



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach  
programu lekowego: „Leczenie pacjentów z  
wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)  
(ICD-10 K51)” dla osób dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-46/2015

Data ukończenia: 10.12.2015 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DSA</b>	deterministyczna analiza wrażliwości (deterministic sensitivity analysis)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INF</b>	infliksymb
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>mg/kg m.c.</b>	Miligram na kilogram masy ciała
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics

<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworu
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZJG</b>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	34

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	35
4.3.	Komentarz Agencji .....	36
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>38</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	47
5.4.	Komentarz Agencji .....	47
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>48</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	53
6.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>56</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>57</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>61</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	61
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	61
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>65</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>67</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.10.2015 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.387.2015.5.LP

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305,
  - Wnioskowane wskazanie:  
leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, w ramach programu lekowego: *leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1023 Budapest Árpád Fejedelem útja 26-28. Węgry

---

Wnioskodawca

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1023 Budapest Árpád Fejedelem útja 26-28. Węgry

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.10.2015 r., znak PLA.4600.387.2015.5.LP (data wpływu do AOTMiT 14.10.2015 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.11.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-44/PEC\_AgB\_JM/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.11.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2658(4).2015.MR z dnia 18.11.2015 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Remsima stosowanego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym, ██████████ Kraków, wrzesień 2015 r.,
- Analiza ekonomiczna dla leku Remsima stosowanego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym, ██████████ Kraków, wrzesień 2015 r.,
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Remsima stosowanego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym, ██████████ Kraków, wrzesień 2015 r.,
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Remsima stosowanego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u których uzyskano remisję po leczeniu indukcyjnym, ██████████ Kraków, wrzesień 2015 r.,
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Remsima zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2658(4).2015.MR.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- 1) Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (**§ 4, ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia**). Analiza kliniczna przedstawia ogólny i skrótowy opis problemu zdrowotnego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), nie przedstawia natomiast informacji na temat objętej proponowanym programem lekowym ciężkiej postaci WZJG, w której nie mogą być stosowane z konkretnych, wymienionych w ww. programie przyczyn konkretne, wymienione technologie i która podlegać mogłaby leczeniu podtrzymującemu. Analiza kliniczna nie zawiera też danych epidemiologicznych odnoszących się do polskiej populacji chorych, którzy mogliby zostać włączeni do proponowanego programu zgodnie z jego zapisami.

Wnioskodawca przedstawił dostępne wskaźniki epidemiologiczne, informując o ich ograniczonej wiarygodności. Nie odniesiono się natomiast do kwestii opisu ciężkiej postaci WZJG, w której nie mogą być stosowane z konkretnych, wymienionych w ww. programie przyczyn konkretne, wymienione technologie i która podlegać mogłaby leczeniu podtrzymującemu.



- 2) Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (**§ 4, ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**). Analiza kliniczna jako komparator wskazuje m.in. na najlepszą opiekę podtrzymującą, nie podaje natomiast, jakie technologie w leczeniu WZJG zdefiniowanego zapisami proponowanego programu lekowego mogą składać się na przedmiotową opiekę i w jaki sposób, i na jakim poziomie są finansowane w Polsce.

Wnioskodawca nie zdefiniował jakie technologie wchodzi w skład najlepszej opieki podtrzymującej.

- 3) Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych spełniającego kryterium zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a Rozporządzenia, z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4, ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**). Wg schematu PICOS analiza klinicznej populacja określona została jako „chorzy na wrzodziejące zapalenia jelita grubego (w wieku ponad 18 lat)”, przy czym wniosek refundacyjny, jako wskazanie, w którym lek ma być refundowany, podaje bardziej zawężoną populację: „leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia”. Dodatkowo, proponowany program lekowy wprowadza kolejne zawężenia populacji, tj. objęte nim mają być osoby dorosłe z WZJG w postaci ciężkiej, w której nie mogą być stosowane z konkretnych, wymienionych w ww. programie przyczyn konkretne, wymienione technologie. Zauważyć przy tym należy, że analiza kliniczna przedstawia wyniki łącznie dla postaci umiarkowanej i ciężkiej WZJG i właściwie nie odnosi się do wymogów proponowanego programu lekowego w zakresie definicji populacji docelowej.

Wnioskodawca argumentował, że „w wyniku przeglądu baz danych nie odnaleziono badań spełniających ściśle wymagane kryteria włączenia odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu, dlatego do analizy włączono badania dotyczące populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej (...)”. Nie przedstawiono jednak żadnych założeń metodologicznych ani wyników dla takiego przeglądu.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Remsima jest biopodobnym produktem leczniczym. Lekiem referencyjnym jest Remicade.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, EAN 5909991086305
<b>Kod ATC</b>	L04AB02 (leki immunosupresyjne: inhibitory TNF-alfa)
<b>Substancja czynna</b>	infl ksymb
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, w ramach programu lekowego: <i>leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i>
<b>Dawkowanie</b>	<u>W leczeniu podtrzymującym:</u> 5 mg/kgmc. co 8 tygodni po leczeniu indukcyjnym (5 mg/kgmc. w 1. tygodniu., następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania). Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej (odpowiedzi klinicznej w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek w ramach leczenia indukcyjnego). W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Infliksymbab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ – <i>tumour necrosis factor</i> ) ale nie wiążącym się z limfotoksyną $\alpha$ (TNF $\beta$ ).

Produkt leczniczy Remsima jest dopuszczony do obrotu także w innych opakowaniach niż wnioskowane, tj.: 2, 3, 4, 5 fiolek.

Źródło: ChPL Remsima, EMA

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	z dnia 10.09.2013 r. (nr EU/1/13/853/001) przez EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzone jest symbolem czarnego trójkąta).

Źródło: ChPL Remsima

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Remsima nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, jednak w 2012 roku Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał pozytywną rekomendację dla leku Remicade (infliksymab), stosowanego w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”<sup>1</sup>.

Równolegle do niniejszej analizy weryfikacyjnej toczy się postępowanie w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra i Remsima (infliksymab), dla których złożono odrębne wnioski o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” obejmujące: dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat (Inflectra, Remsima) oraz pacjentów dorosłych (Inflectra).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca „1050.3, blokery TNF – infliksymab”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia w ramach programu lekowego: <i>leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</i>
--	---

<sup>1</sup> Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa AOTM z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiole., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”

<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>Do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 18 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena &gt; 6 punktów w skali Mayo), lub</li> <li>2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ol> <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterpii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p> <p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</li> <li>2. hypomagnezemia lub</li> <li>3. potencjalnych interakcji lekowych lub</li> <li>4. hiperkaliemii lub</li> <li>5. hyperurikemii</li> </ol> <p>lub u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.</p> <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zaburzenia czynności nerek;</li> <li>2. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>3. trudne do opanowania zakażenia;</li> <li>4. nowotwory złośliwe.</li> </ol> <p>W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infl ksymabu.</p> <p><u>Do programu kwalifikowani są również pacjenci</u> wymagający kontynuacji leczenia infliksimabem, a ich dotychczasowe leczenie infliksimabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</li> <li>2) łączny czas terapii infliksimabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej określonego poniżej</li> <li>3) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</li> <li>4) nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie.</li> </ol>
<p><b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</li> <li>2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;</li> <li>3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</li> <li>4) niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>5) przewlekła niewydolność oddechowa;</li> <li>6) przewlekła niewydolność nerek;</li> <li>7) przewlekła niewydolność wątroby;</li> <li>8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</li> <li>9) choroba alkoholowa, poa koholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;</li> <li>10) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalif kowania do programu;</li> <li>12) pow kłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).</li> </ol>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) terapia indukcyjna – 14 tygodni;</li> <li>2) leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo.</li> </ol>

<b>Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym</b>	Zakończenie leczenia następuje w przypadku: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo</li> <li>2) wystąpienia działań niepożądanych leczenia lub</li> <li>3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</li> </ol>
---	--

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego „*Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*” o terapię podtrzymującą u dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG (stanowiącą kontynuację terapii indukcyjnej, która jest obecnie finansowana u tych pacjentów).

Analizy dołączone do wniosku refundacyjnego przygotowano na szerszą populację pacjentów (dorośli pacjenci z umiarkowaną-ciężką postacią WZJG leczeni indukcją i podtrzymaniem do 12 miesięcy), niż to wynika z kryteriów określonych w ocenianym programie lekowym (dorośli pacjenci z ciężką postacią WZJG, którzy kwalifikują się do leczenia podtrzymującego, po odpowiedzi na wcześniejsze leczenie indukcyjne).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia w warunkach polskich.

Uwagi analityków Agencji oraz ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący utrzymujące się zmiany zapalne w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarninaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

### Etiologia i patogeneza

WZJG należy wraz z ChLC do grupy nieswoistych zapaleń jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki:

- genetyczne – rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie (RNF186, OTUD3, PLA2G2E, IFNG, IL26, IL22);
- środowiskowe – bakterie flory jelitowej; flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 r.ż. rzadziej chorują na WZJG. U osób, które zaprzestały palenia choroba rozwija się częściej niż u osób nigdy niepalących.
- immunologiczne – we WZJG następuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4. W odróżnieniu do ChLC, gdzie istotna jest aktywacja populacji Th1, we WZJG dominuje aktywacja populacji Th2, odpowiedzialnej za produkcję interleukin. Wywołuje to zwiększoną produkcję przeciwciał (dominujący hormonalny typ odpowiedzi immunologicznej). Istota procesu zapalnego jelit jest przewaga cytokin przozapalnych (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL8, IL12) nad cytokinami przeciwzapalnymi (IL1ra, IL4, IL10, IL13).

### Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,
- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis.

### Naturalny przebieg choroby i objawy WZJG

Kardynalnym objawem WZJG jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stolec. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą znowu powrócić. Istnieje niestety też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stałe, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu.

W przewlekłym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebiccia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: przedziurawienie okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (*backwash ileitis*).

- Objawy jelitowe

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (ocenianego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej).

Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

- Objawy ogólne

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

- Objawy pozajelitowe

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

### Ocena aktywności choroby

Ustalenie stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. W skalach aktywności klinicznych, opartych na objawach chorobowych, badaniu endoskopowym i wynikach badań laboratoryjnych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną, ciężką oraz stan klinicznej remisji.

W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby najczęściej stosuje się skalę Mayo. Służy ona do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) zgodnie z poniższą tabelą. W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby

**Tabela 5. Klasyfikacja Mayo oceniająca aktywność WZJG z uwzględnieniem obrazu endoskopowego**

Objawy	Punkty
Liczba płynnych wypróżnień nas dobę	0 = prawidłowa dla chorego liczba stolców
	1 = 1-2 stolce ponad normę dla chorego
	2 = 3-4 stolce ponad normę dla chorego
	3 = 5 lub więcej stolców ponad normę dla chorego
Obecność krwi w stolcu	0 = nieobecna
	1 = 1-2 pasma krwi w mniej niż połowa stolców
	2 = 3-4 krew widoczna w większości stolców
	3 = 5 krew niezależnie od stolca
Obraz endoskopowy	0 = norma lub choroba nieaktywna
	1 = lekki rzut choroby (rumień, zatarty rysunek naczyniowy, niewielka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyniowego, kruchość błony śluzowej, nadżerki)

Objawy	Punkty
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
	0 = norma
Ogólna ocena lekarza	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby
Interpretacja: 0 pkt. – remisja choroby 1–4 pkt. – łagodna postać choroby 5–8 pkt. – choroba o średniej aktywności 9–12 pkt. – ciężki rzut WZJG	

Źródło: Szczeklik 2011, Pawlik 2011, Iwańczak 2011, ECCO ESPGHAN 2012, PTGE 2013, Ordas 2012.

### Epidemiologia

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z WZJG w Polsce. Zakładając, że w Polsce zapadalność na WZJG nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznawane około 700 przypadków WZJG, a liczba chorych przekraczać znacznie 50 000.

Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG. W ciągu 10 lat trwania choroby u 20% dorosłych osób zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii.

### Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się w przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postaci 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
2. Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym WZJG i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
4. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne - infliksymab.
5. Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

Źródło: Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa), <http://gastrologia.mp.pl/> [dostęp 09.07.2015], Eaden 2003, Szczeklik 2011, Pawlik 2011, ECCO ESPGHAN 2012.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba populacji docelowej na podstawie danych NFZ

Parametry	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.*
Liczba pacjentów > 18 r.z. (niepowtarzające się numery PESEL) wg kwalifikacji ICD-10: K51, K51.0, K51.1, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9	59 798	60 822	63 253	54 829

Liczba pacjentów > 18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg kwalifikacji ICD-10: K51, K51.0, K51.1, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9, u których zastosowano poszczególne produkty lecznicze	Inflectra	-	-	38	105
	Remsima	-	-	61	88
	Remicade	-	-	115	28

<sup>z</sup> dostępnego okresu czasu (nie podano z jakiego).

Zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi aktualnie finansowanego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w latach 2014-2015 r. infliksymab (świadczenie: leki w programie lekowym – indukacja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” pierwszy raz podano 05.02.2014 r., a ostatni raz – 16.09.2015 r. wg dostępnych danych) otrzymało 381 pacjentów, z czego 273 chorych otrzymało 3 dawki leku, 60 chorych – 2 dawki leku, 28 chorych – 1 dawkę leku, a 20 chorych – więcej niż 3 dawki leku.

Na podstawie analizy powyższych danych do leczenia podtrzymującego mogłoby się kwalifikować: 170 i 155 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 dawki leku odpowiednio w 2014 r. i 2015 r. (za dostępny okres).

**Tabela 7. Liczba dorosłej populacji pacjentów – leczenie podtrzymujące, na podstawie opinii eksperckich**

Parametry	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy do spraw gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	„Okolo 300 osób – dla obu preparatów”	„Choruje od 10-15 osób na 100 tys. populacji z tego wydaje mi się że 5 może wymagać leczenia biologicznego”. <sup>2</sup>
roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	„Trudno powiedzieć – okolo 50”	„Z moich obserwacji wynika że leczenie to otrzymuje ok 30% osób wymagających takiego leczenia”.
roczna liczebność populacji w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Okolo 300 osób**	„ok 3-4 pacjentów na 100 tys. populacji”

\*opinia dotyczyła zarówno produktu leczniczego Remsima, jak i Inflectra.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych, dotyczących schematów leczenia WZJG o ciężkim przebiegu, przeprowadzono w dniu 03.11.2015. Odnaleziono łącznie 9 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do zalecanego postępowania klinicznego w ocenianej jednostce chorobowej, dotyczącego leczenia pacjentów dorosłych (PTGE 2015, PTGE 2013, ECCO 2013, CAG 2013, NICE 2015, NICE 2013, BSG 2011, ACG 2010, WGO 2009).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą). Jako rekomendowane leczenie podtrzymujące, wymienia się: sulfasalazynę lub mesalazynę w I linii terapii (pacjenci z małą lub średnią aktywnością choroby), tiopuryny, a w przypadku ich niepowodzenia/nietolerancji – cyklosporynę lub inhibitory TNF-alfa w II linii terapii (pacjenci z umiarkowaną-ciężką postacią choroby), wedolizumab w III linii terapii (pacjenci z ciężką postacią choroby). U chorych, u których osiągnięto indukcyjną remisję poprzez zastosowanie infliksymabu, zaleca się kontynuację tej terapii (w monoterapii lub w skojarzeniu z tiopurynami). Natomiast wytyczna brytyjska BSG 2011 w leczeniu podtrzymującym nie rekomenduje infliksymabu (ze względu na słabe i ograniczone dane) oraz sterydoterapii. Podobnie amerykańska wytyczna ACG 2010 zwraca uwagę na brak danych dotyczących długoterminowego stosowania infliksymabu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>2</sup> Biorąc pod uwagę dane GUS z 2014 r. populacja generalna w Polsce to 38 478 602 (dorośli od 18 r.ż.: 31 535 606), co daje 3 848-5 772 (3 154-4 730) chorujących na WZJG oraz 1 924 (1 577) wymagających leczenia biologicznego, a także 1 154-1 539 (946-1 261), u których wnioskowana technologia będzie stosowana po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.



Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje – populacja dorosłych pacjentów
<p><b>PTGE (Polska) 2015, 2013</b></p>	<p><b>Leczenie podtrzymujące ciężkiej postaci WZJG (2013)</b></p> <p>W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej (cyklosporyną lub IFN) stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub IFN w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</p> <p>U chorych, u których osiągnięto remisję w ramach terapii ratunkowej poprzez zastosowanie IFN, należy rozważyć, oprócz leczenia tiopurynami, kontynuację terapii IFN. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań sugerują, że zastosowanie terapii łączonej IFN i tiopurynami daje lepsze rezultaty niż monoterapia IFN lub azatiopryną/6-merkaptopuryną. W przypadku stwierdzonej wcześniej nieskuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazane jest leczenie podtrzymujące IFN w monoterapii.</p> <p><b>Brak skuteczności lub nietolerancja wcześniejszego leczenia u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG (2015)</b></p> <p>Wedolizumab jest wskazany w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego i / lub leczenia antagonistami TNF-<math>\alpha</math>, u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG. Lek podaje się w infuzji dożylniej w dawce 300 mg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji), a następnie co 8 tygodni (leczenie podtrzymujące).</p> <p>Golimumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG u pacjentów z opornością lub nietolerancją na standardowe leczenie. Po 4 dawkach leku ocenia się czy terapia tą powinna być kontynuowana u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie indukujące.</p>
<p><b>ECCO (Europa) 2012</b></p>	<p><b>Leczenie podtrzymujące ciężkiej postaci WZJG</b></p> <p>Wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie w indukcji, zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą). Wybór terapii zależy od charakteru i przebiegu choroby, a także wcześniejszego leczenia.</p> <p>U pacjentów reagujących na czynniki anti-TNF, zarówno utrzymanie remisji stosując azatioprynę / merkaptopurynę (EL 4, RG C), jak i kontynuacja leczenia anti-TNF z lub bez tiopuryny (EL 1a, RG A) jest właściwe. U pacjentów z ciężkim zapaleniem jelita grubego, odpowiadających na leczenie sterydami dożylnymi lub IFN, cyklosporyną, azatiopryną / merkaptopuryną, należy uwzględnić terapię podtrzymującą (EL 2b, RG 3). U pacjentów odpowiadających na leczenie IFN można zastosować kontynuację tej terapii w leczeniu podtrzymującym (EL 4, RG C).</p> <p><i>Poziom dowodów (evidence levels - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „sila zaleceń” (recommendation grades - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Opartej na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</i></p>
<p><b>CAG (Kanada) 2015</b></p>	<p><b>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG</b></p> <p><b>Stosowanie terapii anti-TNF (infliksymab, adalimumab i golimumab):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z WZJG steroidozależnym, zaleca się terapię anti-TNF do indukowania i utrzymywania pełnej remisji.</li> <li>• U chorych z WZJG, którzy reagują na leczenie anti-TNF w celu wywołania indukcji remisji (po niepowodzeniu leczenia tiopurynami lub kortykosteroidami), zaleca się kontynuowanie terapii anti-TNF, aby utrzymać całkowitą remisję.</li> <li>• U chorych z WZJG, którzy tracą odpowiedź na leczenie stosując anti-TNF w terapii podtrzymującej, zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji.</li> </ul> <p><b>Stosowanie innych leków:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z WZJG, którzy nie reagują na kortykosteroidy, tiopuryny lub anti-TNF, zaleca się wedolizumab do wywołania pełnej remisji wolnej od GKS. U chorych z WZJG, którzy reagują na terapię wedolizumabem zaleca się kontynuację terapii wedolizumabem, aby utrzymać pełną remisję wolną od GKS.</li> </ul>
<p><b>NICE (Anglia) 2015, 2013</b></p>	<p><b>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG (2015)</b></p> <p>Infliksymab, adalimumab i golimumab są rekomendowane w ramach wskazań, w których są dopuszczone do obrotu, jako opcja terapeutyczna leczenia umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p>Ww. substancja czynna powinna być dobrana indywidualnie w wyniku ustaleń lekarza z pacjentem przy uwzględnieniu korzyści i ryzyka dostępnych terapii. Powinno się rozważyć potrzeby terapeutyczne i <i>compliance</i>. Jeżeli więcej niż jeden rodzaj terapii jest dostępnych, powinno się wybrać najtańszą (biorąc pod uwagę koszty podania, dawkę i cenę za dawkę).</p> <p>Infliksymab, adalimumab i golimumab powinny być podawane do czasu niepowodzenia (w tym konieczności przeprowadzenia operacji) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (którykolwiek okres czasu jest krótszy). Specjaliści powinni przedyskutować z pacjentem korzyści i ryzyko kontynuowania terapii i ich opiekunami, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieją jasne dowody na wystąpienie odpowiedzi (określonej na podstawie objawów klinicznych, markerów biologicznych i innych badań, w tym endoskopii, jeżeli jest konieczna), terapia powinna być kontynuowana. Pacjenci kontynuujący terapię powinni być ponownie ocenieni co najmniej raz na 12 miesięcy pod względem korzyści klinicznej.</li> <li>• Powinno się rozważyć próbne wycofanie z leczenia u wszystkich pacjentów, którzy mają remisję choroby. Pacjenci, którzy mają nawrót, po zakończeniu leczenia powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <p><b>Leczenie podtrzymujące rozległej postaci WZJG (2013)</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć doustną azatioprynę lub merkaptopurynę, żeby podtrzymać remisję po 2 lub większej ilości zaostrzeń zapalnych w ciągu 12 miesięcy, które wymagają leczenia systemowego GKS lub jeżeli remisja nie jest utrzymywana na aminosalicylanach.</li> <li>Należy rozważyć doustną azatioprynę lub merkaptopurynę, a u osób, które nie tolerują lub nie odpowiadają lub mają przeciwwskazania na ww. leczenie – aminosalicylany po pojedynczym epizodzie ciężkiej WZJG.</li> </ul>
<b>BSG (Wielka Brytania) 2011</b>	<p><b>Terapia podtrzymująca ciężkiej postaci WZJG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z WZJG, jako terapię podtrzymującą rekomenduje się aminosalicylany, azatioprynę, merkaptopurynę w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby.</li> <li>Leczenie podtrzymujące IFN w WZJG nie jest zalecane ze względu na niski odsetek pacjentów osiągających remisję związaną z brakiem steroidozależności po 1 roku i ograniczonych danych dotyczących późniejszej konieczności kolektomii (EL1b, RG C).</li> <li>Długotrwałe leczenie kortykosteroidami jest nie do przyjęcia. Jeśli sterydoterapia nie może być wycofana, należy rozważyć zabieg chirurgiczny.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów (evidence levels - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (recommendation grades - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Oparte na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</i></p>
<b>ACG (USA) 2010</b>	<p><b>Terapia podtrzymująca ciężkiej postaci WZJG</b></p> <p>Długoterminowa remisja u pacjentów opornych na maksymalne doustne dawki prednizonu, aminosalicylanów i miejscowych leków jest znacznie wzmacniana poprzez dodanie podtrzymującej 6-merkaptopuryny.</p> <p>Infliksymab może zapobiegać kolektomii u chorych po niepowodzeniu dożylnych sterydów, ale jego długoterminowa skuteczność nie jest znana (siła zalecenia A).</p> <p><i>Stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (recommendation grades - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Oparte na Dowodach. Charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</i></p>
<b>WGO (Świat) 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W podtrzymaniu remisji stosuje się: aminosalicylany, a w przypadku ich niepowodzenia lub steroidozależności (wycofanie GKS) – immunosupresanty.</li> <li>Infliksymab stosuje się jako lek ratunkowy w sterydoopornej, ciężkiej postaci WZJG. W jednostkach z niskimi zasobami podawanie regularnej zaplanowanej terapii podtrzymującej pozostaje odległe, a epizodyczne terapie są aktualnie jedyną opcją terapeutyczną (z wrodzonej kwestii immunogenności).</li> </ul>

**ACG** – American College of Gastroenterology; **BSG** – British Society of Gastroenterology; **CAG** – Canadian Association of Gastroenterology; **ECCO** – European Crohn's and Colitis Organisation; **GKS** – glikokortykosteroidy; **IFN** – infliksymab; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **PTGE** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; **WGO** – World Gastroenterology Organisation.

**Tabela 9. Poziom wiarygodności (EL) danych i siła zaleceń (RG) na podstawie Oksfordzkiego Centrum Medycyny Oparte na Dowodach**

Poziom dowodów	Rodzaj dowodów
Poziom 1a	Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych
Poziom 1b	Indywidualne RCT (z wąskim CI)
Poziom 1c	Badania typu „wszystko albo nic”
Poziom 2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych
Poziom 2b	Indywidualne badanie kohortowe (w tym niskiej jakości RCT)
Poziom 2c	Badania ekologiczne
Poziom 3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych
Poziom 3b	Indywidualne badania kliniczno-kontrolne
Poziom 4	Opis przypadków i słabej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe
Poziom 5	Ekspertyza bez jednoznacznej krytycznej oceny
Siła zalecenia	Charakterystyka zalecenia
Poziom A	Rekomendacja na podstawie zgodnych badań z poziomu 1
Poziom B	Rekomendacja na podstawie zgodnych badań z poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1
Poziom C	Rekomendacja na podstawie poziomu 4 lub ekstrapolacje badań z poziomu 2 lub 3
Poziom D	Rekomendacja na podstawie poziomu 5 lub badania z wyższych poziomów cechujących się niespójnością i niejednoznacznością

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem dorosłych pacjentów z WZJG. Otrzymano 3 odpowiedzi, jednak ze względu na konflikt interesu tylko 2 z nich, zostały dopuszczone do dalszych prac analitycznych.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy do spraw gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Mesalazyna, steroidy, leczenie immunomodulujące, leczenie chirurgiczne.”	„Leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6 merkaptopuryna,) przeciw zapalne (mesalazyna)”
technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona (całkowicie lub częściowo) przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu	„Zastąpi częściowo wymienione wyżej technologie”.	„Badania prowadzone są na szeroka skale i do leczenia są wprowadzane inne cząsteczki biologiczne a jednocześnie żaden z tych leków nie jest skuteczny u wszystkich pacjentów, więc trudno jest odpowiedzieć na to pytanie”.
najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Steroidy”.	„Leki immunosupresyjne, przeciw zapalne – brak skuteczności u wszystkich pacjentów”.
technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Zależnie od aktywności i fazy choroby, mesalazyna, steroidy, leczenie immunomodulujące, konieczność leczenia chirurgicznego”.	„Trudno jest to ocenić. W Polsce odpowiednie badania nie były prowadzone a poza tym to zależy od odpowiedzi na leczenie u konkretnego pacjenta a nie od leku”.
technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	„Mesalazyna, steroidy, leczenie immunomodulujące, biologiczne antyTNFalfa”.	„Leczenie immunosupresyjne i przeciw zapalne”.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce obejmuje obecnie jedynie stosowanie infliksymabu oraz jest finansowane jedynie w celu indukcji remisji ciężkiej postaci tej choroby u dorosłych chorych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” (WZJG) (ICD-10 K51)”. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>							
<b>infliksymab</b>							
<b>Inflectra</b> , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1584,36	1663,58	1508,22	bezpłatne	0
<b>Remsima</b> , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,4	1508,22	1508,22	bezpłatne	0

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 28.10.2015 r.

Infliksymab jest ponadto finansowany w ramach następujących programów lekowych:

- „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”;
- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”;
- „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”;
- „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”;

- „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Jak wynika z projektu programu lekowego oraz opinii ekspertów klinicznych (1 ekspert z analizy wnioskodawcy, 1 ekspert, ankietowany przez Agencję) infliksymab może być stosowany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG w ramach jednorodnych grup pacjentów (JGP).

Poniżej podano dane otrzymane od NFZ za lata 2014-2015 dotyczące wartości zrealizowanych i rozliczonych jednostek infliksymabu w ramach programu lekowego B. 55 „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

**Tabela 12. Wartość realizowanych i rozliczonych jednostek rozliczeniowych wg danych NFZ**

Produkt leczniczy	Wartość zrealizowanych jednostek rozliczeniowych		Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych	
	2014 r.	2015 r.	2014 r.	2015 r.
Remsima	708 692,35	708 692,35	708 692,35	1 006 430,26
Inflectra	372 379,37	1 080 460,30	381 565,90	1 183 069,99
Remicade	1 614 527,78	321 854,15	1 628 101,76	327 132,92
Łącznie	<b>2 695 599,50</b>	<b>2 224 829,76</b>	<b>2 718 360,01</b>	<b>2 516 633,17</b>

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
brak interwencji (podanie placebo) i najlepsza opieka podtrzymująca	„(...) w leczeniu pacjentów w analizowanym wskazaniu obecnie (sierpień 2015 rok) możliwe jest stosowanie wyłącznie infl ksymbabu. Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z infl ksymbabem w analizowanym wskazaniu uznano brak interwencji (podanie placebo) i najlepszą opiekę podtrzymującą (ang. <i>best supportive care</i> ; BSC) ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce.”	<p>Zgodnie z wytycznymi wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą). Do rekomendowanych terapii w leczeniu podtrzymującym należą, m.in: sulfasalazyna lub mesalazyna, a w przypadku ich nietolerancji lub nieskuteczności – tiopuryny. Stosowanie leków immunosupresyjnych (tiopuryn: azatiopuryny, merkaptopuryny) i przeciwzapalnych (mesalazyny) we wnioskowanym wskazaniu w ramach najlepszego leczenia podtrzymującego potwierdzają eksperci kliniczni, o których opinie wystąpiła Agencja. Jeden z nich wskazał także leczenie chirurgiczne jako opcję terapeutyczną u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (prof. J. Reguła). Natomiast drugi ekspert poinformował, że „leczenie biologiczne nie stanowi alternatywy kolektomii” (dr. E. Poniewierka).</p> <p>Ekspert jako najtańszą opcję stosowaną we wnioskowanym wskazaniu uznali leczenie immunosupresyjne (w tym sterydy) oraz przeciwzapalne. Jak wskazują polskie wytyczne kliniczne sterydy z uwagi na działania niepożądane są lekami stosowanymi tylko do indukcji remisji i nie zaleca się ich przewlekłego stosowania nawet w małych dawkach. Ponadto merkaptopuryna, mesalazyna oraz sulfasalazyna są finansowane we wskazaniu WZJG, natomiast azatiopuryna jest finansowana w zakresie wskazań pozarejestryacyjnych, w tym w „chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL”. W związku z powyższym za najodpowiedniejszy komparator uznano standardową terapię podtrzymującą (m.in.: tiopuryny, mesalazyna).</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż autorzy AKL nie sprecyzowali, jakie technologie składają się na BSC, w związku z czym nie wiadomo w jakim zakresie technologia ta pokrywa się ze standardowym leczeniem podtrzymującym, uznanym przez Analityków Agencji za najlepszy komparator dla INF w leczeniu podtrzymującym.</p> <p>W AE i BIA wnioskodawcy jako komparator wskazano: indukcję INF wraz ze standardowym leczeniem podtrzymującym, określonym na podstawie opinii eksperckich (m.in.: azatiopuryna lub merkaptopuryna, mesalazyna).</p>

Należy także zwrócić uwagę, że infliksymab może być stosowany w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z WZJG w ramach jednorodnych grup pacjentów (JGP).

Jak poinformował wnioskodawca w uzupełnieniu do analiz: „Stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym WZJG w ramach JGP jest teoretycznie możliwe, jednak żaden z ekspertów uczestniczących w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego nie spotkał się z takim finansowaniem leczenia w

praktyce. Brak jest informacji odnośnie ewentualnej liczby pacjentów leczonych infliksymabem w ramach JGP w Polsce. Nie wiadomo również w ramach której grupy JGP takie leczenie mogłoby być rozliczane. W związku z brakiem możliwości określenia kosztu ww. leczenia oraz brakiem danych odnośnie zastosowania tego leczenia w praktyce klinicznej, nie zostało ono zaliczone do grona komparatorów dla ocenianej interwencji.”

