



**Rekomendacja nr 80/2015
z dnia 8 października 2015 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg,
2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem,
w ramach programu lekowego "Leczenie wrzodziejącego
zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, EAN 5909990005055 w ramach programu lekowego "Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych adalimumabu w proponowanej populacji docelowej chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach porównania pośredniego wskazują, że wnioskowana technologia w porównaniu z infliksymabem wiąże się z uzyskaniem istotnie statycznie gorszych efektów w terapii indukcyjnej w zakresie: remisji klinicznej, odpowiedzi na leczenie oraz wygojenia błony śluzowej. Brak jest też danych odnoszących się do bezpieczeństwa terapii wnioskowanym lekiem w podgrupach chorych spełniających proponowane kryteria włączenia do programu lekowego. Należy także wskazać, że infliksymab jest tylko jedną z alternatywnych technologii medycznych finansowanych aktualnie ze środków publicznych. Wnioskodawca nie dokonał porównania z cyklosporyną i zabiegiem kolektomii, które są alternatywnymi technologiami medycznymi stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej.

Odnosząc się do proponowanego w projekcie programu lekowego czasu leczenia podtrzymującego adalimumabem, został on założony arbitralnie, na podstawie badań Suzuki i Ultra 2, które trwały 1 rok. Istotą leczenia podtrzymującego powinno być jego stosowanie do momentu utraty skuteczności.

Z uwagi na założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dotyczące porównywalnej skuteczności interwencji i komparatora, oszacowania nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Obliczenia Agencji wskazują natomiast, że ewentualne oszczędności wiążą się z utratą QALY. Wnioskodawca nie przedstawił również odrębnie wyników dla indukcji



i leczenia podtrzymującego, natomiast istnieją wątpliwości co do efektywności kosztowej adalimumabu w leczeniu podtrzymującym z uwagi na koszt wnioskowanej technologii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego pozostaje niepewny z uwagi na brak możliwości potwierdzenia założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Zapisy proponowanego programu lekowego w znaczący sposób zwiększają liczbę chorych z WZJG, którzy mogliby zostać poddani terapii adalimumabem. Jednocześnie wnioskodawca nie proponuje w ramach instrumentu podziału ryzyka (RSS) skutecznego mechanizmu zabezpieczającego płatnika publicznego przed nadmiernym wzrostem wydatków z tytułu refundacji wnioskowanego leku. Natomiast należy mieć na uwadze, że w wariantcie maksymalnym oszacowań wydatki te przekraczają 100 mln zł przy uwzględnieniu RSS. Wobec niepewnych efektów terapii, wzrost nakładów do wspomnianego poziomu nie znajduje uzasadnienia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, EAN 5909990005055 w ramach programu lekowego "Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)", w związku z wnioskiem o objęcie refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej (1050.1, blokery TNF – adalimumab), i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, do wydawania pacjentom bezpłatnie w ramach programu.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WZJG (*łac. colitis ulcerosa, ang. ulcerative colitis, UC*) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym występującym w odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń, w którym proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego.

Jest to choroba przewlekła z okresami aktywizacji i cofania się objawów (także samoistnego) – tzw. remisji. Przyczyna choroby nie jest znana, a pierwsze objawy pojawiają się zwykle między 15. a 25., rzadziej między 55. a 65. rokiem życia, bez wyraźnej przewagi którejkolwiek z płci. Obserwuje się rodzinne występowanie - według różnych źródeł -w około 6-15% przypadków. Szczyt zachorowań przypada w wieku 20-40 lat.

