vientisumą pagal tyrimus, kurių randomizacija buvo vykdoma tyrimo pradžioje (Pav. 10.3).

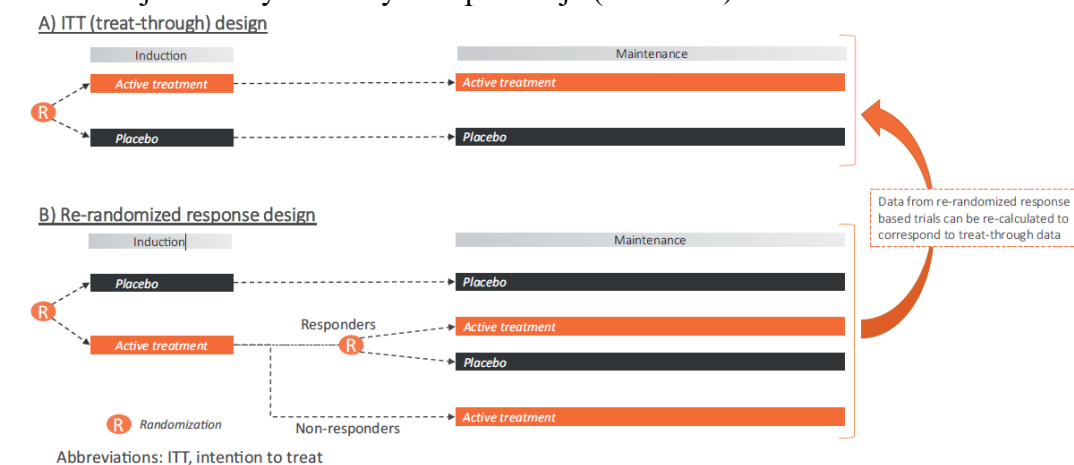


Figure 1. Treat-through and response-based re-randomized trial designs.

Pav. 10.3. Į TMA įtrauktų skirtingų tyrimo dizainų adaptavimas

Apibendrinant duomenis, Tarnyba atsižvelgdama į Pareiškėjo pateiktus perskaičiavimus, papildančią informaciją (indukcinio etapo, netiesioginio palyginimo pogrupiuose, kuriuose buvo pasiektas klinikinis atsakas indukcijos metu ir kt.), informaciją pagrindžiančius šaltinius (Welty et al., Naessens et al 2020, [14, 15]) bei tai, kad šis tyrimo dizainų adaptavimo metodas buvo taikytas ankstesnėje vaistinių preparatų vertinimo praktikoje (GOL, TOF, VDZ, [16, 17] ir STV agentūrų įvertintas priimtinu (NICE, SMC ir CADTH, [18-23] vertina, kad ustekimumabo ir kitų vaistinių preparatų vienerių metų efektyvumas palygintas metodologiškai teisingai.

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad Pareiškėjui adaptavus duomenis ir sumažinus tyrimų heterogeniškumus dėl tyrimų dizainų, lieka neapibrėžtumas dėl tyrimų suderinamumo pritaikant statistinės meta analizės metodus.

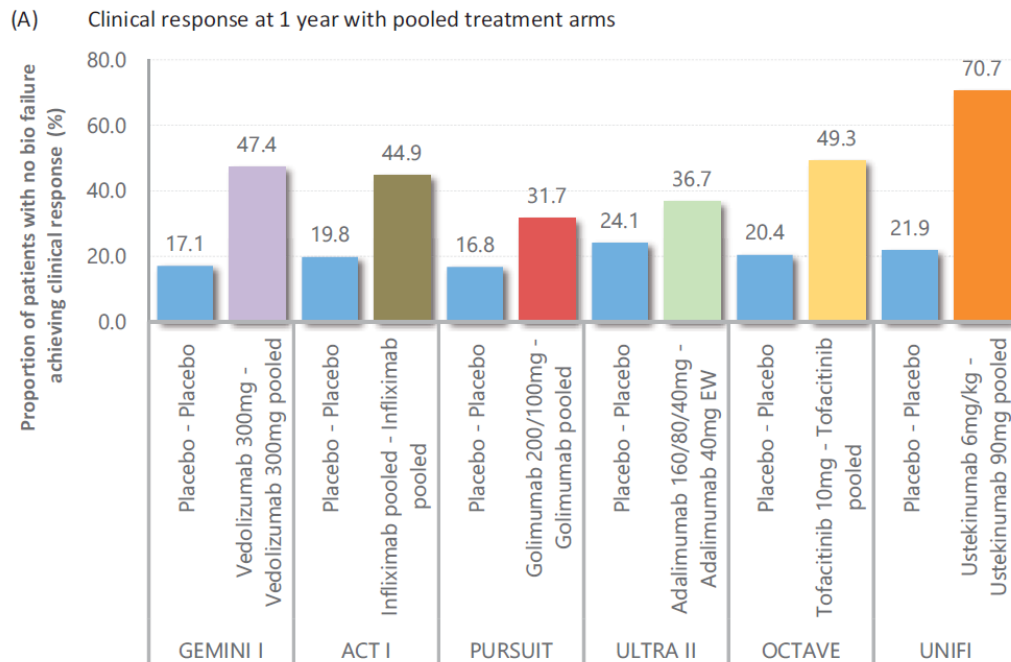
Pareiškėjas tinklinėje meta analizėje pateikė palyginamuosius klinikinio atsako, remisijos ir gleivinės gijimo efektus ir tikimybes, taikydamas fiksuotų poveikių (angl. *fixed effects*) statistinį modelį, remiantis nuokrypio rodiklio vertėmis (angl. *deviance information criterion, DIC*). Kaip alternatyva, Pareiškėjo buvo įvertinti efektai taikant atsitiktinių poveikių (angl. *random effects*) statistinį modelį **indukcijos fazėje**, tačiau atsitiktinių poveikių metodas palaikomojo gydymo etape, Pareiškėjo atskirai nevertintas.