Z ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę wynika, że jeden z dwóch ekspertów klinicznych wskazał, że ww. leczenie jest możliwe. Podobnie jeden z dwóch ekspertów, ankietowanych przez Agencję poinformował, że infliksymab w leczeniu podtrzymującym w ramach JGP jest stosowany, jednak rzadko, „ponieważ nie ma to akceptacji ze strony finansowej kierownictwa szpitali”. Powyższe informacje stanowią potwierdzenie, że najodpowiedniejszym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest standardowe leczenie podtrzymujące.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w porównaniu z brakiem interwencji (placebo) i najlepszej opieki w leczeniu podtrzymującym (BSC) trwającym do 12 miesięcy u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Badania, w których populację docelową stanowili: dorośli pacjenci chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy).	Nie określono.	Określenie niewystarczająco specyficzne. Kryteria włączenia pacjentów zawarte w treści uzgodnionego programu lekowego są węższe niż kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i obejmują tylko pacjentów z ciężką postacią WZJG. Dodatkowo, proponowany program lekowy wprowadza kolejne zawężenia populacji, tj. objęte nim mają być osoby, które mogą stosować z konkretnych, wymienionych w ww. programie przyczyn konkretnych, wymienione technologii.
<b>Interwencja</b>	Infl ksymbab w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, w których zastosowano niewłaściwy schemat dawkowania infl ksymbabu.</li> <li>• Badania, które dotyczyły zastosowania infl ksymbabu tylko w leczeniu indukcyjnym.</li> </ul>	Bez uwag.
<b>Komparatory</b>	Placebo i najlepsza opieka podtrzymująca.	Nie określono.	Uwagi przedstawia Tabela 13
<b>Punkty końcowe</b>	Efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna, remisja choroby wolna od stosowania kortykosteroidów u pacjentów, którzy wcześniej zażywali kortykosteroidy i przynajmniej przez 6 dni przed wizytą przerwali to leczenie; zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów; odsetek pacjentów, którzy uniknęli zabiegu kolektomii, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceny jakości życia, ang. Short Form Health Survey); jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ (kwestionariusz dla osób chorych na zapalną chorobę jelit, ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: rezygnacji z leczenia/ udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, niepożądanych reakcji polekowych (ogółem, ciężkich, poszczególnych), ciężkich działań niepożądanych, ciężkich	Badania dotyczące profilu farmakokinetycznego bądź farmakodynamiki.	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, poszczególnych działań niepożądanych, zgonu).		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania z randomizacją, których wyniki uzupełniono o wyniki badań bez randomizacji i badania o niższej wiarygodności.</li> <li>• Badania ocenione na co najmniej na 2 punkty w skali Jadad.</li> </ul>	Nie określono.	Bez uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim.</li> <li>• Badania kliniczne z udziałem ludzi.</li> <li>• „W ramach analizy klinicznej oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych, a jedynie w przypadku braku określonych danych w publikacjach pełnotekstowych uwzględniano dane z doniesień konferencyjnych”.</li> </ul>	Nie określono.	Bez uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library. Autorzy analizy korzystali również z bibliografii odnalezionych opracowań oraz nawiązali kontakt z ekspertami klinicznymi i producentem ocenianej interwencji w celu identyfikacji nieopublikowanych badań. Strategia wyszukiwania opracowana została w procesie iteracyjnym. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH oraz EMTREE.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z zastosowaniem haseł dotyczących infliksymabu oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29 października 2015 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy pierwotne badania z randomizacją: ACT 1, ACT 2 i Jiang 2015. Zdaniem analityków Agencji charakterystyka pacjentów z badania Jiang 2015 nie odpowiada populacji wnioskowanej. Wskazują na to kryteria wykluczenia z badania, wśród których znajdują się punkty: „brak odpowiedzi lub tolerancji na kortykosteroidy w trakcie poprzedzających 18 miesięcy” oraz „brak odpowiedzi lub tolerancji na 6-MP, AZA lub 5-ASA w trakcie poprzedzających 5 lat”. Zwrócono także uwagę na nieścisłości w publikacji Jiang 2015, np. z opisu badania wynika, że było przeprowadzone w jednym ośrodku; jednocześnie podano informację o stratyfikacji ze względu na ośrodek badawczy. W związku z powyższym odstąpiono w niniejszej AWA od przedstawienia charakterystyki i wyników badania Jiang 2015.

Do przeglądu włączono także badania niższej wiarygodności: badanie stanowiące przedłużenie badań ACT 1 i ACT 2, 13 badań retrospektywnych, 3 badania prospektywne, 2 badania otwarte, 4 opisy przypadków. W badaniach tych oceniani byli pacjenci cierpiący na WZJG, przy czym na podstawie przedstawionych charakterystyk trudno było wywnioskować, czy populacje w nich oceniane były rzeczywiście zbieżne z populacją, której dotyczy oceniany wniosek refundacyjny – w większości opisywano pacjentów z tzw. aktywną postacią WZJG bez podania stopnia nasilenia od łagodnej do ciężkiej lub nasilenie to było podane, jednak nie w skali Mayo, jak w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz tak, jak wymaga tego proponowany program lekowy. Ponadto, często w przedmiotowych badaniach nie podano dokładnego sposobu dawkowania leku lub dawkowanie do było niezgodne z tym, które jest wnioskowane. Co więcej, badania te rzadko włączały większą liczbę pacjentów niż 100 osób (takich badań było łącznie tylko 4). Wśród powyższych badań wyjątek stanowiła publikacja Reinisch 2012 opisująca badanie kliniczne będące rozszerzeniem badań ACT, w ramach którego pacjenci z

grup PLC tych badań zakończyli leczenie, a ci, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogli odnosić dalsze korzyści z leczenia INF, kontynuowali stosowanie tego leku w sposób odślepiony do łącznie 3 lat. W badaniu Reinisch 2012 podawanie INF odbywało się co 8 tygodni, przy czym pacjenci otrzymujący w ramach wcześniejszych badań dawkę 10 mg/kg mogli ją zmniejszyć do 5 mg/kg, a pacjenci otrzymujący wcześniej dawkę 5 mg/kg, jeśli w opinii lekarza prowadzącego odpowiadali na nią niewystarczająco, mogli zwiększyć ją do 10 mg/kg (w przypadku, gdy przerwa między pierwszym podaniem leku w ramach badania Reinisch 2012 a ostatnim podaniem leku w badaniach ACT była dłuższa niż 8 tygodni, pacjenci mogli otrzymać dodatkowy wlew INF w ramach badania Reinisch 2012 dwa tygodnie po czasie, w którym był pierwotnie zaplanowany). Dodatkowo, badanie Reinisch 2012 cechuje się istotnymi ograniczeniami utrudniającymi interpretację jego wyników, a mianowicie było nierandomizowane i odślepione, a pacjenci w czasie jego trwania mogli zmienić otrzymywane dawki leku z 5 mg/kg na 10 mg/kg i z 10 mg/kg na 5 mg/kg, nie było w nim grupy kontrolnej, a wyniki podane są łącznie dla wszystkich pacjentów stosujących INF.

Ponadto autorzy analizy włączyli 404 publikacje (w tym opisy przypadków, badania pierwotne i raporty) w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa. Badania te dotyczyły zastosowania infliksymabu oraz innych leków biologicznych w różnych wskazaniach, nie tylko WZJG, zatem w zakresie znacznie przekraczającym oceniany w niniejszej AWA problem decyzyjny.

Wobec powyższych ograniczeń analitycy Agencji odstąpili od szczegółowego analizowania i przedstawiania danych pochodzących z ww. badań o niższym poziomie wiarygodności oraz badań z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa. W niniejszej AWA przedstawiono dowody naukowe najwyższej wiarygodności, tj. badania randomizowane ACT 1 i ACT 2.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań randomizowanych ACT 1 i ACT 2.

**Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ACT 1</b> (Rutgeerts 2005) <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.)	Wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> INF 5 mg/kg, INF 10 mg/kg, PLC, podawane w tygodniach 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni do tygodnia 46. <u>Hipoteza:</u> nie sprecyzowano. <u>Okres obserwacji:</u> 54 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• potwierdzona diagnoza WZJG,</li> <li>• choroba o nasileniu 6–12 punktów w skali Mayo (w tym <math>\geq 2</math> punkty w domenie endoskopowej) oraz jedno z poniższych kryteriów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obecne leczenie kortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną,</li> <li>○ brak odpowiedzi lub tolerancji na kortykosteroidy w trakcie poprzedzających 18 miesięcy,</li> <li>○ brak odpowiedzi lub tolerancji na 6-MP lub AZA w trakcie poprzedzających 5 lat.</li> </ul> </li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> INF 5 mg/kg: 121 INF 10 mg/kg: 122 PLC: 121	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie nasilenia choroby o $\geq 30\%$ i $\geq 3$ punkty w skali Mayo wraz ze zmniejszeniem nasilenia w domenie krwawienie o $\geq 1$ punkt (lub wynikiem 0–1 pkt) po 8 tygodniach. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisja kliniczna,</li> <li>• nasilenie choroby w skali Mayo,</li> <li>• gojenie śluzówki,</li> <li>• PGA,</li> <li>• kolektomia,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>ACT 2</b> (Rutgeerts 2005) <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.)	Wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> INF 5 mg/kg, INF 10 mg/kg, PLC, podawane w tygodniach 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni do tygodnia 30. <u>Hipoteza:</u> nie sprecyzowano. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• potwierdzona diagnoza WZJG,</li> <li>• choroba o nasileniu 6–12 punktów w skali Mayo (w tym <math>\geq 2</math> punkty w domenie endoskopowej) oraz jedno z poniższych kryteriów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obecne leczenie kortykosteroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA, merkaptopuryną lub 5-ASA,</li> <li>○ brak odpowiedzi lub tolerancji na kortykosteroidy w trakcie poprzedzających 18 miesięcy,</li> </ul> </li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie nasilenia choroby o $\geq 30\%$ i $\geq 3$ punkty w skali Mayo wraz ze zmniejszeniem nasilenia w domenie krwawienie o $\geq 1$ punkt (lub wynikiem 0–1 pkt) po 8 tygodniach. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisja kliniczna,</li> <li>• nasilenie choroby w skali Mayo,</li> <li>• gojenie śluzówki,</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak odpowiedzi lub tolerancji na 6-MP lub AZA w trakcie poprzedzających 5 lat,</li> <li>○ brak odpowiedzi lub tolerancji na 5-ASA w trakcie poprzedzających 18 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            INF 5 mg/kg: 121            INF 10 mg/kg: 120            PLC: 123</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PGA,</li> <li>• kolektomia,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę na błędny opis kryteriów włączenia i wykluczenia do badań ACT 1 i ACT 2. W tabelarycznym opisie (tabela 34 AKL wnioskodawcy) część kryteriów, które w rzeczywistości były **kryteriami włączenia do badania** (brak odpowiedzi lub tolerancji na kortykosteroidy w trakcie poprzedzających 18 miesięcy, brak odpowiedzi lub tolerancji na 6-MP lub AZA w trakcie poprzedzających 5 lat w obu badaniach oraz dodatkowo brak odpowiedzi lub tolerancji na 5-ASA w trakcie poprzedzających 18 miesięcy w ACT 2) **przedstawiono jako kryteria wykluczenia z badania**.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 14.7–14.9 AKL wnioskodawcy.

Definicje najważniejszych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

**Tabela 16. Definicje najważniejszych punktów końcowych w badaniach ACT 1 i ACT 2 [opracowanie własne]**

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź na leczenie	Zmniejszenie nasilenia choroby o $\geq 30\%$ i $\geq 3$ punkty w skali Mayo wraz ze zmniejszeniem nasilenia w domenie krwawienie o $\geq 1$ punkt (lub wynikiem 0–1 pkt)
Remisja kliniczna	Ocena nasilenia choroby w skali Mayo wynosząca $\leq 2$ punkty, przy czym ocena każdej z domen nie może przekraczać 1 punktu.
Jakość życia	Jakość życia w badaniach ACT 1 i ACT 2 oceniano przy pomocy kwestionariuszy Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) i Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

Badania oceniające skuteczność INF, ACT 1 i ACT 2, były randomizowane (randomizacja centralna). Randomizacja na początku badania przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy oraz status oporności na kortykosteroidy. Badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, nie podano jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia. W obu badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. W badaniu ACT 1 stopień utraty po 54 tygodniach wyniósł kolejno 32,2% i 47,1% pacjentów w grupach INF 5 mg/kg i PLC. W badaniu ACT 2 stopień utraty po 30 tygodniach wyniósł kolejno 19,8% i 40,7% pacjentów w grupach INF 5 mg/kg i PLC. W populacji ITT grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami (z wyjątkiem rasy<sup>3</sup> w badaniu ACT 2 oraz czasu trwania choroby<sup>4</sup> w badaniu ACT 1, w obu przypadkach  $p=0,03$  dla porównania między grupami).

INF w badaniu ACT 1 stosowano w schemacie zgodnym z ChPL i zapisem programu lekowego, w dawce 5 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0. i 2. i 6., a następnie co 8 tygodni do tygodnia 46. W badaniu ACT 2 stosowano INF w tej samej dawce i schemacie, jednak do tygodnia 30. W obu badaniach było też ramię, w którym stosowano INF w dawce 10 mg/kg, jednakże odstępiono od przedstawienia charakterystyki i wyników dla tej grupy. W obu badaniach pacjenci mogli dodatkowo przyjmować kortykosteroidy, 5-ASA, AZA oraz 6-MP. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach była odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie nasilenia choroby o  $\geq 30\%$  i  $\geq 3$  punkty w skali Mayo wraz ze zmniejszeniem nasilenia w domenie krwawienie o  $\geq 1$  punkt (lub wynikiem 0–1 pkt) po 8 tygodniach. Nie sprecyzowano testowanej hipotezy. Estymacja wielkości efektu klinicznego oraz analiza danych dotyczących bezpieczeństwa odbywały się zgodnie

<sup>3</sup> Pacjenci rasy białej stanowili odpowiednio 95,9%, 92,5% i 95,1% w grupach INF 5 mg/kg, INF 10 mg/kg i PLC.

<sup>4</sup> Średni czas trwania choroby wynosił odpowiednio 5,9, 8,4 i 6,2 roku w grupach INF 5 mg/kg, INF 10 mg/kg i PLC.

z intencją leczenia (ITT). Okres obserwacji w ACT 1 i ACT 2 wyniósł odpowiednio 54 i 30 tygodni. Obydwa randomizowane badania włączone do przeglądu wnioskodawcy zostały przez autorów analizy ocenione na 4 punkty na 5 możliwych. Punktację obniżono ze względu na brak szczegółowego opisu metody podwójnego zaślepienia.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak opisu metody zamaskowania próby w zidentyfikowanych badaniach z randomizacją ACT 1, ACT 2.
- W publikacjach do badań: ACT 1, ACT 2 (...) nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority), autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu superiority względem placebo.
- Utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): ACT 1, ACT 2 (...).”

Ponadto przedstawiono ograniczenia związane z różnicami pomiędzy badaniami ACT 1 i ACT 2 a Jiang 2015, jednakże ze względu na odstępnie od przedstawienia opisu i wyników badania Jiang 2015 w niniejszej AWA, nie przedstawiono ograniczeń dotyczących tego badania.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem badań włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanym przez analityków Agencji jest **niezgodność populacji pacjentów w badaniach z populacją docelową**. Do badań ACT 1 i ACT 2 włączano pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką WZJG, co stanowi populację szerszą w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W dostępnych publikacjach źródłowych brak jest informacji o odsetku pacjentów ze wskazanymi stopniami ciężkości choroby, jednakże w charakterystykach wejściowych pacjentów przedstawiono średnią/medianę stopnia zaawansowania choroby w skali Mayo, która wskazuje na umiarkowaną postać choroby u pacjentów (średnia wynosiła, w zależności od grupy, od 8,3 do 8,5 na 12 punktów, mediana wynosiła 8 punktów). Świadczy o przewadze pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG, a tym samym o niezgodności pacjentów włączonych do badania z populacją docelową. Może mieć to wpływ na uzyskany efekt terapeutyczny, w związku z czym wnioskowanie na podstawie dostępnych danych jest ograniczone dla populacji określonej we wniosku.
- Kolejną istotną niezgodnością badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy z kryteriami włączenia do programu lekowego jest możliwość kontynuacji leczenia infliksymabem po 8 tyg. (faza indukcyjna) w badaniach ACT 1 i ACT 2, pomimo braku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Świadczy o tym wyższy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w 30 i 54 tyg., niż w przypadku pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie w 8 i 30/54 tyg.
- Kryteria włączenia do badania ACT 1 oraz ACT 2 umożliwiały włączanie pacjentów w trakcie terapii innymi lekami (kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub aminosalicylany), bez odnotowanej nieskuteczności/przeciwwskazań/nietolerancji wynikającej z ich stosowania. Natomiast jednoczesne leczenie towarzyszące nie było wymagane u pacjentów wykazujących brak odpowiedzi/nietolerancji na uprzednie leczenie.
- Brak szczegółowych wyników dotyczących jakości życia po 8 tygodniach leczenia.
- W badaniach ACT 1 i ACT 2 nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali cyklosporynę czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania.
- Kryteria wykluczenia do badań ACT 1 i ACT 2 nie zezwalały na włączanie pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami TNF, podczas gdy zapisy programu lekowego nie wykluczają opcji ponownego włączenia do programu lekowego.
- W zapisach programu lekowego skuteczność leku oceniana jest w 2., 6. i 14. tygodniu od podania pierwszej dawki, natomiast w badaniach ACT 1 i ACT 2 skuteczność leku oceniana była po 8, 30 i 54 tygodniach stosowania. Może się to potencjalnie przekładać na różnice w raportowanej skuteczności leku.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową analizę wyników, która była wystarczająco czytelna. Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, odsetka pacjentów z danym punktem końcowym, wartości średnich, odchylenia standardowego) prezentowano za pierwotnymi publikacjami zarówno tabelarycznie, jak i opisowo.