Do oceny aktywności choroby służy skala Mayo, w której maksymalna suma możliwych do uzyskania punktów w poszczególnych domenach (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego), wynosząca 12 odpowiada największej aktywności choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego może doprowadzić do wymagającej przetoczeń niedokrwistości spowodowanej utratą krwi, przetoki, ropnia okołoodbytniczego. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą skutkować powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej oraz zagrażające życiu przedziurawienie okrężnicy lub toksyczne rozdęcie okrężnicy objawiające się gorączką $>38^{\circ}\text{C}$, tętnem $>120/\text{min}$, liczbą białych krwinek $>10\ 500/\mu\text{l}$, odwodnieniem, zaburzeniami świadomości, zaburzeniem elektrolitowe, obniżeniem ciśnienia tętniczego, wzdęciem oraz bólem i osłabioną perystaltyką.

Jeśli nie uda się opanować choroby, dochodzi do martwicy jelita grubego, co skutkuje koniecznością wykonania tzw. kolektomii, czyli doszczętnego usunięcia okrężnicy.

Rzadkim odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego. Czynnikiem zwiększającym ryzyko jego wystąpienia są: długi czas trwania choroby i zajęcie znacznej części jelita grubego.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

W krajach europejskich zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi ok. 10 przypadków na 100 000 ludności rocznie (4 do 19 przypadków na 100 000 osób na rok). Zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Istnieją szacunki wskazujące, że liczba chorujących może być od dwóch do czterech razy większa niż na chorobę Leśniowskiego-Crohna i sięgać 65 000 pacjentów.

Z powodu braku danych trudno oszacować wielkość populacji z umiarkowaną do ciężkiej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków (...), we wskazaniu wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ze środków publicznych jest finansowany program lekowy „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, z zastosowaniem infliksimabu, dla dorosłych pacjentów z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane tj. z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo), lub nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub mających przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

W ramach terapii WZJG objęta finansowaniem ze środków publicznych jest także cyklosporyna (zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją), wskazywana do stosowania w zarówno w umiarkowanej, jak i ciężkiej postaci WZJG przez liczne międzynarodowe oraz krajowe wytyczne. W wytycznych zalecane jest także rozważenie leczenia chirurgicznego dla ciężkiej postaci WZJG. Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora ani cyklosporyny, ani kolektomii.

Zgodnie z kryterium wskazania rejestracyjnego do stosowania w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wnioskodawca zaproponował infliksimab, golimumab, wedolizumab. Dwa pierwsze są finansowane ze środków publicznych, jednak w innych wskazaniach niż wnioskowane. Wedolizumab nie jest finansowany w Polsce w żadnym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną preparatu Humira jest adalimumab - rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne, które moduluje odpowiedź biologiczną indukowaną lub regulowaną przez TNF (ang. *tumor necrosis factor*, *czynnik martwicy guza*).

Wskazania zarejestrowane dla leku Humira obejmują: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, osiową spondyloartropatię, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycę, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wniosek dotyczy podawania adalimumabu w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”, do którego włączeni zostaną dorośli pacjenci ze steroidoopornym lub steroidozależnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o umiarkowanej (średniej) aktywności :

- w stanie zaawansowania choroby ocenianym na 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo oraz 2 lub więcej punktów w endoskopowej skali Mayo;

- z brakiem dostatecznej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo) lub nietolerancja leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira (adalimumab) u dorosłych pacjentów ze steroidoopornym lub steroidozależnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o umiarkowanej (średniej) aktywności do ciężkiej, oceniono na podstawie: trzech wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań klinicznych, kontrolowanych placebo, dla terapii indukcyjnej (ULTRA 1) i terapii indukcyjnej w połączeniu z leczeniem podtrzymującym (ULTRA 2 i Suzuki 2014). Badania przeprowadzono w populacji 940 pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych inhibitorami TNF- α lub innymi lekami biologicznymi. Okres obserwacji wynosił 8 tyg. dla leczenia indukującego i 52 tygodnie dla terapii podtrzymującej. Jakość metodologiczną badań oceniono odpowiednio na 5/5 punktów w skali Jadad (ULTRA 1) oraz 4/5 punktów w skali Jadad (ULTRA 2 i Suzuki 2014).

Wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa poprzez placebo z infliksimabem (INFLIX), golimumabem (GOL) i wedolizumabem (WEDO) ekstrahując z badań wyniki dla terapii indukcyjnej i podtrzymującej dla subpopulacji pacjentów:

- nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (porównanie ADA vs INFLIX i GOL),
- mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (porównanie ADA vs WEDO)

Terapia indukcyjna - Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α

adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie ADA vs INFLIX)

Różnicę wyników istotną statystycznie na niekorzyść adalimumabu w porównaniu do infliksimabu uzyskano w zakresie:

- remisji klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej: OR=0,34 (95% CI: 0,13; 0,87);
- odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej: OR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,74);
- wygojenia błony śluzowej – OR=0,48 (95% CI: 0,30; 0,77).

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa ADA vs INFLIX w terapii indukcyjnej ze względu na fakt, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym).

adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie ADA vs GOL)

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą ADA vs GOL w zakresie:

- remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej;
- odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej;
- wygojenia błony śluzowej.

Odnotowano porównywalne bezpieczeństwo (brak różnic istotnych statystycznie) w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,05 (95% CI: 0,68; 1,64);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=3,52 (95% CI: 0,31; 40,07);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,23 (95% CI: 0,42; 3,58);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,03 (95% CI: 0,55; 1,95);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=6,50 (95% CI: 0,07; 567,33);
- reakcje w miejscu iniekcji, OR=1,05 (95% CI: 0,28; 4,00).

Terapia indukcyjna - populacja mieszana, tj. pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α

adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie ADA vs WEDO)

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ADA vs WEDO w zakresie:

- remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej;
- odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej;
- wygojenia błony śluzowej.

Odnotowano porównywalne bezpieczeństwo (brak różnic istotnych statystycznie) w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,32 (95% CI: 0,79; 2,23);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,66 (95% CI: 0,46; 5,93);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,09 (95% CI: 0,52; 2,26);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=4,73 (95% CI: 0,05; 458,77).

Leczenie podtrzymujące - Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α

adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie ADA vs INFLIX)

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą ADA vs INFLIX w zakresie:

- utrzymania remisji klinicznej;
- utrzymania odpowiedzi klinicznej;
- remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego;
- wygojenia błony śluzowej.

Odnotowano porównywalne bezpieczeństwo (brak różnic istotnych statystycznie) ADA vs INFLIX w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,11 (95% CI: 0,37; 3,33);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,39 (95% CI: 0,26; 7,46);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,20 (95% CI: 0,57; 2,54);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,02 (95% CI: 0,55; 1,89);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,37 (95% CI: 0,19; 9,83).

adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie ADA vs GOL)

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą ADA vs GOL w zakresie:

- utrzymania remisji klinicznej;
- utrzymania odpowiedzi klinicznej;
- remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego.

Odnotowano porównywalne bezpieczeństwo (brak różnic istotnych statystycznie) dla porównania ADA vs GOL w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=0,98 (95% CI: 0,39; 2,45);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,12 (95% CI: 0,22; 5,64);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,62 (95% CI: 0,27; 1,41);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,77 (95% CI: 0,45; 1,33);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,47 (95% CI: 0,07; 3,08)
- reakcja w miejscu iniekcji, OR=1,41 (95% CI: 0,33; 6,08).

Leczenie podtrzymujące - populacja mieszana, tj. pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α

adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie ADA vs WEDO)

Różnicę istotną statystycznie na niekorzyść adalimumabu uzyskano w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,42 (95% CI: 0,20; 0,87).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ADA vs WEDO w zakresie:

- utrzymania remisji klinicznej;
- utrzymania odpowiedzi klinicznej;
- remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego.