Tarnyba, atsižvelgdama, kad analizės rezultatai nerodo duomenų nesuderinamumo ($p > 0.05$), vertinant vienerių metų klinikinę remisiją vedolizimumabo, adalimumabo ir placebo tinkle bei tai, kad rezultatai, vertinant palyginamuosius efektus ir tikimybes indukcijos fazėje, taikant tiek fiksuotų tiek atsitiktinių poveikių statistinius metodus, gauti panašūs, daro prielaidą, kad atsitiktinių imčių metodo taikymas palaikomojo gydymo etape, neturėtų reikšmingos įtakos analizės rezultatams.

Vertinant, kad nustatyti TMA neapibrėžtumai (skirtingi tyrimo dizainai ir kt.) buvo koreguoti taikant pagrįstą metodologiją, ši tinklinė meta-analizė rodo, kad ustekinumabas savo veiksmingumu yra pranašesnis už TNFi (adalimumabą, infliksimabą) ir vedolizumabą, duomenis vertinant indukcijos bei palaikomojo gydymo fazėse iki 1-erių metų.

Modelyje perėjimo tarp būklių tikimybės buvo apskaičiuojamos naudojant bendrus TMA surinktus duomenis (angl. *pooled data*) visiems palyginamiesiems vaistiniams preparatams.

Apskaičiuotos perėjimo tarp būklių tikimybės grafiškai pavaizduotos žemiau paveiksle 10.4 ir 10.5.



Pav. 10.4. Perėjimo tarp būklių tikimybės pagal klinikinę atsaką indukcijos bei palaikomojo gydymo fazėse iki 1-erių metų, bendri duomenys (angl. *pooled data*)

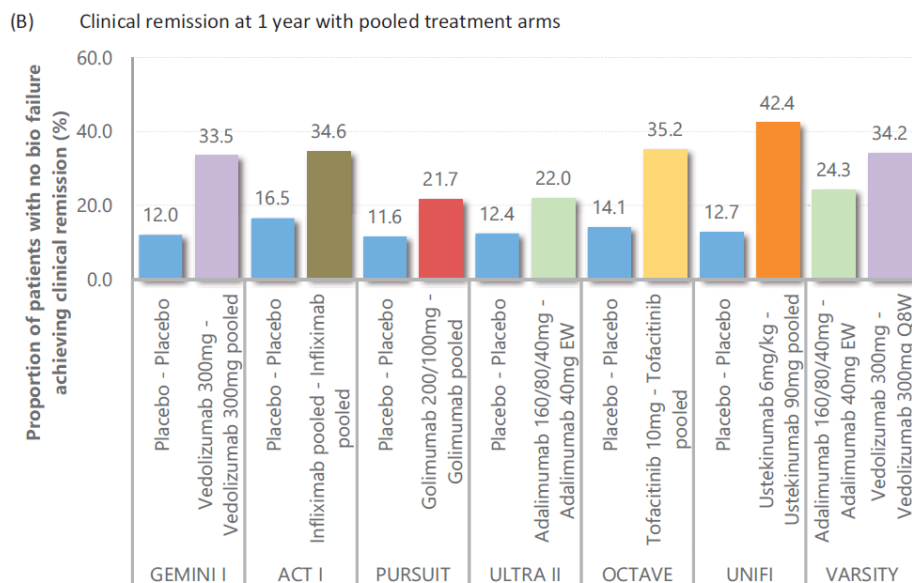


Figure 4. Data inputs (non-biologic failure population, 1-year NMA).

Pav. 10.5. Perėjimo tarp būklių tikimybės (pagal klinikinę remisiją) indukcijos bei palaikomojo gydymo

fazėse iki 1-erių metų, bendri duomenys (angl. *pooled data*)

Rezultatai, kai duomenys vertinti atsižvelgiant į atskiras vaistinių preparatų dozes (angl. *unpooled data*), Pareiškėjo pateikti jautrumo analizėje. Analizės rezultatai parodė, kad reikšmingos įtakos duomenų bendrinimas neturėjo (angl. *pooled data*), todėl Tarnyba sutinka, kad Pareiškėjo analizė tinkama ir buvo papildomai įvertinti galimus modelio neapibrėžtumus lemsiantys veiksniai.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Sukuriama nauda buvo vertinta pagal sukuriamus QALY. Pagrindinio atvejo analizėje naudojami *Woehl et al.* [24] aprašyti gyvenimo kokybės koeficientai.