Dla wyników dychotomicznych obliczono parametry względne (ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB)) oraz parametry bezwzględne (NNT/NNH). W przypadkach, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans obliczanego metodą Peto. Dla wyników ciągłych podawano mediany oraz zakresy obserwowanych wartości lub średnie i odchylenia standardowe. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD).

W opisie metodyki podano informację, że „ze względu na fakt, że w analizie ekonomicznej przedstawiono wszystkie parametry RB/RR, OR, Peto OR i RD (różnica ryzyka, ang. risk difference) oraz ponieważ część opracowań (badań) wtórnych przedstawiała wyniki dotyczące parametru RD, również w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki za pomocą parametrów RB, Peto OR, OR i RD w odniesieniu do istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej.” Analitycy Agencji nie odnaleźli jednak w AKL żadnego parametru RD. Nie jest też jasne co mają na myśli autorzy AKL pisząc o „istotnych punktach końcowych”.

Wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$ .

Metaanaliza wykonywana była, gdy badania charakteryzowały się podobnym poziomem wiarygodności, zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji, stosowano w nich analogiczną procedurę medyczną, ten sam lub bardzo zbliżony schemat podawania oraz dawkowania, miały zbliżoną długość, a te same punkty końcowe analizowano w porównywalnym okresie obserwacji. Metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, natomiast w przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ), wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Obliczeń dokonano w programach MS Excel 2007 oraz StatsDirect.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie przedstawiono.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej zidentyfikowanym przez analityków Agencji jest brak badań porównujących infliksymab do standardowej terapii we wnioskowanej populacji (czyli pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne INF).
- Brak jest także danych długoterminowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania INF, szczególnie w analizowanej populacji pacjentów.
- Autorzy AKL przedstawili błędny opis kryteriów włączenia i wykluczenia do badań ACT 1 i ACT 2 (szczegółowo omówione w rozdz. 4.1.3.1. niniejszej AWA).
- Zgodnie z Wytycznymi AOTM „wyniki dla poszczególnych punktów końcowych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, powinny zostać zaprezentowane zgodnie z propozycją GRADE”. Autorzy AKL przedstawili ocenę całych badań w skali GRADE, bez podziału na poszczególne punkty końcowe.
- W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędną ekstrakcję danych), które przedstawiono poniżej (Tabela 17):

**Tabela 17. Pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędna ekstrakcja danych) zidentyfikowane w AKL wnioskodawcy**

Lp.	Nr strony w analizie wnioskodawcy	Błędna Informacja	Komentarz oceniającego
1	47, tab. 11, Liczba hospitalizacji związanych z WZJG w przeliczeniu na 100 pacjento-lat	Grupa badana – 40 Grupa kontrolna – 21	Grupa badana – 21 Grupa kontrolna – 40
2	48, tab. 13	<b>Objawy ogólnoustrojowe</b> Grupa badana – 12,7 (12,6) Grupa kontrolna – 6,2 (10,6) <b>Funkcjonowanie społeczne</b>	<b>Stan emocjonalny</b> Grupa badana – 12,7 (12,6) Grupa kontrolna – 6,2 (10,6) <b>Objawy ogólnoustrojowe</b>

Lp.	Nr strony w analizie wnioskodawcy	Błędna Informacja	Komentarz oceniającego
		Grupa badana – 5,7 (5,9) Grupa kontrolna – 3,0 (4,8) <b>Stan emocjonalny</b> Grupa badana – 7,4 (8,0) Grupa kontrolna – 3,8 (6,0)	Grupa badana – 5,7 (5,9) Grupa kontrolna – 3,0 (4,8) <b>Funkcjonowanie społeczne</b> Grupa badana – 7,4 (8,0) Grupa kontrolna – 3,8 (6,0)

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność INF w porównaniu z placebo w leczeniu WZJG oceniano w dwóch randomizowanych próbach klinicznych – ACT 1 i ACT 2. Przy analizie wyników należy mieć na uwadze, że dostępne dane z badań ACT 1 i ACT 2 dotyczą całkowitej ich populacji, tj. pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG. Jest to populacja szersza w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie – pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach ACT 1 i ACT 2,
- remisja choroby będąca celem terapeutycznym leczenia WZJG wg wytycznych PTGE oraz najważniejszy punkt końcowy wg międzynarodowej grupy specjalistów gastroenterologów [PTGE 2013, D'Haens 2007],
- jakość życia.

Odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie ocenianych w poszczególnych punktach czasowych (po 30 i 54 tygodniach) ze względu na fakt, iż w opinii analityków Agencji, wyniki te przedstawione są dla populacji nie do końca odpowiadającej omawianemu problemowi decyzyjnemu, tj. mogą one dotyczyć pacjentów, którzy nie mieli odpowiedzi na leczenie po leczeniu indukcyjnym (tj. po 8 tygodniach), a którzy uzyskali odpowiedź w okresie późniejszym, tj. między 9. a 30/54. tygodniem. Pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi po 8 tygodniach, zgodnie z proponowanym zapisem programu lekowego, są z programu wyłączani i nie otrzymują dalszego leczenia INF. W opinii analityków Agencji odpowiedniejsze dla oceny skuteczności infliksymabu w ocenianej populacji są punkty końcowe dotyczące odpowiedzi utrzymującej się w 8. i 30. tygodniu lub w 8., 30. i 54. tygodniu, gdyż dostarczają one informacji o pacjentach, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne i zgodnie z proponowanym zapisem programu lekowego mogli kontynuować to leczenie. Wyniki dla odpowiedzi na leczenie ocenianych w poszczególnych punktach czasowych (po 30 i 54 tygodniach) znajdują się w tab. 6 i 7 AKL wnioskodawcy. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących utrzymującej się odpowiedzi i remisji w AKL wnioskodawcy nie zostały przedstawione.

**Przedstawione poniżej wyniki uzyskano na populacji pacjentów tylko częściowo zgodnej z wnioskowaną (tj. część pacjentów w ramieniu INF, którzy otrzymywali podtrzymanie po skutecznym leczeniu indukcyjnym INF).**

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Odpowiedź na leczenie

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – utrzymująca się odpowiedź na leczenie po 8 i 30 oraz po 8, 30 i 54 tygodniach na podstawie badań ACT 1 i ACT 2 [wg Rutgeerts 2005]**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
			INF 5 mg/kg	PLC	
Utrzymująca się odpowiedź na leczenie	w 8. i 30. tygodniu	ACT 1	59/121 (48,8)	28/121 (23,1)	<b>2,11 (1,45; 3,06)</b>
		ACT 2	50/121 (41,3)	19/123 (15,4)	<b>2,68 (1,68; 4,26)</b>
		Metaanaliza (Fixed Effect) ACT 1, ACT 2			<b>2,34 (1,75; 3,13)</b>
	w 8., 30. i 54. tygodniu	ACT 1	47/121 (38,8)	17/121 (14,0)	<b>2,76 (1,69; 4,53)</b>

Zarówno wyniki poszczególnych badań ACT 1 i ACT 2, jak ich metaanaliza wykazały, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymującą się zarówno po 8 jak i 30 tygodniach leczenia był istotnie statystycznie

większy w grupie przyjmującej INF 5 mg/kg w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC. Ponadto w badaniu ACT 1 wykazano przewagę INF 5 mg/kg nad PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymującą się po 8, 30 i 54 tygodniach leczenia.

### Remisja

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – remisja choroby po 30 i 54 tygodniach na podstawie badań ACT 1 i ACT 2 [wg tab. 7 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
			INF 5 mg/kg	PLC	
Remisja	30 tygodni	ACT 1	41/121 (33,9)	19/121 (15,7)	<b>2,16 (1,35; 3,50)</b>
		ACT 2	31/121 (25,6)	13/123 (10,6)	<b>2,42 (1,36; 4,39)</b>
		Metaanaliza (Fixed Effect) ACT 1, ACT 2		<b>2,27 (1,56; 3,30)</b>	
	54 tygodnie	ACT 1	42/121 (34,7)	20/121 (16,5)	<b>2,10 (1,33; 3,37)</b>

Zarówno wyniki poszczególnych badań ACT 1 i ACT 2, jak ich metaanaliza wykazały, iż po 30 tygodniach leczenia u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów w grupie przyjmującej INF 5 mg/kg stwierdzono uzyskanie remisji choroby, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC. Ponadto w badaniu ACT 1 wykazano przewagę INF 5 mg/kg nad PLC w zakresie tego samego punktu końcowego po 54 tygodniach.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – utrzymująca się remisja po 8 i 30 oraz po 8, 30 i 54 tygodniach na podstawie badań ACT 1 i ACT 2 [wg Rutgeerts 2005]**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
			INF 5 mg/kg	PLC	
Utrzymująca się remisja	w 8. i 30. tygodniu	ACT 1	28/121 (23,1)	10/121 (8,3)	<b>2,80 (1,42; 5,51)</b>
		ACT 2	18/121 (14,9)	3/123 (2,4)	<b>6,10 (1,84; 20,17)</b>
		Metaanaliza (Fixed Effect) ACT 1, ACT 2		<b>3,56 (1,98; 6,39)</b>	
	w 8., 30. i 54. tygodniu	ACT 1	24/121 (19,8)	8/121 (6,6)	<b>3,00 (1,40; 6,41)</b>

Zarówno wyniki poszczególnych badań ACT 1 i ACT 2, jak ich metaanaliza wykazały, iż odsetek pacjentów z remisją utrzymującą się zarówno po 8 jak i 30 tygodniach leczenia był istotnie statystycznie większy w grupie przyjmującej INF 5 mg/kg w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC. Ponadto w badaniu ACT 1 wykazano przewagę INF 5 mg/kg nad PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z remisją utrzymującą się po 8, 30 i 54 tygodniach leczenia.

### Ocena jakości życia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono szczegółowe dane dotyczące jakości życia (ocena w skali IBDQ oraz SF-36) dla okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni, czyli wyłącznie po leczeniu indukcyjnym. W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia danych dla tego okresu obserwacji (dane przedstawiono w tabeli 13, AKL wnioskodawcy).

W publikacji Feagan 2007 (publikacja dodatkowa do ACT 1 i ACT 2) podano informację o utrzymującej się od 8 tygodnia istotnej statystycznie ( $p < 0,001$ ) przewadze INF 5 mg/kg nad PLC po 30 i 54 tygodniach w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ (ocena całkowita).

### Dodatkowe dowody naukowe dotyczące skuteczności

#### Wyniki z publikacji Sandborn 2009

W publikacji Sandborn 2009 przedstawiono zbiorcze wyniki dotyczące kolektomii oraz hospitalizacji związanych z WZJG dla pacjentów, którzy:

- ukończyli 54-tygodniową obserwację w badaniu ACT 1,
- ukończyli 30-tygodniową obserwację w badaniu ACT 2 oraz w opinii lekarza prowadzącego mogli odnieść korzyść z dalszego leczenia (pacjenci ci kontynuowali przyjmowanie zaślepionej interwencji i byli obserwowani do 54 tygodnia),
- przerwali udział w badaniu ACT 1 lub ACT 2 i zostali włączeni do badania RESULTS-UC oceniającego bezpieczeństwo leczenia,
- przerwali udział w badaniu ACT 1 lub ACT 2, a którzy nie przystąpili do badania RESULTS-UC (retrospektywnie zebrano dane dotyczące m.in. kolektomii i hospitalizacji).

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów, u których wykonano kolektomię po 54 tygodniach na podstawie badań ACT 1 i ACT 2 [wg tab. 10 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
			INF 5 mg/kg	PLC	
Kolektomia	54 tygodnie	ACT 1 / 2	28/242 (12,0)	36/244 (15,0)	0,78 (0,50; 1,24)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy INF 5 mg/kg a PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy w przeciągu 54 tygodni badania przeszli zabieg kolektomii.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów hospitalizowanych po 54 tygodniach na podstawie badań ACT 1 i ACT 2 [wg tab. 11 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
			INF 5 mg/kg	PLC	
Hospitalizacje związane z WZJG	0	ACT 1 / 2	203/242 (84,0)	184/244 (75,0)	<b>1,11 (1,02; 1,22)</b>
	1		31/242 (13,0)	46/244 (19,0)	0,68 (0,45; 1,03)
	2		8/242 (3,0)	9/244 (4,0)	0,90 (0,36; 2,21)
	>2		0/242 (0,0)	5/244 (2,0)	Peto OR: <b>0,13 (0,02; 0,78)</b>

Wykazano istotną statystycznie przewagę INF 5 mg/kg nad PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy nie byli hospitalizowani w przeciągu 54 tygodni badania.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – hospitalizacje/100 pacjento-lat na podstawie badań ACT 1 i ACT 2 [wg tab. 11 AKL wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/100 pacjento-lat	
			INF 5 mg/kg	PLC
Hospitalizacje	54 tygodnie	ACT 1 / 2	21	40

Częstość hospitalizacji wyniosła 21/100 pacjento-lat w grupie INF 5 mg/kg w porównaniu z 40/100 pacjento-lat w grupie PLC.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie statystycznej wykonanej przez autorów AKL wykazano:

- istotną statystycznie przewagę INF 5 mg/kg nad PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy mieli pogorszenie choroby, anemię oraz grzybicze zapalenie skóry (badanie ACT 1),
- istotną statystycznie przewagę INF 5 mg/kg nad PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy mieli pogorszenie choroby i anemię (analiza łączna badań ACT 1 i ACT 2),
- istotną statystycznie różnicę na niekorzyść INF 5 mg/kg w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy mieli zakażenia wymagające leczenia przeciwbakteryjnego (badanie ACT 1) oraz którzy mieli bóle stawów (badanie ACT 2),
- istotną statystycznie różnicę na niekorzyść INF 5 mg/kg w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy mieli zapalenie płuc (analiza łączna badań ACT 1 i ACT 2).

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdz. 5.1.2. AKL wnioskodawcy.

W celu przedstawienia szerszych danych dotyczących bezpieczeństwa INF, obok dawki 5 mg/kg zaprezentowano odpowiednie informacje dla dawki 10 mg/kg niezarejestrowanej ostatecznie w leczeniu WZJG, jakkolwiek ocenianej w wyszukanych badaniach klinicznych ACT 1 i ACT 2. Powyższe podejście podpira fakt, że w przypadku leków biologicznych efekty ich stosowania, w tym w zakresie bezpieczeństwa, nie są ściśle zależne wprost od dawki (w przypadku większości zdarzeń niepożądanych równie między liczbą pacjentów ich doświadczających w grupie INF 5 mg/kg i grupie INF 10 mg/kg nie były duże, tj. maksymalnie kilkuprocentowe).

#### Dane ogólne

Ogólne dane na temat bezpieczeństwa stosowania INF w leczeniu WZJG w postaci liczby i odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych w ramach badań ACT 1 oraz ACT 2 w danej lokalizacji/obrębie danego układu przedstawia w postaci skumulowanej tabela poniżej.