Odnotowano porównywalne bezpieczeństwo ADA i WEDO w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,35 (95% CI: 0,55; 3,29);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,04 (95% CI: 0,56; 1,94);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,09 (95% CI: 0,69; 1,71);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,23 (95% CI: 0,25; 6,14).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (doniesienia URPL, FDA i EMA)

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych zidentyfikowano dokument dotyczący bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (produktu Humira) z lipca 2008 roku, w którym producent informuje, iż od czasu wprowadzenia produktu do obrotu w grudniu 2002 roku u pacjentów stosujących produkt Humira zgłoszono trzy przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma – HSTCL), który jest rzadką postacią chłoniaka nieziarnicznego o wysokim stopniu złośliwości i niekorzystnym rokowaniu. Dwóch spośród tych pacjentów to młodzi mężczyźni, którzy otrzymywali również analogi puryny z powodu choroby zapalnej jelit. Nie można jednak wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira. W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących lek Humira należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w razie wystąpienia objawów chłoniaków i/lub hepatosplenomegalii zarówno z uogólnionym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych lub istotną limfocytozą w krwi obwodowej, jak i bez powyższych objawów.

Na stronie europejskiej agencji do spraw leków (European Medicines Agency, EMA) znajdują się doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Humira, w których najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania leku (zgłaszanymi u więcej niż 1 na 10 pacjentów) były infekcje dróg oddechowych, leukopenia, anemia, podwyższony poziom lipidów w krwi, ból głowy, ból brzucha, nudności i wymioty, wysypka, ból mięśniowo-szkieletowy, reakcje w miejscu iniekcji i podniesiony poziom enzymów wątrobowych. Produkt Humira nie powinien być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na adalimumab lub jakkolwiek z substancji pomocniczych. Lek nie powinien być również stosowany u pacjentów z aktywną gruźlicą, innymi ciężkimi infekcjami lub umiarkowanym do ciężkiego zawałem serca.

Amerykańska agencja Food and Drug Administration w listopadzie 2009 roku donosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Humira, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i nieziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty. W maju 2012 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira niewydolność wątroby, sarkoidozę, choroby demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), udar mózgu, zatorowość płucną, łysienie oraz zakrzepicę żył głębokich.

W maju 2013 amerykańska agencja donosiła o odnotowaniu przypadków reaktywacji gruźlicy i wykrycia początków zakażeń gruźlicą u pacjentów stosujących lek Humira, w tym pacjentów, którzy wcześniej zostali poddani leczeniu utajonej lub czynnej gruźlicy. Raport uwzględniał przypadki płucnej i pozapłucnej gruźlicy. W przypadku nadwrażliwości po podaniu leku Humira odnotowano reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy. Do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira dodano, jako zaburzenie ogólne gorączkę, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merckela (rak neuroendokryny skóry). Produkt Humira nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi lekami biologicznymi (np. anakinra, abatacept), czy też innymi blokerami TNF- α . Należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu Humira kobietom karmiącym piersią oraz dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym.

W maju 2014 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych – zapalenie wątroby.

Ograniczenia

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę materiałów, należy mieć na uwadze, że istnieją czynniki ograniczające wiarygodność analizy:

- wnioskodawca nie przedstawił porównań adalimumabu z cyklosporyną jako komparatorem, wskazywaną przez krajowe i międzynarodowe wytyczne do stosowania zarówno w umiarkowanej jak i ciężkiej postaci WZJG;
- dla części populacji wnioskowanej do objęcia refundacją wnioskowanego leku nie przeprowadzono analizy skuteczności i/lub bezpieczeństwa:
 - porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z proponowanymi przez wnioskodawcę komparatorami, na podstawie włączonych do analizy badań, w zakresie terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego było możliwe tylko dla populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (INFLIX i GOL). Porównanie dla populacji mieszanej było możliwe do wykonania tylko dla zestawienia z wedolizumabem, który obecnie nie jest w Polsce refundowany w żadnym wskazaniu;
 - ocena bezpieczeństwa adalimumabu wobec infliksymabu w terapii indukcyjnej nie była możliwa ponieważ wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym);