Modelyje taip pat buvo atsižvelgta į natūralų gyvenimo kokybės sumažėjimą didėjant amžiui (dėl prastėjančios psichologinės ir fizinės būklės bei dėl gretutinių ligų). Tam buvo panaudotas *Ara et al.* [25] algoritmas, kuris jau buvo įvertintas laikomas tinkamu ir kituose Tarnybos atliktuose vertinimuose. Sudarant *Ara et al.* algoritmą buvo panaudoti duomenys apie respondentų sveikatos būklę ir užpildyti EQ-5D klausimynai. Gyvenimo kokybės reikšmė naudojant šį algoritmą priklauso nuo žmogaus lyties ir amžiaus ir gali būti apskaičiuojama pagal šią lygtį:

$$U_{\text{Base}}(\text{age, gender}) = 0.9508566 + 0.0212126 * \text{Male} - 0.0002587 * \text{Age} - 0.0000332 * \text{Age}^2$$

Gyvenimo kokybės praradimai susiję su gydymo komplikacijomis

Įvertinti gyvenimo kokybės praradimus patiriamus dėl pirmosios ir antrosios operacijos bei pooperacinių komplikacijų buvo panaudoti *Arseneau et al.* publikacijos duomenys [26].

Dėl sunkių infekcijų etvejų gyvenimo kokybės praradimai buvo įvertinami, atsižvelgiant į *Stevenson et al.* publikacijos duomenis [27].

Nesant alternatyvių Lietuvos populiacijai pritaikytų panašių duomenų šaltinių, Pareiškėjo pasirinkti gyvenimo kokybės šaltiniai yra laikomi pagrįstais ir tinkamais (lentelė 10.2.).

Lentelė 10.2. Pagrindinio atvejo analizėje naudotos gyvenimo kokybės koeficientų reikšmės.

Parameter	Base-case value	Low value	High value	Comment
Pre-surgery health state utilities: remission	0.870	0.827	0.914	Woehl et al. 2008
Pre-surgery health state utilities: response	0.760	0.722	0.798	Woehl et al. 2008
Pre-surgery health state utilities: active UC	0.410	0.390	0.431	Woehl et al. 2008
Surgery health state utilities: 1 st surgery	0.614	0.583	0.645	Arseneau et al. 2006
Surgery health state utilities: 2 nd surgery	0.614	0.583	0.645	Arseneau et al. 2006
Post-surgery health state utilities: post 1st surgery remission	0.715	0.679	0.751	Arseneau et al. 2006
Post-surgery health state utilities: post 2nd surgery remission	0.715	0.679	0.751	Arseneau et al. 2006
Serious infection utility decrement	0.156	0.148	0.164	Stevenson et al. 2016

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad pacientų gyvenimo kokybei įvertinti nebuvo panaudotos UNIFI klinikinio tyrimo metu nustatytos gyvenimo kokybės koeficientų reikšmės, tačiau Pareiškėjo taikytas šaltinis ir koeficientai Tarnybai žinomi iš ankstesnių vaistinių preparatų skirtų OK gydymui vertinimų ir atsižvelgiant, kad šiuo būdu yra išlaikomas vientisumas ir šaltinis yra pagrįstas, laikoma, kad sveikatai sukuriama nauda vertinta tinkamai.

Vaistinių preparatų ir paslaugų kaštai

Vaistų kainos analizėje taikomos pagal VLK kompensuojamųjų vaistų kainyną arba gamintojo deklaruotą/taikomą kainą, kai vaistas nėra kompensuojamas. Dozavimo režimai ir vaistinių preparatų poreikis šioje analizėje atitinka vaistų dozavimą klinikiniuose tyrimuose, tačiau atkreipiamas dėmesys, kad Pareiškėjas modelyje taikė prielaidą, kad **30 proc. pacientų vartos didesnę vaistų dozę**, todėl buvo pakartotinai kreipiamasi prašant paaiškinti tokios ribos pasirinkimą bei pateikti tai pagrindžiantį informacijos šaltinį.