**Tabela 24. Ogólne dane na temat bezpieczeństwa stosowania INF w leczeniu WZJG – zdarzenia niepożądane z badań ACT 1 i ACT 2 ze względu na lokalizację/w obrębie danego układu – dane skumulowane (SC Remicade)**

Zaburzenia w obrębie danego układu, n (%)	PLC n=244	INF 5 mg/kg n=242	INF10 mg/kg n=242	INF 5 mg/kg i 10 mg/kg N = 484
Zaburzenia układu pokarmowego	109 (44,7%)	94 (38,8%)	97 (40,1%)	191 (39,5%)
Zaburzenia układu oddechowego	66 (27,0%)	79 (32,6%)	95 (39,3%)	174 (36,0%)
Zaburzenia ogółe	56 (23,0%)	61 (25,2%)	69 (28,5%)	130 (26,9%)
Zaburzenia centralnego i obwodowego układu nerwowego	59 (24,2%)	64 (26,4%)	65 (26,9%)	129 (26,7%)
Zaburzenia skóry i przydatków	63 (25,8%)	67 (27,7%)	53 (21,9%)	120 (24,8%)
Zaburzenia mechanizmów obronnych	52 (21,3%)	56 (23,1%)	57 (23,6%)	113 (23,3%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	53 (21,7%)	61 (25,2%)	49 (20,2%)	110 (22,7%)
Zaburzenia psychiatryczne	20 (8,2%)	18 (7,4%)	15 (6,2%)	33 (6,8%)
Zaburzenia naczyniowe (pozasercowe)	17 (7,0%)	13 (5,4%)	12 (5,0%)	25 (5,2%)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe, ogółne	1 (1,6%)	13 (5,4%)	11 (4,5%)	24 (5,0%)

Jak widać powyżej, w czasie trwania badań ACT 1 oraz ACT 2 zdarzenia niepożądane najczęściej występowały w obrębie układu pokarmowego oraz oddechowego. (SC Remicade)

#### Dane szczegółowe – badania kliniczne ACT 1, ACT 2 i faza przedłużona badania ACT 2 do 54 tygodnia – dane skumulowane

Szczegółową analizę bezpieczeństwa INF w leczeniu WZJG oparto o publikację Rutgeerts 2005 opisującą badania ACT 1 oraz ACT 2 oraz publikację Sandborn 2009.

Tabela poniżej przedstawia dane skumulowane na temat efektów ubocznych terapii obserwowanych w ww. badaniach.

**Tabela 25. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa stosowania INF w WZJG na podstawie badań ACT 1, ACT 2, fazy przedłużonej badania ACT 2 oraz badania RESULTS-UC, do 54 tygodnia – dane skumulowane (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)**

	PLC n=244	INF 5 mg/kg n=242	INF10 mg/kg n=242	INF 5 mg/kg i 10 mg/kg N = 484
<b>Badania kliniczne ACT 1 i ACT 2 oraz faza przedłużona badania ACT 2, do 54 tygodnia</b>				
Średnia trwania leczenia, tygodnie	23	33	33	33
Średnia trwania <i>follow-up</i> , tygodnie	32	41	41	41
AE, n (%)	196 (80)	208 (86)	209 (86)	417 (86)
SAE, n (%)	57 (23)	43 (18)	46 (19)	89 (18)
AE prowadzące do przerwania podawania leku, n (%)	23 (9)	14 (6)	20 (8)	34 (7)
Ostre reakcje na infuzje (jakiegokolwiek AE obserwowane do 2 godzin od rozpoczęcia infuzji), n (%)*	23 (9,4)	26 (10,7)	29 (12)	55 (11,4)
Możliwe odłożone w czasie reakcje nadwrażliwości, n (%)	2 (1)	2 (1)	1 (0,4)	3 (0,6)
AE u >10% pacjentów z jakiegokolwiek grupy, n (%)				
Pogorszenie WZJG	61 (25)	36 (15)	41 (17)	77 (16)
Ból brzucha <sup>a</sup>	31 (13)	22 (9)	36 (15)	58 (12)
Nudności	23 (9)	21 (9)	32 (13)	53 (11)
Infekcje górnych dróg oddechowych	43 (18)	39 (16)	48 (20)	87 (18)
Zapalenie gardła	16 (7)	23 (10)	27 (11)	50 (10)
Zapalenie zatok	12 (5)	20 (8)	25 (10)	45 (9)
Ból <sup>b</sup>	30 (12)	25 (10)	29 (12)	54 (11)
Wysypka*	19 (7,8)	16 (6,6)	12 (5)	28 (5,8)
Zmęczenie	19 (8)	21 (9)	29 (12)	50 (10)
Ból stawowy	26 (11)	40 (17)	32 (13)	72 (15)
Gorączka	22 (9)	27 (11)	23 (10)	50 (10)
Ból głowy	45 (18)	44 (18)	46 (19)	90 (19)
Anemia	25 (10)	11 (5)	14 (6)	25 (5)
Infekcje, n (%)	80 (33)	94 (39)	100 (41)	194 (40)

	PLC n=244	INF 5 mg/kg n=242	INF10 mg/kg n=242	INF 5 mg/kg i 10 mg/kg N = 484
Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego, n (%)*	40 (16,4)	57 (23,5)	60 (24,8)	117 (24,2)
Ciężkie infekcje, n (%)	6 (2)	7 (3)	12 (5)	19 (4)
Infekcje bakteryjne	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie płuc	0 (0)	2 (1)	3 (1)	5 (1)
Gruźlica	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Wrzody	2 (1)	0 (0)	3 (1)	3 (0,6)
Zapalenie gardła	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Zapalenie żołądka i jelit	0 (0)	2 (1)	1 (0,4)	3 (0,6)
Ból ucha	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)
Gorączka	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Zapalenie pochwy	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Zapalenie okrężnicy	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Infekcje	1 (0,4)	0 (0)	2 (1)	2 (0,4)
Zapalenie trzustki	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)
Zapalenie osierdzia	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Zapalenie opłucnej	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Zapalenie zatok	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AE szczególnego zainteresowania, n (%)				
Zapalenie grzybicze skóry	8 (3)	2 (0,8)	4 (2)	6 (1)
Zapalenie płuc	0 (0)	4 (2)	6 (3)	10 (2)
Półpasiec <sup>c</sup>	1 (0,4)	2 (0,8)	0 (0)	2 (0,4)
Opryszczka <sup>d</sup>	1 (0,4)	3 (1)	2 (0,8)	5 (1)
Przeciwciała				
Przeciwciała przeciwwądrowe, n (%) <sup>e</sup>	7/195 (4)	30/212 (14)	28/202 (14)	58/414 (14)
Przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, n (%) <sup>f</sup>	0/197 (0)	23/214 (11)	18/208 (9)	41/422 (10)
Przeciwciała przeciw INF w trakcie trwania badania, n (%)	—	22/208 (11)	14/204 (7)	36/412 (9)
Zaburzenia autoimmunologiczne				
Zespół toczeniopodobny	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)
Nowotwory złośliwe				
Gruzołakorak prostaty	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)
Gruzołakorak odbytnicy	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)
Rak podstawnokomórkowy skóry	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Dysplazja jelita grubego	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)
Zdarzenia neurologiczne				
Zapalenie nerwu wzrokowego	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (0,4)
Wielogniskowa neuropatia ruchowa	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)
Zgony	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Badanie obserwacyjne RESULTS-UC do 54 tygodnia</b>				
Pacjenci z długim okresem obserwacji, n	117	—	—	167
Nowotwór złośliwy				
Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0)	—	—	1 (0,6) w grupie 5 mg/kg
Dysplazja jelita grubego	1 (0,4)	—	—	1 (0,6) w grupie 5 mg/kg
Ciężkie infekcje	4 (3)	—	—	1 (0,6)
Infekcje	1 (0,9)	—	—	1 (0,6)
Wrzody	1 (0,9)	—	—	0 (0)
Sepsa	1 (0,9)	—	—	0 (0)
Zapalenie trzustki	0 (0)	—	—	0 (0)
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0 (0)	—	—	0 (0)



	PLC n=244	INF 5 mg/kg n=242	INF10 mg/kg n=242	INF 5 mg/kg i 10 mg/kg N = 484
Zapalenie płuc	1 (0,9)	—	—	0 (0)
Zaburzenia autoimmunologiczne				
Reumatoidalne zapalenie stawów	1 (0,9)	—	—	0 (0)
Zespół Sjorgena	0 (0)	—	—	1 (0,6)
Zespół toczeniopodobny	0 (0)	—	—	1 (0,6)
Neuropatia	0 (0)	—	—	0 (0)
Zgony	0 (0)	—	—	0 (0)

a – określenie dla zdarzeń obejmujących skurcze brzucha, bóle brzucha, dyskomfort w brzuchu, ból w nadbrzuszu, bolesne gazy; b – określenie dla zdarzeń obejmujących ból obu stron kolan i bioder, ból prawego kolana oraz bóle mięśniowo-szkieletowe; c – określenie dla zdarzeń obejmujących ospę wietrzną i półpaśca; d – określenie dla zdarzeń obejmujących półpaśca lub infekcję opryszczki oraz opryszczkę lewej nogi; e – mianownik stanowią pacjenci z negatywnymi wynikami na wejściu do badania; f – próbki pozytywne na obecność przeciwciał przeciwjądrowych oceniane były pod kątem obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA. \* - na podstawie danych z badań ACT 1 i ACT 2 (publikacja Rutgeerts 2005)

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u większości pacjentów, przy czym w grupach PLC takich osób było o kilka procent mniej niż w grupach INF. Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem obserwowane były u ok. 23% pacjentów z grup PLC i u niecałych 20% pacjentów z grup INF i większość z nich związana była z układem pokarmowym. (Sandborn 2009, Rutgeerts 2005)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku występowały u podobnego odsetka pacjentów w poszczególnych grupach – od minimalnie 6% w grupach INF 5 mg/kg do maksymalnie 9% w grupach PLC. Podobnie, ostre reakcje na infuzje, czyli jakiegokolwiek zdarzenia obserwowane do 2 godzin od rozpoczęcia infuzji, obserwowane były u zbliżonej liczby osób w poszczególnych grupach – od minimalnie ok. 9% w grupach PLC do maksymalnie 12% w grupach INF 10 mg/kg. Możliwe odłożone w czasie reakcje nadwrażliwości występowały incydentalnie i również u zbliżonego odsetka osób w grupach PLC i INF.

Wśród zdarzeń występujących u więcej niż 10% pacjentów stwierdzano m.in. zaburzenia w obrębie układu pokarmowego, infekcje/zapalenia dróg oddechowych oraz ból (w obrębie brzucha, kości, mięśni, stawów i głowy). Te i inne zdarzenia z ww. kategorii występowały u podobnego odsetka pacjentów – różnice między grupami PLC a INF nie przekraczały 6 punktów procentowych. Wyjątek stanowiło zdarzenie określone ogólnie jako pogorszenie WZJG – obserwowane było częściej w grupach PLC niż INF i różnica w odsetku pacjentów w tym zakresie między wspomnianymi grupami wynosiła ok. 10 punktów procentowych. Jakkolwiek, zdarzenie to można rozpatrywać bardziej w kategoriach skuteczności niż bezpieczeństwa.

Ze względu na mechanizm działania infliksymabu, jego stosowanie związane jest z ryzykiem rozwoju infekcji, zaburzeń autoimmunologicznych oraz nowotworów, w tym złośliwych. W ww. badaniach infekcje ogółem stwierdzono u 33% pacjentów z grup PLC i u ok. 40% z grup INF, a leczenie przeciwbakteryjne zastosowano u ok. 16% pacjentów z grup PLC i ok. 24% pacjentów z grup INF. Ciężkie infekcje występowały u pojedynczych pacjentów, jakkolwiek zazwyczaj u tych stosujących INF. Gruźlica, której przypadki w czasie stosowania infliksymabu są szczególnie obserwowane, wystąpiła u jednego pacjenta z grup INF 10 mg/kg.

W ocenianych badaniach szczególnie monitorowane były dodatkowo wszystkie przypadki m.in. zapalenia płuc, zapaleń grzybiczych skóry, półpaśca oraz opryszczki. Wśród nich zapalenie płuc było zdarzeniem najbardziej różnicującym – w grupach PLC nie zostało zdiagnozowane u żadnego z pacjentów, natomiast w grupach INF zaobserwowano je u 10 osób (4 z grup INF 5 mg/kg i 6 z grup INF 10 mg/kg), a u 5 z nich zostało określone jako ciężkie zdarzenie niepożądane (2 z grup INF 5 mg/kg i 3 z grup INF 10 mg/kg). (Rutgeerts 2005)

Przeciwciała przeciwjądrowe stwierdzono u 4% pacjentów w grupach PLC i u 14% pacjentów w grupach INF ( $p < 0,001$ ), z czego przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA nie były wykrywane u pacjentów z grup PLC, natomiast w grupach INF miało je ok. 10% pacjentów ( $p < 0,001$ ). Przeciwciała przeciw infliksymabowi stwierdzono u ok. 10% pacjentów stosujących ten lek. (Sandborn 2009) Żaden z tych pacjentów nie doświadczył ciężkiej reakcji na infuzję ani reakcji anafilaktycznej. Jeden z pacjentów stosujących dawkę 5 mg/kg z pozytywnym testem na obecność przeciwciał przeciw infliksymabowi miał ciężką odłożoną w czasie reakcję nadwrażliwości. Jeden pacjent stosujący INF w dawce 5 mg/kg rozwinął zespół toczeniopodobny. (Rutgeerts 2005)

Stwierdzono 4 przypadki nowotworów złośliwych: 2 u pacjentów z grup INF 5 mg/kg (gruczolakorak prostaty u pacjenta z 2-letnią historią podwyższonego poziomu PSA i gruczolakorak odbytnicy) i 1 u pacjenta z grup 10 mg/kg (rak podstawnokomórkowy skóry) oraz 1 u pacjenta z grup PLC (rak podstawnokomórkowy skóry). Zaobserwowano też 1 przypadek dysplazji jelita grubego – u pacjenta z grup INF 5 mg/kg. (Rutgeerts 2005, Sandborn 2009)

Stwierdzono trzy zdarzenia neurologiczne, wszystkie u pacjentów stosujących INF – 2 pacjentów z grupy otrzymującej dawkę 5 mg/kg rozwinęło zapalenie nerwu wzrokowego, w tym jeden po zakończeniu badania, a 1 pacjent z grupy otrzymującej 10 mg/kg miał wieloogniskową neuropatię ruchową, również po zakończeniu badania. (Rutgeerts 2005)

W czasie trwania ww. badań nie obserwowano zgonów. (Rutgeerts 2005)

W odniesieniu do zmiany profilu bezpieczeństwa terapii w miarę wydłużenia czasu stosowania INF zauważyć należy, że w ramach 54-tygodniowego badania ACT 1, w którym planowano podanie 8 dawek leku, w porównaniu do 30-tygodniowego badania ACT 2, w którym planowano podanie 5 dawek leku, obserwowano zazwyczaj kilkuprocentowy wzrost odsetka osób doświadczających poszczególnych zdarzeń niepożądanych zarówno w grupach PLC, jak i INF. Takie zdarzenia, jak: pogorszenie WZJG, mdłości, wysypka, zdarzenia prowadzące do przerwania podawania leku, ciężkie zdarzenia niepożądane, infekcje, infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego oraz ciężkie infekcje w poszczególnych grupach badania ACT 1 w porównaniu do badania ACT 2 obserwowane były nawet u większej liczby pacjentów (tj. różnica w odsetku osób ich doświadczających między ww. badaniami przekraczała zazwyczaj 10 punktów procentowych na niekorzyść dłuższego badania ACT 1).