Dodatkowo, na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- wnioskodawca przeprowadził wnioskowanie na podstawie porównań pośrednich adalimumabu poprzez placebo z wybranymi komparatorami, co z uwagi na metodykę związane jest z niepewnością uzyskanych wyników;
- wnioskodawca włączył do analizy skuteczności i bezpieczeństwa wyniki badania przeprowadzonego na populacji azjatyckiej, należy mieć jednak na uwadze, że leki mogą różnić się skutecznością w zależności od rasy, w której są stosowane, wobec czego nie ma pewności co do uzyskania identycznych wyników w populacji polskiej;
- okresy obserwacji i definicje niektórych punktów końcowych w badaniach dla adalimumabu i komparatorów różniły się;
- analizę kliniczną przeprowadzono w populacji obejmującej pacjentów z odpowiedzią kliniczną, jak i bez, natomiast prowadzenie leczenia podtrzymującego jest zasadne u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności stosowania adalimumabu w terapii postaci umiarkowanej do ciężkiej WZJG przeprowadzono wobec infliksymabu, golimumabu z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów, z perspektywy płatnika publicznego, w rocznym horyzoncie czasowym.

W analizie minimalizacji kosztów wnioskodawcy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest tańsze w porównaniu ze stosowaniem golimumabu o 10 688,54 zł (), natomiast droższe w porównaniu z infliksymabem o 6 069,86 zł ().

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania adalimumab vs infliksymab, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Humira oszacowana została na poziomie 2 992,23 zł (z RSS [redacted]), natomiast dla porównania adalimumab vs golimumab wyniosła 4 834,82 zł (z RSS [redacted]).

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, koszty terapii prowadzonej z wykorzystaniem adalimumabu przy cenie nieuwzględniającej RSS oraz uwzględniającej RSS pozostają wyższe od kosztów terapii infliksymabem i niższe od kosztów terapii golimumabem. Jedynym parametrem mogącym mieć wpływ na wnioski płynące z analizy jest średnia waga pacjentów przyjmujących leki biologiczne (przy większej średniej wadze leczonych pacjentów, koszty terapii adalimumabem są niższe zarówno od kosztów terapii infliksymabem jak i golimumabem).

Agencja przeprowadziła obliczenia własne z wykorzystaniem techniki użyteczności kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, z uwagi na zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej różnice w efektach zdrowotnych (ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem w indukcji)

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie adalimumabu w miejsce infliksymabu (stosowanego w samej indukcji oraz indukcji i podtrzymaniu) jest tańsze i mniej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania adalimumab vs infliksymab stosowanych w terapii indukcyjnej wyniósł 165 620 PLN/QALY (oszczędność za utratę jednego QALY). Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. W przypadku porównań adalimumabu z infliksymabem (stosowanych w terapii indukcyjnej i podtrzymującej) ICUR wyniósł 2 182 i 41 282 PLN/QALY (oszczędność za utratę jednego QALY). Wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ograniczeniem analizy kosztów - użyteczności przeprowadzonej przez Agencję, jest uwzględnienie wyników analizy klinicznej dla umiarkowanego i ciężkiego WZJG oraz skuteczność klinicznej ocenianej w 8 tygodniu terapii.

Na wiarygodność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o braku refundowanej terapii dla wnioskowanej populacji pomimo obowiązywania programu lekowego, w którym jest refundowany infliksimab w terapii indukującej remisję dla populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia adalimumabem według projektu wnioskodawcy; nie przeprowadzono także porównania z cyklosporyną, która jest komparatorem wskazywanym przez krajowe i międzynarodowe wytyczne do stosowania zarówno w umiarkowanej jak i ciężkiej postaci WZJG, a także z zabiegiem kolektomii stanowiącym komparator adalimumabu w ciężkiej postaci WZJG;
- wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów dla terapii indukcyjnej i podtrzymującej łącznie przy założeniu porównywalnej skuteczności adalimumabu i infliksimabu; tymczasem w analizie klinicznej wnioskodawcy terapia indukcyjna adalimumabem okazała się istotnie statystycznie mniej skuteczna niż terapia infliximabem; dla tego porównania należało wyodrębnić ocenę opłacalności w terapii indukcyjnej i zastosować analizę kosztów-użyteczności;
- wnioskowany program lekowy dopuszcza ponowne leczenie pacjenta w programie; model ekonomiczny nie odzwierciedla faktycznego przebiegu choroby, w którym istnieje możliwość pozostania pacjenta w stanie odpowiedzi na leczenie przy jednocześnie nieskutecznej indukcji remisji, jak również utracenie remisji w trakcie leczenia podtrzymującego.