Pareiškėjo duomenimis, „*kaštų efektyvumo modelyje pasirinkta didesnę TNF α inhibitorių ir vedolizumabo dozę naudojančių pacientų proporcija (30 proc.) paremta literatūros šaltiniais: Realia klinikinę praktiką (angl. real-world evidence) vertinusios sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis (31) TNF α inhibitorių atveju padidintą vaistų dozę naudojo nuo 5% iki 50% į indukcijos fazę įtrauktų pacientų ir nuo 15,2% iki 70,8% atsaką indukcijos fazėje pasiekusių pacientų. Vedolizumabo atveju padidintą vaistų dozę naudojo nuo 9,9% iki 47,1% į indukcijos fazę įtrauktų pacientų ir 20% atsaką arba remisiją palaikomojo gydymo fazėje pasiekusių pacientų (32). Ehrenberg et al 2020 publikacijoje (33) teigiama, kad gydant uždegiminę žarnyno ligą (angl. inflammatory bowel disease) dažniausiai dozės padidinimas stebėtas infliksimabu gydytiems pacientams (39%), rečiau – gydytiems adalimumabu (28%), vedolizumabu (23%), ustekinumabu (22%), certolizumabu pegol (20%), ir golimumabu (14%). NICE vertinime “Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID1511]” teigiama, kad “Dose escalation of anti-TNFs has been reported as approximately 30% at 12 months to 50% at 3 years due to loss of response”; psl. 28 (11). Šis teiginys grindžiamas dvejomis publikacijomis, įtrauktomis į aukščiau paminėtą sisteminę literatūros apžvalgą (Patel et al 2017 (34) ir Rostholder et al 2012 (35)) ir dvejomis kitomis publikacijomis (Fausel et al 2015 (36) ir Lindsay et al 2017 (37)).“*

Atsižvelgiant į šaltiniuose pateiktą informaciją, bei tai, kad Ustekinumabo charakteristikų santraukoje pažymėta, jog nesant gydymo poveikio vaisto dozę galima didinti (skiriant 90 mg SC ne kas 12 sav., bet kas 8 sav. [38]), bei tai, kad duomenų apie didesnę ustekinumabo dozę vartojančių pacientų proporciją realioje klinikinėje praktikoje kol kas nėra daug, ir, kad JA pasirinktos 10 proc. ir 50 proc. proporcijų, abiejų scenarijų atvejais ustekinumabo kaštų naudingumo vertė (ICER) neviršijo vidutinei ligos naštai priskirto vertės dydžio [39], Tarnyba sutinka su paraiškoje taikoma prielaida.

Pareiškėjas vertindamas sveikatos paslaugų kaštus naudojo SAM ir VLK įsakymais nustatytais ambulatorinių ir stacionarinių paslaugų įkainiais. Vertinant stacionarinio gydymo kaštus, kaina nustatyta pagal DRG metodą įvertinant kaštus pagal 2018 metais suteiktas paslaugų apimtis ir 2021 metais taikomą DRG bazinę kainą ir koeficientus.

Sveikatos būklių kaštai ir ASPP poreikis

Biologinių vaistų administravimo kaštams apskaičiuoti taikyti dienos stacionaro įkainiai (angl. - gastroenterology, rheumatology or dermatovenerology with IV biological therapy). Skiriant ĮG – specialisto konsultacija (angl. - gastroenterologist, level III).

Sveikatos būklių kaštams apskaičiuoti Pareiškėjas įtraukė specialistų konsultacijas, kraujo ir šlapimo tyrimus, endoskopijas, stacionarinių paslaugų, krūtinės rentgeno, tuberkuliozės, hepatito ir kitus tyrimus. Paslaugų poreikis buvo įvertintas remiantis Lietuvos opinio kolito gydymo tvarkos aprašu [1] bei Tsai et al. 2008 [31] ir Sandborn et al. 2016 [32] tyrimų rezultatais. Tsai et al. modelyje paslaugų poreikio dažniai buvo apskaičiuoti remiantis infliksimabo klinikinių tyrimų ACT post hoc analize, kuri taip pat buvo publikuota NSRC (angl. *the National Schedule of Reference Costs*). Kaštai analizėje buvo vertinami pagal Lietuvoje galiojančius paslaugų įkainius.

Lentelė 10.3. Sveikatos priežiūros paslaugų poreikis sergant OK.

Table 1. Resource use per patient per year							
	Unit cost	R	M	MS	TD	PSR	PSC
Consultant visit	£92.44	2	4.5	6.5	6.5	1.5	1.75
Hospitalization episode (SC)	£2972.21	0.3	0.3	0.3	1.3	–	3.25
Hospitalization episode (IFX)	£2972.21	0.2	0.2	0.2	1.3	–	3.25
Blood tests	£2.93	3.25	3.9	6.5	65	1.5	3.25
Elective endoscopy	£1309.00	0.2	0.5	2.0	–	1.25	0.65
Emergency endoscopy	£1771.50	–	0.25	0.75	–	0.5	0.125
Aminosalicylates*	£185.51	71.6%	71.6%	71.6%	71.6%	–	–
Immunosuppressants*	£243.88	46.4%	46.4%	46.4%	46.4%	–	–
SC	Cost/cycle	£259.30	£423.05	£892.95	£754.03	£394.05	£1672.78
IFX	Cost/cycle	£202.97	£366.72	£836.52	£754.03	£394.05	£1672.78

R, remission; M, mild; MS, moderate-severe; TD, temporary discontinuers; PSR, postsurgery remission; PSC, postsurgery complications; SC, standard care; IFX, infliximab; cost/cycle, 8-week cycle and 6.5 cycles in 1 year.
*Proportion of patients taking the medication.