#### Badanie obserwacyjne RESULTS-UC

Do 54 tygodnia trwania badania efekty uboczne terapii obserwowane były rzadko. Jeden z pacjentów stosujących w ramach wcześniejszych badań klinicznych INF rozwinął nowotwór złośliwy – raka płaskonabłonkowego skóry, przy czym nowe zmiany złośliwe u pacjentów z grup PLC nie były stwierdzane. U kolejnych 2 pacjentów – jednego z grup INF i jednego z grup PLC – stwierdzono dysplazję jelita grubego. Ponadto, nowe ciężkie infekcje rozpoznano u 1 pacjenta z grup INF bez sprecyzowania, o jaką infekcję chodziło, oraz u 4 osób z grup PLC i były to: również ogólnie określona infekcja, wrzody, sepsa i zapalenie płuc. Nowe zaburzenia na tle autoimmunologicznym rozwinęły się u 2 pacjentów stosujących INF (zespół toczeniopodobny oraz zespół Sjorgena) oraz u 1 pacjenta stosującego PLC (reumatoidalne zapalenie stawów). Nie obserwowano nowych neuropatii.

Do 54 tygodnia trwania badania RESULTS-UC nie obserwowano zgonów. Po 54 tygodniu zmarło 6 pacjentów: 4 z grup INF (histoplazmozowe zapalenie płuc z ostrą niewydolnością oddechową 4 tygodnie po ostatniej infuzji, zapalenie mózgu w wyniku zakażenia listerią 3 lata po ostatniej infuzji, rak prostaty 3,5 roku po ostatniej infuzji i przyczyny naturalne 10 miesięcy po ostatniej infuzji) i 2 z grup PLC (samobójstwo oraz choroba naczyniowo-mózgowa). (Sandborn 2009, Rutgeerts 2005)

Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), badanie RESULTS-UC, do którego mogli przystąpić pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku w ramach badań ACT 1, ACT 2 oraz pacjenci z badania Hyams 2012 przeprowadzonego na populacji pediatrycznej (pacjenci w wieku 6–17 lat, wyniki badania zostały omówione w AWA nr AOTMiT-OT-4351-47/2015). Badanie to zostało zakończone w listopadzie 2015 roku po ok. 5 latach trwania. Jakkolwiek, wyniki z niego pochodzące nie są jeszcze dostępne. (RESULTS-UC)

Zauważyć należy, że wyniki długookresowych obserwacji pod kątem bezpieczeństwa stosowania infliksymabu, są szczególnie istotne. Wynika to m.in. z niewystarczającej liczby osób włączanych do badań klinicznych nad nim prowadzonych oraz ze zbyt krótkiego czasu ich trwania, aby możliwe było dokonanie pełnej oceny ryzyka rozwoju jego rzadkich, ale potencjalnie ciężkich efektów ubocznych, takich jak ciężkie infekcje, choroby na tle autoimmunologicznym i nowotwory złośliwe. W odniesieniu do tych ostatnich, stosowanie inhibitora TNFalfa, jakim jest infliksymab, czyli substancji obciążonej ryzykiem promocji nowotworowej, w leczeniu WZJG, czyli choroby o możliwym charakterze dysplastycznym, może być potencjalnie problematyczne i wymaga szczególnego monitorowania. Brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z WZJG stosujących produkt Remsima jest wymieniany wśród istotnych kwestii bezpieczeństwa w dokumencie Assessment Report dla produktu Remsima (EMA/CHMP/589317/2013).

## **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Analitycy Agencji w ramach własnych wyszukiwań w bazach informacji medycznej nie odnaleźli publikacji pochodzących z czasopism naukowych na temat badań nad INF w leczeniu WZJG niż te wyszukane przez wnioskodawcę. Do analizy bezpieczeństwa zaprezentowanej powyżej dodatkowo włączyli dane pochodzące

z dokumentacji rejestracyjnej dla leku Remicade (lek oryginalny dla Remsima) przedstawiające wyniki badań ACT 1 oraz ACT 2.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima opisującego doświadczenia w stosowaniu infliksymabu we wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazaniach, w jego badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja wirusa HBV, zastoinowa niewydolność serca, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/ reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Tabela poniżej przedstawia bardzo częste (występujące u  $\geq 1/10$  pacjentów) oraz częste (występujące u  $\geq 1/100$  do  $< 1/1\ 000$  pacjentów) działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych nad INF.

**Tabela 26. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych nad INF (ChPL Remsima)**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/1\ 000$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)	zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	–	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
Zaburzenia układu immunologicznego	–	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego
Zaburzenia psychiczne	–	depresja, bezsenność.
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
Zaburzenia oka	–	zapalenie spojówek.
Zaburzenia serca	–	tachykardia, kołatania serca.
Zaburzenia naczyniowe	–	niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, nudności	krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	–	bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	–	zakażenie układu moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje związane z infuzją, ból.	ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.

#### Komunikaty FDA, URPL, EMA,

##### Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

FDA informuje o przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. *Hepatosplenic T-Cell Lymphoma*, HSTCL) u nastoletnich lub młodych chorych leczonych w przebiegu choroby Crohna lub WZJG inhibitorami TNF, azatiopryną i/lub merkaptopuryną (przed wszystkim w przypadku skojarzenia tych preparatów, ale raportowano również przypadki HSTCL u chorych leczonych azatiopryną lub merkaptopuryną w monoterapii). FDA zwraca uwagę na uświadamianie chorym, że wymienione leki mogą zwiększać ryzyko rozwoju HSTCL. Od wprowadzenia inhibitorów TNF (13 sierpnia 1999 r.) na rynek do 31 grudnia 2010 r., na podstawie bazy the *Adverse Event Reporting System database*, literatury oraz the *HSTCL Cancer Survivors' Network* zidentyfikowano następujące przypadki HSTCL: dla infliksymabu – 20, dla etanerceptu – 1, dla adalimumabu – 2, dla infliksymabu/adalimumabu – 5, dla certolizumabu – 0, dla golimumabu – 0, dla azatiopryny – 12, a dla merkaptopuryny – 3. Z 20 przypadków

odnotowanych dla infliksymabu, 18 chorych przyjmowało inne leki w skojarzeniu z infliksymabem – merkaptopurynę lub azatioprynę (dla pozostałych dwóch chorych nie odnotowano stosowania leczenia skojarzonego). Z 5 przypadków zidentyfikowanych dla infliksymabu/adalimumabu, 4 chorych stosowało w skojarzeniu merkaptopurynę lub azatioprynę (dla jednego chorego nie stwierdzono leczenia skojarzonego). Ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka nowotworów, w tym HSTLC, przy stosowaniu inhibitorów TNF, azatiopryny i/lub merkaptopuryny, należy rozważyć korzyści i ryzyko przy zapisywaniu tych leków, szczególnie u nastolatków lub młodych dorosłych. Zalecany jest wzmocniony nadzór bezpieczeństwa dotyczący występowania nowotworów u nastoletnich lub młodych chorych leczonych infliksymabem.

FDA zidentyfikowało 15 przypadków pneumocystozy (ang. *pneumocystis pneumonia*, PCP), leczonych antagonistami TNF- $\alpha$  na świecie, w tym 10 dla infliksymabu i 5 dla etanerceptu. Chorzy leczeni IFN byli w wieku od 15 do 69 lat (mediana 57 lat), 6 z nich było hospitalizowanych, a 2 zmarło. WZJG było wskazaniem dla IFN tylko u jednego chorego. Czas od rozpoczęcia leczenia IFN do diagnozy PCP wyniósł średnio 1 miesiąc (5 dni – 2,2 miesiąca), a średnia liczba dawek IFN – 2 (zakres: 1–3). Inne leki mogące być przyczyną PCP podawane z IFN to: metotreksat (4 chorych), 6-merkaptopuryna (1 chory), prednizolon (1 chory). Do innych stosowanych w skojarzeniu leków immunosupresyjnych należały: metotreksat (1 chory), kortykosteroidy (4 chorych), cyklosporyna (1 chory), 6-merkaptopuryna (2 chorych), leflunomid (1 chory), azatiopryna (1 chory) i mesalazyna (1 chory).

Serwis FDA informuje także o ciężkich reakcjach skórnych u chorych leczonych IFN. Od daty wprowadzenia IFN (sierpień 1998 r.) do września 2006 r., do FDA wpłynęło 21 zgłoszeń u dorosłych chorych przypadków ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych, w tym u 3 chorych z WZJG (15 przypadków rumienia wielopostaciowego, 5 przypadków zespołu Stevensa-Johnsona i 1 przypadek toksycznej nekrolizy naskórka). Kobiety stanowiły 76% z tych chorych, a większość przypadków nastąpiła u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Leczenie skojarzone (sulfasalazyna, merkaptopuryna, leflunomid) uznano za możliwą przyczynę zdarzeń jedynie u 5 chorych. 12 chorych wymagało hospitalizacji z powodu reakcji skórnych, a 1 chory z toksyczną nekrolizą naskórka zmarł.

FDA informuje również o ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych IFN.

#### **Informacje ze strony EMA (Europejska Agencja Leków)**

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) odnaleziono informacje dotyczące 28 przypadków gruźlicy po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu (komunikat z dnia 20.12.2000 r.) oraz wstępnych wyników badań dotyczących zastoinowej niewydolności serca, które wykazały zwiększoną częstość występowania zgonów i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych leczonych infliksymabem (komunikat z dnia 24.10.2001 r.). Z powodu wyżej wymienionych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowano ograniczenie wskazania dla infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (komunikat z dnia 01.02.2002 r.). Zgodnie z opinią EMA opublikowaną dnia 01.02.2012 r. dotyczącą aktualizacji danych na temat bezpieczeństwa infliksymabu lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Ponadto pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem infekcji (w tym gruźlicy) przed, w trakcie i po leczeniu infliksymabem. Leczenie infliksymabem nie może być kontynuowane, jeśli u pacjenta wystąpią poważne infekcje lub posocznica. Dodatkowo infliksymab jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

#### **Informacje ze strony URPL**

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego infliksymab.

### **4.3. Komentarz Agencji**

Włączone przeglądy systematyczne opisywały zarówno publikacje oceniające efektywność kliniczną leków biologicznych (w tym infliksymabu) oraz klasycznych terapii u chorych z WZJG i innymi chorobami zapalnymi jelit: Zhou 2015, Pariente 2014, Hundesman. 2013, Ali 2012, Filippi 2011, Turner 2011, Panaccione 2008, Wilhelm 2008, Juillerta 2007, Abera 2006, Thukral 2006, Naija 2011, Lichtenstein 2006, Talley 2011, Cohen 2014, Gordon 2015, Oussalah 2010, Neurath 2012, Ng 2008, Peyrin-Biroulet 2011, Danese 2014, Stidham 2014, Thorlund 2014, Williams 2014, Costa 2013, Nanda 2013, Jin 2011, Gisbert 2007, Nikfar 2011, Thorlund 2014, Singh 2014, Song 2015, Lopez 2015, Mei 2015, Costa 2012, Vickers 2015, Gisbert 2015, Rizzo 2014.

Opisane w AKL przeglądy miały w większości znacznie szersze kryteria włączenia niż przegląd systematyczny przeprowadzony przez autorów AKL – przeglądy dotyczyły, poza WZJG, populacji pacjentów z innymi

chorobami zapalnymi jelit, część z nich dotyczyła także populacji pediatrycznej. Poza leczeniem biologicznym w niektórych przeglądach oceniano dodatkowo m.in. cyklosporynę, metotreksat czy kortykosteroidy.

W opisanych w AKL przeglądach systematycznych, w których porównywano infliksymab z placebo, infliksymab charakteryzował się większą skutecznością kliniczną. Jest to zgodne z wynikiem uzyskanym w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

**W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, na podstawie których można wnioskować o skuteczności INF w porównaniu do terapii standardowej (którą uznano za najlepszy komparator w tym wskazaniu) we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. dorosłych pacjentów z WZJG, którzy spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego i którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukujące INF.**

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*, wiarygodność wyników otrzymanych w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę, w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Remsima, jest ograniczona.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

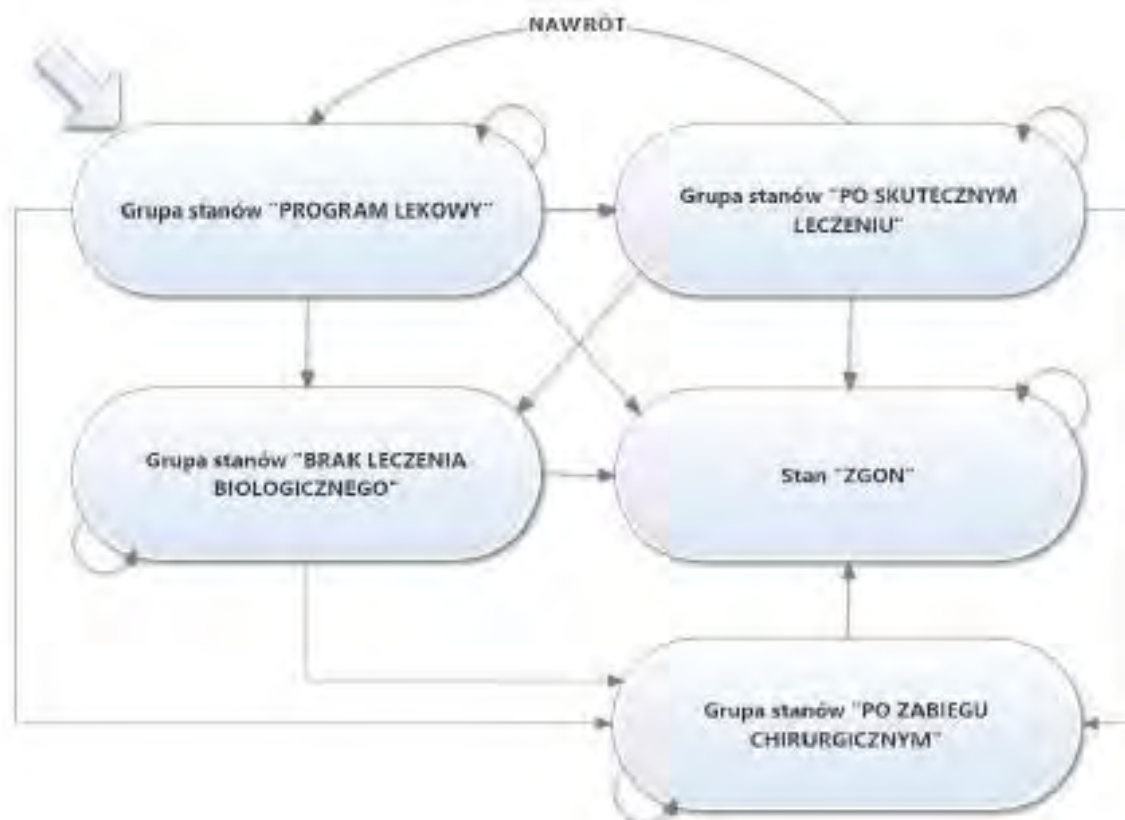
„Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima (infliksymbab) w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego (infliksymbab w indukcji i leczeniu podtrzymującym przeprowadzonym do 12 miesięcy od pierwszej dawki leku w indukcji). Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymbabu do roku w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w miejsce istniejącego programu lekowego "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)".”

W AE wnioskodawcy przeprowadzono analizy metodami kosztów-użyteczności oraz minimalizacji kosztów. W uzupełnieniach do analiz wnioskodawca wskazał, że: „w opinii autorów analizy wyniki obu technik powinny być brane pod uwagę, jednak w przypadku konieczności wyboru jednej z nich, analiza kosztów-efektywności z latami życia skorygowanymi o jakość, może być bardziej odpowiednia”. Z tego względu w niniejszej AWA za analizę podstawową została uznana analiza kosztów-użyteczności.

W analizie kosztów-użyteczności zastosowano model Markowa stworzony w programie MS Excel 2013. Analiza została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym, z maksymalnym wiekiem pacjentów na poziomie 100 lat. Autorzy AE wnioskodawcy zwrócili szczególną uwagę na fakt, „że model zakłada zależne od wieku prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu, co wiąże się z odrzuceniem po każdym cyklu pacjentów umierających – przyjęty horyzont czasowy nie zakłada obserwacji całej kohorty włączanej do modelu od punktu początkowego analizy do końca prawie 59-letniego okresu obserwacji”. Cykl w modelu Markowa został ustalony na 4 tygodnie.

Wnioskowaną technologię porównano ze: stosowaniem infliksymbabu w indukcji oraz standardowego leczenia podtrzymującego nieuwzględniającego podawania leków biologicznych.