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- z uwagi na fakt, że wnioskodawca nie zidentyfikował kosztu wedolizumabu (nie jest finansowany w Polsce w żadnym wskazaniu) odstąpił w analizie ekonomicznej od porównania z tą technologią.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, obliczono cenę zbytu netto, przy której koszt adalimumabu nie jest wyższy niż koszt infliksimabu, przy stosowaniu w ramach:

- w terapii indukcyjnej i podtrzymującej – [redacted];
- w terapii indukcyjnej – [redacted].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy inkrementalnej według założeń wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Humira w ramach uzgodnionego programu lekowego spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie najbardziej prawdopodobnym w wysokości: 27,4 mln PLN ([redacted] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 34,7 mln PLN ([redacted] z RSS) w drugim roku refundacji.

Natomiast w wariantcie maksymalnym jest to wzrost w wysokości: 109,7 mln PLN ([redacted] z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 135,8 mln PLN ([redacted] z RSS) w drugim roku refundacji.

Niepewność oszacowań wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii jest wysoka ze względu na założenia:

- przyjęte w oszacowaniu populacji docelowej; brak jest dokładnych danych o wielkości populacji pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) i pacjentów steroidoopornych/steroidozależnych; brak jest też danych dotyczących liczby pacjentów z ocenioną ciężkością choroby według kryteriów skali Mayo;
- nie uwzględniono wszystkich możliwych do zastosowania technologii alternatywnych stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej oraz tych które wnioskodawca sam zaproponował w ramach przedłożonych analiz;
- całkowitego przejścia przez adalimumab rynku infliximabu stosowanego w obecnie finansowanym programie leczenia indukcyjnego WZJG, co wydaje się nieuzasadnione z uwagi na niższą skuteczność adalimumabu w terapii indukcyjnej WZJG;
- w analizie ekonomicznej uwzględniono terapię indukcyjną i podtrzymującą infliksimabem; tymczasem infliksimab jest aktualnie refundowany tylko w ramach terapii indukcyjnej;

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zauważyć, że projekt programu lekowego dla leku Humira w kryteriach kwalifikacji uwzględnia łącznie kliniczną i endoskopową skalę Mayo. Obecnie obowiązujący program lekowy odnosi się do skali Mayo najprawdopodobniej nie uwzględniającej punktów w endoskopowej podskali Mayo.

Ponadto według AOTMiT należałoby doprecyzować kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Obecnie zapis programu sugeruje włączenie pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG „Steroidooporne lub steroidozależne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanej (średniej) aktywności”, natomiast kryteria włączenia odnoszące się do skali Mayo wskazują postać umiarkowaną do ciężkiej „stan zaawansowania choroby oceniany na 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo”.

Dodatkowo istnieją rozbieżności pomiędzy pkt. 2 i 3. W kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W pkt. 2 kryteria uwzględniają pacjentów z 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo, natomiast w pkt. 3 pacjentów z > 6 punktów w skali Mayo.