Kadangi minėtame Tsai et al. 2008 [31] šaltinyje nebuvo įtrauktos 1-osios ir 2-osios operacijų sveikatos būklės, Pareiškėjas modelyje taikė prielaidą, kad sveikatos priežiūros paslaugų poreikis ir kaštai bus tokie pat kaip aktyvaus opinio kolito būklės metu. Stacionariųjų paslaugų poreikis kai nėra atliekamos operacijos modelyje įtrauktas remiantis Sandborn et al. 2016 [32].

Kolektomijos kaštai buvo pagrįsti Buchanan et al. 2011 [37] Europos duomenų bazės duomenimis. Modelyje taikyta prielaida, kad atstatomoji kolektomijos procedūra (angl. - *restorative IPAA surgery*, Būklė: Didžiosios plonosios ir storosios žarnos procedūros – kai būklė sudėtinga, G02A) nustatoma 40 proc. atvejų, kai ileostomijos (angl. - *continent ileostomy surgery*, Būklė: Didžiosios plonosios ir storosios žarnos procedūros – kai būklė vidutinio sunkumo, G02B) – 60 proc. atvejų.

Apskaičiuojant bendruosius operacijos kaštus taip pat buvo pridėta vienkartinė išlaidų suma dėl ūmių komplikacijų (G05B).

Kadangi Lietuvoje dalis procedūrų (pvz., kraujo tyrimas) yra įtraukta į įkainius arba šios paslaugos yra atliekamos BPG, Pareiškėjas adaptuodamas modelį kai kurių paslaugų poreikio ir kaštų nevertino. Tarnyba kolektomijos kaštų apskaičiavimo proporcijas ir šaltinį vertina tinkamu. Į analizę įtraukti kaštai, taip pat pagrįsti ir yra tinkami. Tarnyba atliko perskaičiavimus su naujausiomis vaistinių preparatų kainyno ir sveikatos priežiūros paslaugų kainomis. Apskaičiuoti kaštai padidėjo, tačiau esminių skirtumų kaštų naudingumui nenustatyta.

Nepageidaujamų reakcijų kaštai

Į analizę įtraukti tik su pavojingomis infekcijomis susiję hospitalizacijos įvykiai. Pavojingų infekcijų kaštai skaičiuoti (remiantis atvejų dažniu) pagal Lietuvoje taikomą metodą, šiems giminingų diagnozių grupėms: E62A, E62B, E69A, E69B, L63A, L63B, T60A, T60B, and T60C [34], kaip vienkartinė išlaidų suma (angl. – *one off*). Tarnyba vertina, kad NR kaštai adaptuoti tinkamai ir vertinimų praktikoje gali būti taikomi kaip bendri vienkartiniai NR kaštai (angl. – *one off*).

Rezultatai

Pareiškėjo apskaičiuota ligos našta patenka į sunkiai ligos naštai priskiriamą grupę. Detalaus apskaičiavimo Pareiškėjas nepateikė, tačiau Tarnyba daro prielaidą (remiantis pareiškėjo apskaičiuotu 0,79 koeficientu), kad ligos našta buvo apskaičiuota netinkamai, įvedant nediskontuotus standartinio gydymo (IG) sukuriamus kokybiškus gyvenimo metus.

Tarnybai atlikus skaičiavimus pagal modelyje įtrauktus tiriamųjų duomenis, dabartiniu gydymu laikant tiek standartinį gydymą (IG), tiek kitus palyginamuosius (ADA, INF, VDZ, atsižvelgiant, kad IG nėra tinkamas palyginamasis vaistas Lietuvos klinikinėje praktikoje) gauta vidutinei ligos naštai priskiriama grupė (0,56) [40].

Įprastinio atvejo analizė:

Kaštų naudingumo analizės rezultatai ustekinumabą lyginant su kitais aktualiais palyginamaisiais pateikti žemiau lentelėje 16. Gautais duomenimis, vartojant ustekinumabą QALYs sukuriama daugiau nei gydant ADA (****), INF (****), VDZ (****) ir ĮG (****).

Ustekinumabo kaštai didžiausi lyginant su palyginamaisiais vaistiniais preparatais, tačiau nei vienu atveju apskaičiuoti ICER neviršija vidutinei ligos naštai Lietuvai taikomo referencinės kaštų naudingumo vertės dydžio (52 393 Eur/QALY) (lentelė 10.4.).

Lentelė 10.4. Pareiškėjo pateiktos pagrindinės atvejo analizės ustekinumabo ir palyginamųjų rezultatai

	Total Costs, Eur	Total QALYs	Incremental Costs, Eur Ustekinumab vs.	Incremental QALYs Ustekinumab vs.	ICER Ustekinumab vs.
Ustekinumab	*****	*****	*****	*****	-
Infliximab	*****	*****	*****	*****	27,513
Adalimumab	*****	*****	*****	*****	32,872
Vedolizumab	*****	*****	*****	*****	24,016
CT	*****	*****	*****	*****	36,847

Dėl pasikeitusių sveikatos priežiūros paslaugų bei vaistinių preparatų kainyno kainų, Tarnyba perskaičiavo analizės rezultatus su naujausiomis kainomis [29, 30,]. Kitos Pareiškėjo taikytos prielaidos nekeistos.