Na poniższym schemacie zaprezentowano ogólną strukturę modelu decyzyjnego. Uwzględniono w niej cztery główne grupy stanów („Program lekowy”, „Po skutecznym leczeniu”, „Brak leczenia biologicznego”, „Po zabiegu chirurgicznym”) oraz stan absorpcyjny „Zgon”. Przerzywanymi strzałkami zostało oznaczone przejście nie uwzględnione w opracowaniu, ale które było możliwe do zaimplementowania w modelu.

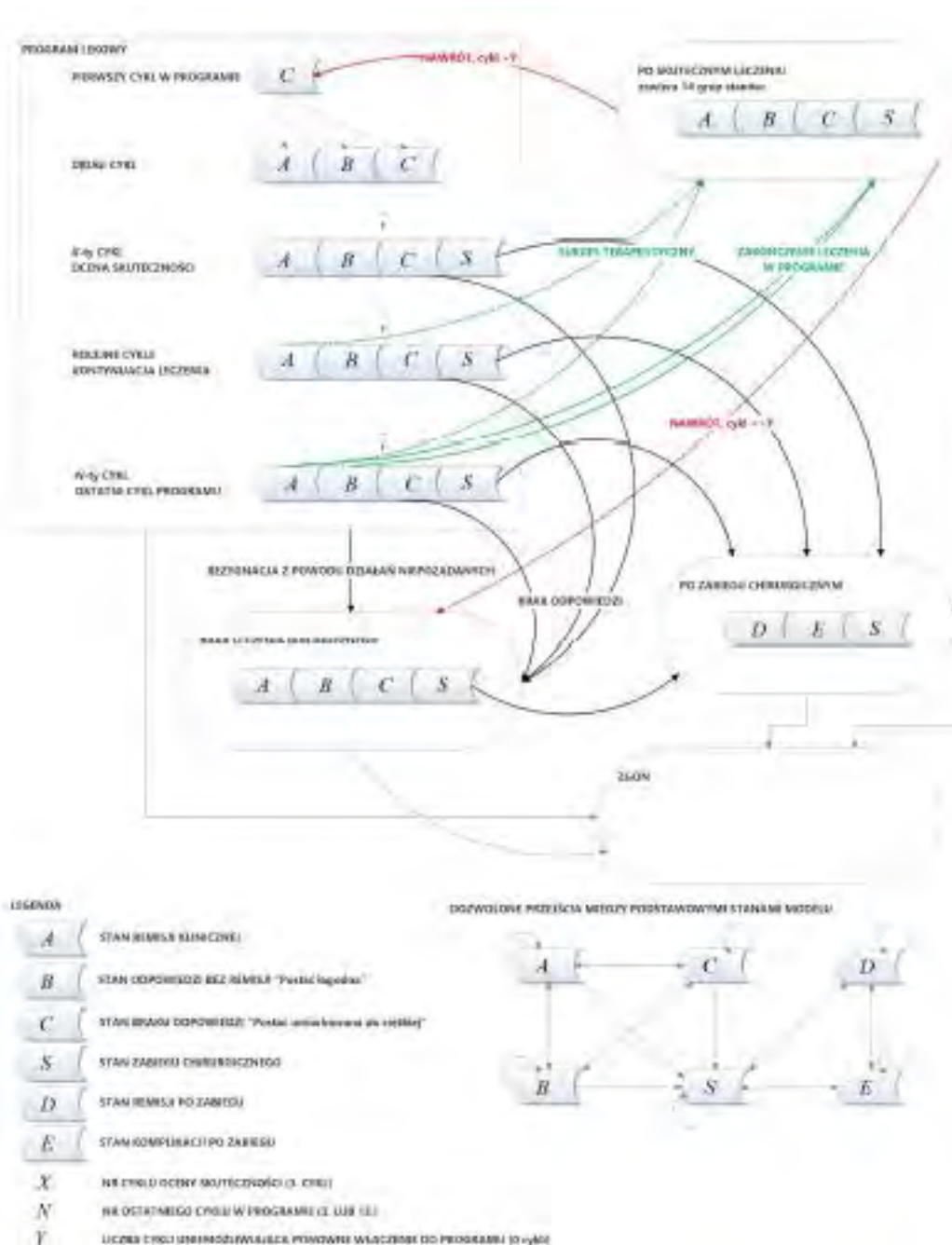
**Schemat 1. Schemat grup stanów w modelu**

Większość z grup stanów modelu („Program lekowy”, „Po skutecznym leczeniu”, „Brak leczenia biologicznego”) zostało podzielonych na cztery stany: „Remisja” (pacjenci z remisją kliniczną, tj. 0-2 pkt w skali Mayo), „Postać łagodna” (pacjenci z odpowiedzią na leczenie, w stanie łagodnym choroby, ale nieosiągający remisji klinicznej, tj. 3-5 pkt w skali Mayo), „Postać umiarkowana do ciężkiej” (pacjenci nieodpowiadający na leczenie, w stanie umiarkowanym do ciężkiego, tj. 6-12 pkt w skali Mayo) i „Zabieg chirurgiczny” (pacjenci w trakcie zabiegu chirurgicznego i po zabiegu w okresie do 28 dni). Tylko grupy stanów w trakcie 3 pierwszych cykli leczenia w programie lekowym zawierały mniej stanów klinicznych niż wymieniono powyżej – pierwszy cykl uwzględniał tylko stan „Postać umiarkowana do ciężkiej” (założono brak efektów leczenia biologicznego przez pierwsze 4 tygodnie w programie); grupy stanów dotyczących leczenia biologicznego w programie w okresie indukcji (cykl 2. i 3. w programie) nie uwzględniały możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego zgodnie z założeniem innego modelu dotyczącego oceny leczenia biologicznego nieswoistych chorób zapalnych jelit, uwzględniającego ograniczenia czasowe tej terapii. Zgodnie z informacją autorów AE wnioskodawcy: „W praktyce wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że lekarz prowadzący terapię analizowanych pacjentów, przed oceną możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, poczeka na wyniki etapu indukcji remisji/odpowiedzi z wykorzystaniem leków biologicznych”.

Dodatkowo grupę stanów „Program lekowy” podzielono na 13 grup stanów pozwalających nadzorować czas jaki upłynął od inicjalizacji leczenia w programie. Grupę stanów „Po skutecznym leczeniu” podzielono także na 14 grup stanów umożliwiających nadzorowanie czasu jaki upłynął od zakończenia skutecznego leczenia w programie lekowym. Grupę stanów „Po zabiegu chirurgicznym” podzielono na 3 stany: „Remisja po zabiegu chirurgicznym”, „Komplikacje po zabiegu” oraz „Ponowny zabieg chirurgiczny”.

Dokładny schemat modelu Markowa wykorzystanego w AE wnioskodawcy został zaprezentowany na schemacie poniżej.

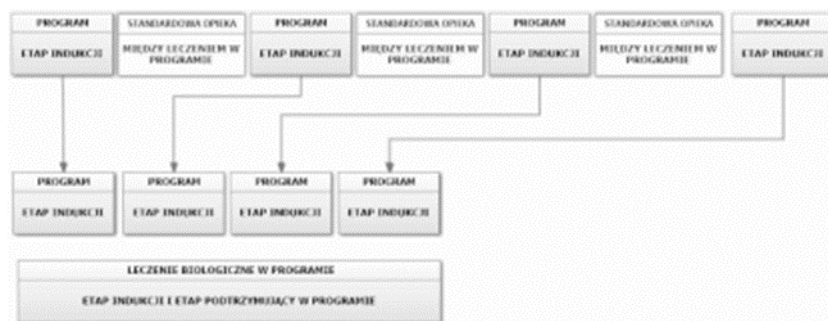
**Schemat 2. Schemat stanów w modelu**



Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili dodatkowo analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z informacją z AE wnioskodawcy: „W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny liczby podań danego leku w badanym horyzoncie czasowym, dopasowania kosztów jednostkowych leku i oceny sumarycznych kosztów całkowitych leków biologicznych. W analizie założono ciągle, nieprzerwane podawanie infliksymabu do 12 miesięcy leczenia w grupie badanej. W przypadku komparatora, stosowanego w 12-tygodniowych kursach (3 dawki z oceną skuteczności w 12. tygodniu) założono, że w trakcie 12 miesięcy aktywnego leczenia, koszt infliksymabu obejmował będzie ok. cztery 12-tygodniowe kursy terapii w programie  $((365,25/7)/12=4,3482)$ . Przyjęto założenie o rocznym okresie pomiędzy poszczególnymi cyklami indukcji oraz założenie o 100% wykorzystaniu leków (odpowiedź i kontynuacja leczenia infliksymabem i/lub ponowne włączenie do programu u wszystkich pacjentów).” Schemat postępowania w analizie minimalizacji kosztów został przedstawiony na schemacie poniżej:

**Schemat 3. Schemat modelu w analizie minimalizacji kosztów**





Model analizy minimalizacji kosztów przedstawiony przez wnioskodawcę przez różny horyzont czasowy zakłada nawrót choroby u wszystkich pacjentów leczonych jedynie indukcją po roku i brak nawrotu u wszystkich pacjentów leczonych leczeniem podtrzymującym przez 3 lata po zakończeniu udziału w programie. Dane NFZ nie wskazują na tak częste przypadki reindukcji. Autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili również danych na potwierdzenie takich założeń. **Z tego względu analizę tę uznano za niewiarygodną i odstąpiono od przedstawienia jej wyników w niniejszej AWA.**

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Strukturę odpowiedzi na leczenie biologiczne ustalono na podstawie meta-analizy 3 randomizowanych badań klinicznych dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. (ACT-1, ACT-2, Jiang 2015). Ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu leczenia w programie zostało określone na podstawie przeglądu systematycznego Gisbert 2015. Na podstawie meta-analizy 3 badań, które obejmowały łącznie 94 pacjentów, stwierdzono, że skumulowane ryzyko nawrotu w pierwszych 12 miesiącach od zakończenia leczenia wynosi 33 % i jest wyższe od tego ryzyka obliczonego dla naturalnego przebiegu choroby. Z tego względu w modelu założono podwyższone ryzyko nawrotu w trakcie 12 miesięcy od zakończenia leczenia w programie lekowym, a po tym czasie ryzyko nawrotu zgodne z obliczeniami przeprowadzonymi na podstawie naturalnego przebiegu choroby. Skuteczność kolejnych kursów leczenia biologicznego w programie ze względu na brak danych została założona na tym samym poziomie, co w przypadku pierwszego kursu leczenia indukcyjnego.

#### Uwzględnione koszty

Autorzy AE wnioskodawcy zidentyfikowali następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków,
- koszt podania pacjentowi leku w ramach programu lekowego,
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego,
- koszt opieki wspomagającej/dodatkowej wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Dane dotyczące kosztów zostały oparte o opinie dwóch ekspertów, informatora o umowach zawartych przez oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku, informacji dotyczących sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-maj 2015 roku.

#### Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przyjęli wagi użyteczności odpowiednich stanów zdrowia zaproponowane przez NICE (Essat 2014) dotyczące dorosłych pacjentów z WZJG. Użyteczności stanów zdrowia były również ważone w zależności od wieku pacjentów.

#### Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-efektywności uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,

- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów

Tabela 27. Dane wejściowe do modelu

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Populacja</b>		
Średnia masa ciała pacjenta, w kg	79,2	ACT-1, ACT-2
Wejściowy wiek pacjenta	41,45	
Odsetek kobiet	0,363636364	
<b>Skuteczność</b>		
Odsetek odpowiedzi na leczenie - infl ksymb w indukcji	0,684519547	ACT-1, ACT-2, Jiang 2015
Utrzymanie remisji - OR, Infl ksymb vs. placebo	2,684810127	ACT-1
Względny hazard (HR) wystąpienia zabiegu chirurgicznego	0,52	ACT-1, ACT-2
OR ryzyka nawrotu choroby po zakończeniu leczenia podtrzymującego w miejsce samej indukcji	1	Założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji w cyklu 4-tyg.	0,006610268	ACT-1, ACT-2, Jiang 2015
Odsetek remisji wśród pacjentów odpowiadających	0,566589225	ACT-1, ACT-2, Jiang 2015
Prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego <sup>5</sup> u osób z remisją kliniczną, w cyklu	0,028358342	Opinie ekspertów
Prawdopodobieństwo nawrotu w cyklu 8.-tyg. od zakończenia leczenia biologicznego	0,059554028	Gisbert 2015, Woehl 2008
OR wystąpienia odpowiedzi przy kolejnym włączeniu do programu w odniesieniu do 1. leczenia w programie	1	Założenie wnioskodawcy
<b>Użyteczności</b>		
Remisja	0,87	Essat 2014
Postać łagodna	0,76	
Postać umiarkowana do ciężkiej	0,41	
Zabieg chirurgiczny	0,41	
Remisja po zabiegu	0,72	
Komplikacje po zabiegu	0,55	
<b>Koszty</b>		
CZN Remsima		Dane wnioskodawcy
Koszt 1 mg infliksymabu w indukcji	15,0822 zł	Obwieszczenie MZ – 28.10.2015 r.
Koszt 1 porady związanej z realizacją programu lekowego	104,00 zł	48/2015/DGL
osobodzień hospitalizacji	468,00 zł	
Ryczałt za diagnostykę w analizowanym programie lekowym (etap indukcji)	832,00 zł	
Ryczałt za diagnostykę w nowym programie	3 605,33 zł	Założenie wnioskodawcy (na podstawie obowiązującego programu lekowego obejmującego indukcję)
W trakcie stosowania leków biologicznych w programie (NFZ)	181,50 zł	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów
W trakcie stosowania leków biologicznych w programie (pacjent)	28,10 zł	
Po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego (NFZ)	225,61 zł	
Po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego (pacjent)	16,27 zł	
Przy braku stosowania leków biologicznych <sup>6</sup> (NFZ)	461,36 zł	
Przy braku stosowania leków biologicznych (pacjent)	13,31 zł	
Po zabiegu chirurgicznym (NFZ)	94,86 zł	
Po zabiegu chirurgicznym (pacjent)	1,72 zł	
Koszt zabiegu chirurgicznego i opieki po zabiegu (NFZ)	12 151,95 zł	

<sup>5</sup> „głęboka” remisja i na tej podstawie wykluczenie z dalszego leczenia podtrzymującego w programie

<sup>6</sup> np. pacjent wykluczony z programu ze względu na brak odpowiedzi, nietolerancję leków biologicznych

Koszt zabiegu chirurgicznego i opieki po zabiegu (pacjent)	0,84 zł	
Koszt komplikacji po zabiegu (NFZ)	1 870,02 zł	
Koszt komplikacji po zabiegu (pacjent)	73,01 zł	

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Parametry testowane w DSA zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości**

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów, odpowiednio:	0% i 0%
	5% i 5%
	5% i 0%
Horyzont czasowy analizy ekonomicznej na poziomie około:	1 roku
	2 lat
	5 lat
	maksymalny techniczny
Wyjściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji	Na podstawie charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych
	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
Średnia masa ciała pacjenta:	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Wejściowy wiek pacjenta	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Odsetek kobiet	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Wykorzystany zestaw danych dotyczących użyteczności	Wariant analizy podstawowej (zaproponowany przez NICE)
	Na podstawie założeń modelu przedłożonego NICE
	Na podstawie wyników badań Arsenau 2006, Casellas 2005
	Na podstawie wyników badań Arsenau 2006, Swinburn 2012, przy uwzględnieniu redukcji QoL wynikających z komplikacji sugerowanej przez ERG/NICE
Prawdopodobieństwo odpowiedzi po zastosowaniu infliksymabu w indukcji	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Utrzymanie remisji - OR, Infliksymab vs. Placebo	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
HR zabiegu chirurgicznego w trakcie leczenia biologicznego	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych w cyklu 4-tygodniowym	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Odsetek remisji klinicznych wśród odpowiadających na leczenie	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Prawdopodobieństwo nawrotu w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia biologicznego	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego u osób z remisją kliniczną, w cyklu	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych	Ceny jednostkowe w 2014 roku
	Ceny jednostkowe w 2015 roku
Częstotliwość odbywania wizyt w trakcie zastosowania infliksymabu	"co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze"
	"co 4 tygodnie"
Brak możliwości przeprowadzenia ponownego zabiegu chirurgicznego u pacjentów z grupy stanów "Po zabiegu"	
Brak możliwości ponownego włączenia do programu (testowanie strukturalnych założeń modelu)	
Brak możliwości ponownego włączenia do programu i horyzont czasowy ustalony na poziomie 1 roku - wariant najbardziej odzwierciedlający warunki badania klinicznego z tą różnicą, że nieuwzględniono podawania infliksymabu u pacjentów nieodpowiadających	
HR wystąpienia zgonu wśród analizowanych pacjentów	dolna granica 95% CI
	górną granicą 95% CI
Brak dodatkowej "wizyty" w związku z oceną skuteczności w ramach stosowania infliksymabu wyłącznie w indukcji (opcjonalna technologia)	
Pomiń koszt kwalifikacji do programu lekowego	
Koszt kwalifikacji na poziomie kosztu świadczenia F58	
Koszt opieki nad pacjentem w cyklu (pacjenci A, B, C i D) -	dolna granica 95% CI

perspektywa NFZ	górną granicą 95% CI
Pomiń koszt zabiegu z obydwu perspektyw ekonomicznych	
Pomiń koszt dodatkowy komplikacji po zabiegu z obydwu perspektyw ekonomicznych	
Koszt opieki nad pacjentem w cyklu (pacjenci A, B, C i D) - perspektywa świadczeniobiorcy	dolną granicą 95% CI
	górną granicą 95% CI