Ekspert kliniczny wskazuje, że „na stronie 1 w rubryce „badania diagnostyczne” przy monitorowaniu leczenia napisane jest o ocenie po 4-7 dniach leczenia – co dotyczy prawdopodobnie terapii ratunkowej infliksimabem. Nie wydaje się zasadne dokonywanie takiej oceny u pacjenta, który otrzymał lek podskórny i odpowiedzi oczekuje się po kilku tygodniach. Zwiększy to niepotrzebnie koszty programu, a nie jest potrzebne z medycznego punktu widzenia

Ponadto ekspert wskazuje, że nie jest niezbędne wykonywanie wizyty w ośrodku leczącym i badań w całym zaproponowanych zestawie (zresztą zbyt szerokim), przed każdą dawką leku, który pacjent może podać sobie sam w domu. Nie ma też potrzeby wykonywania rozmazu przy każdej wizycie, wystarczy morfologia. Ocenę skuteczności leczenia i celowości jego kontynuacji należy wykonać na zakończenie okresu indukcji, który przyjęto jako 8 tygodni, bez potrzeby badania po 2 tygodniach (dotyczy to także zapisu o braku kontynuacji terapii w braku odpowiedzi po 2-8 tygodniach, gdy leczenie indukcyjne zdefiniowano jako 8 tygodni). W proponowanym projekcie programu zbędny jest także zapis o wskazaniu do kolektomii po braku poprawy klinicznej ocenianej po 4-7 dniach leczenia.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił w ramach analizy racjonalizacyjnej możliwość obniżenia limitu finansowania, w wyniku wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu, etanerceptu i rytuksymabu. Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochronnych patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2015 r.

Trastuzumab, etanercept i rytuksymab są stosowane w programach lekowych i są refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych i według wnioskodawcy uwolni środki finansowe w wysokości 15 126 801 PLN w pierwszym roku horyzontu analizy i 1 002 161 PLN w drugim roku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych, dotyczących schematów leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o aktywności umiarkowanej do ciężkiej odnaleziono 8 rekomendacji, z których tylko rekomendacje autorstwa Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE 2013) oraz European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO 2012) odnoszą się bezpośrednio do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.

- PTGE zauważa, że jest coraz więcej danych dotyczących przydatności adalimumabu u pacjentów z aktywną postacią WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi.
- ECCO zaleca adalimumab lub infliksymab u chorych z umiarkowaną aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B) i tiopurynami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B).

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (jedną pozytywną i dwie negatywne) dotyczące finansowania preparatu Humira (adalimumab) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015) wydał rekomendację dla 3 inhibitorów TNF alfa, tj. adalimumabu, infliksymabu i golimumabu. Wybór metody leczenia pomiędzy trzema wyżej wymienionymi preparatami należy podjąć indywidualnie po rozmowie lekarza prowadzącego z pacjentem podczas której pacjent zostanie pouczony na temat wad i zalet danego schematu leczenia. W przypadku gdy więcej niż 1 terapia jest odpowiednia należy wybrać najtańszą z nich (uwzględniając koszt podania oraz koszt pojedynczej dawki);
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2012) wydało negatywną rekomendację z powodu braku złożenia przez producenta leku wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku w danym wskazaniu;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2013, 2015) wskazuje natomiast na brak możliwości oszacowania opłacalności stosowania adalimumabu na podstawie złożonej analizy ekonomicznej. Zwrócono również uwagę, na niewielką korzyść kliniczną wynikającą z porównania adalimumabu z placebo. W 2015 ponownie złożono wniosek o refundację adalimumabu w tym samym wskazaniu. PBAC podtrzymał swoją negatywną decyzję uzasadniając to nieudowodnioną równoważnością adalimumabu i infliksymabu. PBAC zauważył, że pośrednie porównanie adalimumabu i infliksymabu wskazują na tendencję do gorszej skuteczności adalimumabu we wszystkich efektach.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę adalimumab jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Finlandii finansowanie adalimumabu jest ograniczone do „roczny limit dopłaty do pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.833.3.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, EAN 5909990005055 w ramach programu lekowego "Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, we wskazaniu: leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, we wskazaniu: leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51)
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-32/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku HUMIRA (adalimumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”. Analiza weryfikacyjna.
3. <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244,wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa>
4. <http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1630998,1,pozar-w-jelicie-czyli-wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego,index.html>
5. http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artykul.php?numer_wydania=4344&art=2