Gautais duomenimis, visų vaistinių preparatų sveikatos būklių kaštai padidėjo, tačiau kadangi, vedolizumabo bazinė kaina modelyje buvo taikyta didesnė nei naujausiame kainyne vedolizumabui taikoma kaina [29], gauti bendri vedolizumabo kaštai padidėjo mažiausiai (lentelė 10.5.).

Lentelė 10.5. Tarnybos apskaičiuoti pagrindinės atvejo analizės ustekinumabo ir palyginamųjų rezultatai su atnaujintais įkainiais (nuo 2021 m. III ketv.)

	Total Costs, Eur	Total QALYs	Incremental Costs, Eur Ustekinumab vs.	Incremental QALYs Ustekinumab vs.	ICER Ustekinumab vs.
Ustekinumab	*****	*****	*****	*****	-
Infliximab	*****	*****	*****	*****	27 056
Adalimumab	*****	*****	*****	*****	28 240
Vedolizumab	*****	*****	*****	*****	28 617
CT	*****	*****	*****	*****	36 353

Taip pat Tarnyba perskaičiavo rezultatus taikant 3,5 proc. diskontavimo koeficientus sukuriamai naudai [41] ir kaštams vietoje 5 proc. (su atnaujintais įkainiais). Kitos Pareiškėjo taikytos prielaidos nekeistos.

Pasikeitus diskontavimo koeficientui, kaštai gydant visais lyginamais vaistiniais preparatais išauga, tačiau reikšmingų pokyčių nenustatyta (vaistinių preparatų kainos ir sukuriamos naudos vertinimu eiliškumas nekinta) (lentelė 10.6.).

Lentelė 10.6. Pagrindinės atvejo analizės ustekinumabo ir palyginamųjų rezultatai, atnaujintomis kainomis, taikant 3,5 proc. metinį diskontavimą

	Total Costs, Eur	Total QALYs	Incremental Costs, Eur Ustekinumab vs.	Incremental QALYs Ustekinumab vs.	ICER Ustekinumab vs.
Ustekinumab	*****	*****	*****	*****	-
Infliximab	*****	*****	*****	*****	26 869
Adalimumab	*****	*****	*****	*****	28 053
Vedolizumab	*****	*****	*****	*****	28 238
CT	*****	*****	*****	*****	35 939

Kaštų analizės rezultatai atsižvelgiant į palyginamųjų vaistinių preparatų taikomas prieinamumo gerinimo ir rizikos pasidalinimo sutartis (PGS)

Tarnybai yra žinoma, kad dėl vaistinių preparatų adalimumabo, infliksimabo ir vedolizumabo yra pasirašytos prieinamumo gerinimo sutartys [42]. Atlikti apskaičiavimai su sutartyse nurodytomis konfidencialiomis vaistinių preparatų kainomis yra pateikti ekonominio vertinimo priede.

Pagal rezultatus adalimumabas ir infliksimabas yra pigiausios alternatyvos, kurių suminiai gydymo kaštai gyvenimo perspektyvoje mažesni nei vedolizumabo ir ustekinumabo, tačiau sveikatai sukuriama nauda (QALYS) didžiausia gydant ustekinumabu.

Apskaičiuotas ICER ustekinumabą lyginant su palyginamaisiais vaistiniais preparatais (INF, ADA, VDZ, CT) nustatytos vidutinio sunkumo ligos naštai, kaštų naudingumo vertės (52 393 Eur/QALY) neviršija [43].

Pareiškėjo keltos prielaidos KNA yra laikomos tinkamomis ir pagrįstomis, todėl pagrindinio atvejo analizės rezultatai taikant naujausias bazines kainas, nekeičiant kitų Pareiškėjo taikytų nustatymų, yra laikoma galutine pagrindinio atvejo analize, o jos rezultatai yra tinkami išvadoms formuoti.

Pagal atliktus skaičiavimus siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę.

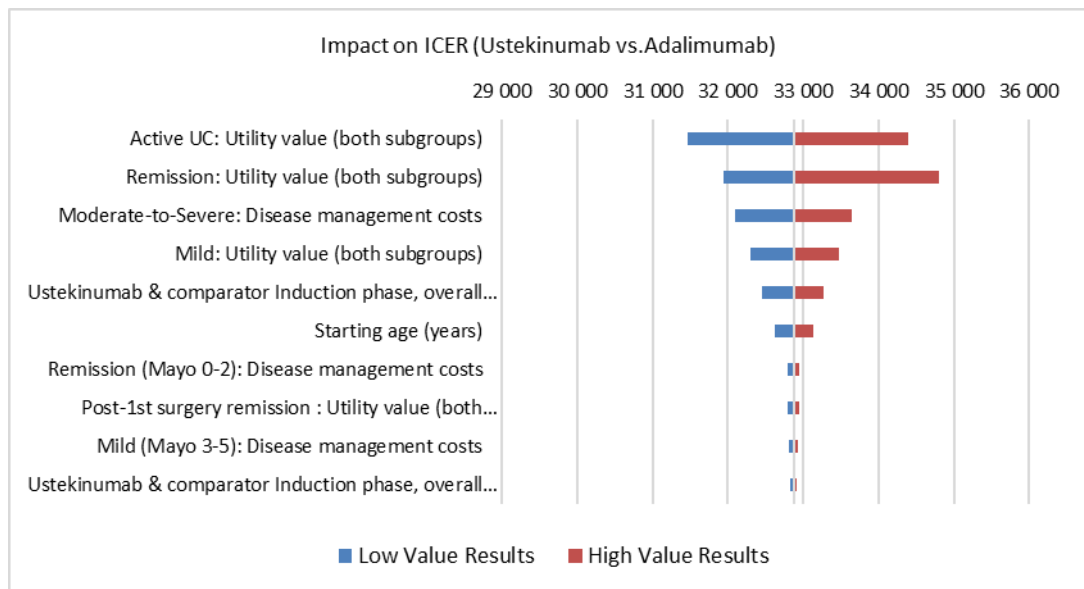
Įprastinio atvejo JA

Pareiškėjas pateikė Jautrumo analizių rezultatus lyginant ustekinumabą su adalimumabu, vedolizumabu, infliksimabu ir įprastu gydymu pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu, kuriems buvo nepakankamas atsakas į įprastą gydymą, dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

Atkreipiamas dėmesys, kad kaip ir pagrindinės atvejo analizės metu nustatytais rezultatais, nei vieno veiksnio analizuoto JA metu aukščiausiomis vertėmis ICER neviršijo referencinės kaštų naudingumo vertės (taikomos apskaičiuotai vidutinei ligos naštai, 52 393 Eur/QALY).

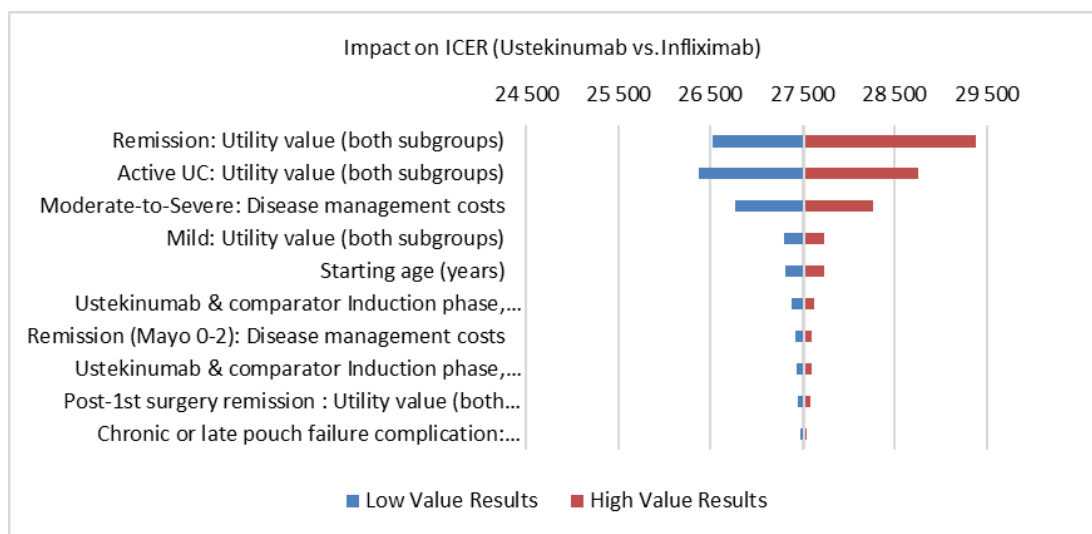
Deterministinės analizės rezultatai ustekinumabą lyginant su adalimumabu pateikti žemiau vienvieksnės JA Tornado paveiksle (Pav. 10.6.).

Didžiausią įtaką ICER rodikliui parodė naudingumo koeficientai aktyvaus OK ir remisijos būklių metu ir sveikatos būklių kaštai (angl. – *disease management costs*).



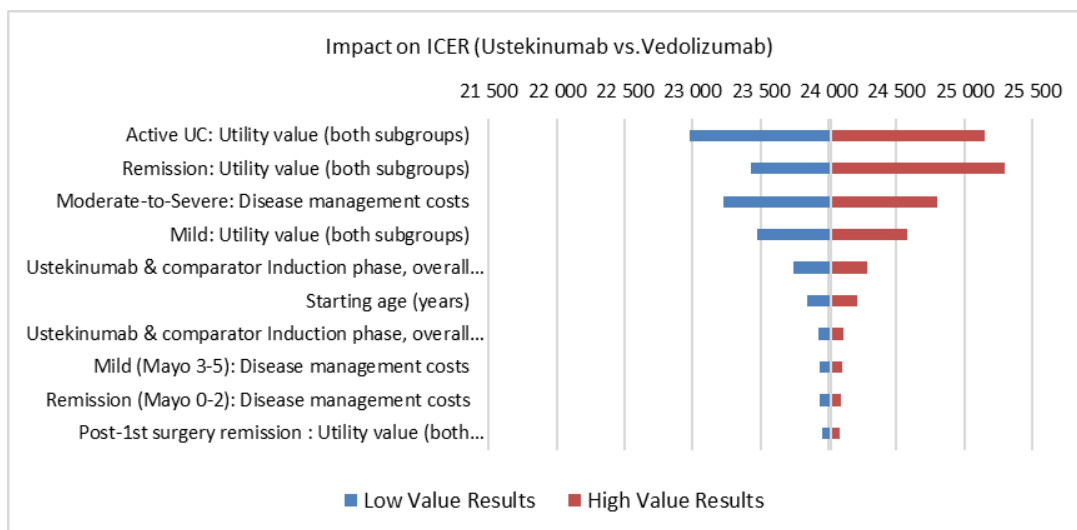
Pav. 8. Deterministinė jautrumo analizės rezultatai: ustekinumabas lyginant su adalimumabu; Tornado diagrama

Panašūs JA rezultatai gauti ustekinumą lyginant su infliksimabu: didžiausią įtaką ICER rodikliui parodė naudingumo koeficientai aktyvaus OK ir remisijos būklių metu ir sveikatos būklių kaštai (pav. 10.7.).



Pav. 9. Deterministinė jautrumo analizės rezultatai: ustekinumabas lyginant su infliksimabu; Tornado diagrama

Pareiškėjas, atsižvelgiant į Tarnybos prašymą papildė jautrumo analizę Lietuvai OK gydymui aktualių palyginamųjų vaistinių preparatų vedolizumabu. Gauti panašūs JA rezultatai kaip ir su kitais palyginamaisiais: didžiausią įtaką ICER rodikliui parodė naudingumo koeficientai aktyvaus OK ir remisijos būklių metu ir sveikatos būklių kaštai (pav. 10.8.).



Pav. 10.8. Deterministinė jautrumo analizės rezultatai: ustekinumabas lyginant su vedolizumabu; Tornado diagrama

Pareiškėjas taip pat pateikė papildomas jautrumo analizes lyginant ustekinumabą su įprastine terapija, tačiau atkreipiame dėmesį į tai, kad įprastinė terapija nėra tinkamas palyginamasis gydymas.

Scenarijų analizės

Pareiškėjas scenarijų analizėje įvertino pagrindinėje atvejo analizėje taikytų prielaidų alternatyvas. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad didžioji dalis JA vertintų modelio struktūros, metodologinių ir kitų prielaidų ICER pokyčiui reikšmingos įtakos neturėjo: ICER svyruoja mažiau nei +/- 10 proc. Išimtinai ženkliai rezultatai kinta vertinant scenarijų, kai, “ekstrapoliuojant gydymo naudą į laikotarpį po klinikinio tyrimo stebėsenos pabaigos gydymo nauda gydant toliau nesireiškia (lygi 0)“. Didžiausias pokytis stebimas vedolizumabo skyrimo atveju, kai ženkliai išauga vaistų skyrimo ir administravimo kaštai (scenarijus 6).

Atsižvelgiant, kad prielaida realioje klinikinėje praktikoje nėra tikėtina, kad gydant vedolizumabu gydymo nauda nesireikš, Tarnyba vertina, kad tai nėra esminis veiksnys lemiantis ustekinumabo kaštų naudingumo rezultatus.

11. IŠVADA

TV vertinimo išvada:

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligos, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato palyginamasis efektyvumas yra didesnis

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika;

FE vertinimo išvada:

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligos, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Farmakoekonominis vertinimas atliktas pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opinio kolitu ir kuriems buvo nepakankamas atsakas į **įprastą gydymą** (angl. – *conventional therapy, IG*), dingęs atsakas ar jie tokio gydymo netoleravo, arba jiems yra medicininių kontraindikacijų tokiam gydymui.

Siūlomo kompensuoti vaistinio preparato kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę.

12. REKOMENDACIJA

Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymą Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų, medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“;

Rekomenduojama **kompensuoti** vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą dalinę indikaciją, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir atitiktis referencinei naudingumo vertei.

13. PRIEDAI

Priedas Nr. 1. Literatūros sąrašas, 13 lapų;

Priedas Nr. 2. Vaistinio preparato klinikinio vertinimo protokolas, 56 lapai;

Priedas Nr. 3. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo protokolas, 40 lapai;

Priedas Nr. 4. Vaistinio preparato ekonominio vertinimo priedas, 2 lapai;

Priedas Nr. 5. Prognozuojamų PSDF biudžeto išlaidų apskaičiavimo protokolas, 4 lapai;

Priedas Nr. 6. Standartizuota forma, LR Krono ir opinio kolito ligų draugija, 3 lapai;

Priedas Nr. 7. Standartizuota forma, Lietuvos gastroenterologų draugija, 4 lapai;

Priedas Nr. 8. Patariamojo susirinkimo protokolas, 10 lapų.

Viršininkas

Gytis Andrulionis