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Z powodu odnalezionego w modelu błędu, polegającego na błędnym przypisaniu prawdopodobieństwa zgonu w pierwszym cyklu modelu, poniżej zaprezentowano wyniki zaktualizowane przez analityka Agencji po poprawieniu rzeczoności błędu. **Ze względu na ograniczenia omówione w rozdziale 5.3., szczególnie braku wykazania przewagi infliksymbabu nad leczeniem standardowym pod względem utrzymania odpowiedzi lub remisji we wnioskowanej populacji, tzn. u pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi po leczeniu indukcyjnym infliksymbabem, zaprezentowane wyniki nie są wiarygodne.**

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej (z RSS/bez RSS)

Parametr	Remsima	Leczenie standardowe
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████████ / 168 508,65	137 167,29
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ / 31 341,36	
Efekt [QALY]	12,766	12,743
Efekt inkrementalny [QALY]	0,023	
ICUR [zł/QALY]	██████████ / 1 359 847	
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████████ / 172 318,78	140 893,64
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ / 31 425,14	
Efekt [QALY]	12,766	12,743
Efekt inkrementalny [QALY]	0,023	
ICUR [zł/QALY]	██████████ / 1 363 482	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Remsimy w miejsce leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Remsima vs leczenie standardowe wyniósł ██████████ PLN/QALY z uwzględnieniem RSS i 1 359 847 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz ██████████ PLN/QALY z uwzględnieniem RSS i 1 363 482 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████ PLN z uwzględnieniem RSS i 665,16 PLN bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz ██████████ PLN z uwzględnieniem RSS oraz 663,21 PLN bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

<sup>7</sup> 125 955 PLN

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną, jednokierunkową i dwukierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Zmiana żadnego z parametrów w DSA (przedstawionych w tab. 28) nie wpływała na zmianę wniosków z analizy – technologia pozostała kosztowo-nieefektywna. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała prawdopodobieństwo opłacalności na poziomie 0 % przy obowiązującym progu opłacalności.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Populacja w celu analizy została określona zgodnie z wnioskiem, jednakże model dotyczy szerszej populacji, co zostało szerzej omówione w rozdziałach 5.3.1. oraz 5.3.2.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE i BIA wnioskodawcy jako komparator wskazano - indukcję IFX ze standardowym leczeniem podtrzymującym (bez leczenia biologicznego), natomiast w AKL wnioskodawcy – brak leczenia i najlepszą opiekę podtrzymującą.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na brak dowodów naukowych porównujących infliksymab do leczenia standardowego pod względem skuteczności (np. utrzymania odpowiedzi lub remisji) we wnioskowanej populacji, technika kosztów-użyteczności jest bezzasadna.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	<b>W ramach przeglądu systematycznego nie wykazano przewagi infliksymabu nad leczeniem standardowym pod względem skuteczności (np. utrzymania odpowiedzi lub remisji) we wnioskowanej populacji, tzn. u dorosłych pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne infliksymabem.</b>
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/NIE	Przyjęty został horyzont dożywności, który przy analizie kosztów-użyteczności przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy, był zasadny. Ze względu jednak na ograniczenia omówione w punktach 5.3.1., 5.3.2. oraz 5.3.4., autorzy AE wnioskodawcy powinni przyjąć inną technikę analityczną, a co za tym idzie inny horyzont czasowy. Właściwy horyzont czasowy powinien uwzględniać czas, który pozwala na porównanie kosztów analizowanych technologii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu dobrze odzwierciedla stany zdrowia występujące w WZJG, jednak uwzględnia pierwszy cykl jako leczenie indukcyjne, przez co obejmuje również pacjentów, którzy na to leczenie nie odpowiadają, a którzy nie należą do wnioskowanej populacji.

Model zakłada rozpoczęcie leczenia infliksymabem u pacjentów w stanie umiarkowanym do ciężkiego WZJG. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że do indukcji w programie lekowym mogą być włączeni jedynie pacjenci z ciężką postacią choroby.

Autorzy AE wnioskodawcy założyli brak wpływu na prawdopodobieństwo odpowiedzi faktu wcześniejszych odpowiedzi na leczenie indukcyjne. Założenie takie obarczone jest dość dużą niepewnością. Fakt wcześniejszej odpowiedzi na leczenie indukcyjne może wpływać zarówno na zwiększenie, jak i zmniejszenie prawdopodobieństwa odpowiedzi w danym rzucie leczenia indukcyjnego.

Powołując się na brak możliwości autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości z użyciem niezależnych rozkładów bez uwzględnienia korelacji między poszczególnymi parametrami modelu, co należy uznać za ograniczenie tej analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wyniki dotyczące skuteczności oparto na AKL wnioskodawcy (metaanaliza 3 RCT), do której włączono badania przeprowadzone na populacji pacjentów tylko częściowo zgodnej z wnioskowaną, co zostało omówione w pkt. 4.1.3.2. niniejszej AWA. Ponadto w ocenie skuteczności zrezygnowano z przedstawienia wyników z badania Jiang 2015, powody omówiono w pkt. 4.1.3. niniejszej AWA. W zaprezentowanym przez autorów AE wnioskodawcy modelu przyjęcie do metaanalizy również badania Jiang 2015 jest założeniem konserwatywnym.

OR dla utrzymania remisji infliksymabu w stosunku do placebo został oszacowany na podstawie 54-tygodniowej obserwacji z badania ACT-1. Należy jednak zwrócić uwagę, że oszacowana w ten sposób wartość porównuje skuteczność indukcji z podtrzymaniem między ramionami infliksymabu oraz placebo, a nie pokazuje różnicy efektów podtrzymania remisji między infliksymabem a placebo, jak zostało to zaimplementowane w modelu.

Względny hazard leczenia biologicznego na ryzyko przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego został określony na podstawie badań ACT-1 i ACT-2 na poziomie 0,52. Należy jednak zauważyć, że prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego jest różne w zależności od stanu zdrowia w modelu, co wynika z badania Odes 2010 i co jest założeniem dopuszczalnym. Dodatkowe założenie o względnym hazardzie może jednakże powodować podwójne uwzględnianie korzyści klinicznej płynącej ze stosowania infliksymabu. Z jednej strony przez opóźnienie przejścia do gorszych stanów zdrowia i z drugiej przez dodatkowe opóźnienie przejścia z każdego stanu do zabiegu chirurgicznego.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej oraz próbie przeprowadzenia walidacji konwergencji. „Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy prognozie wynoszącej 0,05 – wyniki testowane przy różnych wartościach początkowych generatora liczb pseudolosowych(...).”

W ramach próby przeprowadzenia walidacji konwergencji, autorzy AE wnioskodawcy poinformowali o odnalezieniu 6 analiz ekonomicznych porównujących stosowanie infliksymabu z leczeniem standardowym. Brak przeprowadzenia analizy konwergencji autorzy AE wnioskodawcy tłumaczyli: „Z uwagi na różne założenie przedstawionych analiz oraz niniejszej analizy, nie przeprowadzono oceny zbieżności wyników w zakresie porównania kosztów i wyników zdrowotnych”. Odnalezione w AE wnioskodawcy analizy zawierały istotnie inną, od wnioskowanej, populację.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formułach użytych w modelu. W pierwszym cyklu niepoprawnie zostało przypisane prawdopodobieństwo zgonu, co zostało skorygowane przez analityka Agencji na potrzeby wyników przedstawionej w rozdziale 5.2.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak badania RCT w AKL wnioskodawcy wykazującego wyższość ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust.3 ustawy o refundacji. Ze względu na brak danych dotyczących infliksymabu we wnioskowanej populacji przy kalkulacji UCZ zgodnie ze wspomnianym artykułem ustawy o refundacji, przyjęto brak różnic w wynikach zdrowotnych. Koszty leczenia standardowego w obu ramionach zostały oszacowane w oparciu o opinię ekspertów ankietowanych przez autorów AE wnioskodawcy. Na podstawie założeń autorów AE wnioskodawcy przyjęto również koszty diagnostyki i podania leku w programie lekowym. Obliczenia analityka Agencji wykazały wyższe koszty stosowania infliksymabu w podtrzymaniu w stosunku do leczenia standardowego w podtrzymaniu, nawet przy koszcie substancji czynnej (infliksymabu) wynoszącej 0 zł. W związku z tym nie można przedstawić UCZ, obliczonej zgodnie z art. 13 ust.3 ustawy o refundacji.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Zarówno autorzy AE wnioskodawcy, jak i analityk Agencji nie odnaleźli analizy ekonomicznej porównującej stosowanie infliksymabu do leczenia standardowego we wnioskowanej populacji obejmującej pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w wyniku leczenia indukcyjnego infliksymabem.

Analiza kliniczna nie zawierała badania porównującego skuteczność infliksymabu w porównaniu z leczeniem standardowym w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem. Z tego względu Agencja przeprowadziła obliczenia własne UCZ zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wykazały wyższy koszt stosowania infliksymabu w porównaniu do leczenia standardowego w leczeniu podtrzymującym przy każdej cenie infliksymabu, w związku z czym niemożliwe było przedstawienie UCZ, obliczonej zgodnie z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Efekt terapeutyczny przedstawiony w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę dotyczy porównania infliksymabu do placebo w 54-tygodniowej obserwacji w kontekście uzyskania remisji, czego nie można przełożyć na skuteczność w kontekście utrzymania remisji. Wnioski z niniejszej AWA są zbieżne z wnioskami z AWA dotyczącego leku Inflectra, w którym również podważono efekt terapeutyczny infliksymabu w leczeniu podtrzymującym.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) wnioskodawcy była ocena podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z WZJG w ramach programu lekowego.

Aktualnie lek Remsima finansowany jest ze środków publicznych w leczeniu indukcyjnym u pacjentów z WZJG w ramach programu lekowego.

Analizę BIA wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2016 r. do grudnia 2017 r.).

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący i nowy.

W scenariuszu aktualnym infliksymab (produkty lecznicze Remsima, Remicade, Inflectra) jest refundowany jedynie w leczeniu indukującym u pacjentów z WZJG (w okresie do 12 tygodni) w ramach programu lekowego. Po zakończeniu leczenia infliksymabem pacjent poddawany jest standardowej opiece (tj.: leczeniu farmakologicznemu niebiologicznemu, kolektomii w przypadku zaostrzenia choroby/braku skuteczności innych metod lub ponownemu włączeniu do leczenia indukcyjnego infliksymabem w ramach programu lekowego w przypadku nawrotu choroby).

Natomiast w scenariuszu nowym infliksymab będzie refundowany zarówno w leczeniu indukującym, jak i podtrzymującym u pacjentów z WZJG (do 12 miesięcy leczenia) w ramach proponowanego programu lekowego. W leczeniu indukującym pacjenci będą otrzymywać produkty lecznicze: Remsima, Remicade, Inflectra, a w leczeniu podtrzymującym 100% chorych będzie przyjmowało produkt leczniczy Remsima. Oprócz modyfikacji wskazania objętego refundacją, wnioskodawca założył, że aktualnie obowiązujące warunki refundacji dla produktu leczniczego Remsima w WZJG nie ulegną zmianie. Przyjęto założenie, że stabilizacja ocenianego rynku nastąpi już w 2016 r.

W BIA wnioskodawcy uwzględniono 3 warianty: prawdopodobny, minimalny i maksymalny, różniące się zakresem niepewnych parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej. W wariantcie minimalnym założono minimalną liczbę pacjentów z populacji docelowej oraz brak rocznego przyrostu populacji. Natomiast w wariantcie maksymalnym przyjęto maksymalną liczbę pacjentów z populacji docelowej oraz roczny przyrost populacji na poziomie najwyższej wartości określonej przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez wnioskodawcę (40%).

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano następujące parametry: wyjściowa charakterystyka pacjentów na podstawie badania kwestionariuszowego: średnia masa ciała 56 kg, wejściowy wiek pacjenta 37 lat, odsetek kobiet 45% (AW2), odbywanie wizyt w związku z realizacją programu lekowego: co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki, jeżeli częstsze (AW3), realne koszty jednostkowe infliksymabu na podstawie danych opublikowanych NFZ z okresu I-V. 2015 r., tj.: 14,43 PLN/mg (AW4) i z 2014 r., tj.: 14,39 PLN/mg (AW5). Ponadto w ramach AW1 przedstawiono wyniki analizy podstawowej w porównaniu do wyników analiz skrajnych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Biorąc pod uwagę proponowany program lekowy docelową populację pacjentów stanowią chorzy, którzy odpowiedzieli na infliksymab stosowany w indukcji remisji i u których nie wystąpiły działania niepożądane lub powikłania uniemożliwiające jego dalsze stosowanie.

W związku z brakiem dostępnych informacji na temat tak zdefiniowanej populacji docelowej, w analizie wnioskodawcy uwzględniono szerszą populację pacjentów, tj. chorych spełniających kryteria włączenia do



indukcji remisji, czyli aktualnie obowiązującego programu lekowego. Ich liczbę oszacowano w wariancie prawdopodobnym jako średnią z:

- liczby pacjentów korzystających ze świadczenia „leki w programie lekowym – indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” na podstawie uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2014 r. Wartości skraje oszacowano na podstawie założenia, że wszyscy pacjenci korzystają z leczenia biologicznego w ramach jednej komórki organizacyjnej (oddziału), tj. 181 osób (wartość minimalna obliczona jako najwyższa wartość raportowana w poszczególnych komórkach organizacyjnych) lub w ramach kilku komórek organizacyjnych, tj. 205 osób (wartość maksymalna obliczona jako suma wartości raportowanych w poszczególnych komórkach organizacyjnych) oraz
- liczby pacjentów obliczonej na podstawie wzoru: liczba cykli/(1+prawdopodobieństwo ponownego włączenia). Liczbę cykli wyliczono jako iloraz kwoty kontraktu dla świadczenia „leki w programie lekowym – indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” (na podstawie informatora o umowach NFZ w 2014 r.) oraz iloczynu taryfy za 1 mg infliksymabu (oficjalnej wg obwieszczenia MZ – 26.08.2015 r. lub realnej wg komunikatu NFZ za 2014 r. z dnia 23.04.2015 r.) i zużycia tego leku w 1 cyklu (dane z modelu ekonomicznego). Prawdopodobieństwo ponownego włączenia w roku zaczerpnięto z modelu ekonomicznego. Liczbę pacjentów wyliczono przy uwzględnieniu: oficjalnej taryfy, uzyskując: 171 osób lub realnej taryfy (średnia ważona liczbą refundowanych opakowań) - 179 osób.

Założono, że wszyscy pacjenci są włączani do programu na początku roku.

W analizie przyjęto stały roczny wzrost liczby pacjentów włączanych do programu w horyzoncie analizy na podstawie zmian w planowanych wydatkach NFZ obserwowanych we wzroście liczby kontraktu na świadczenie „leki w programie lekowym – indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” w 2015 r. w porównaniu z 2014 r. (35,9% – wg danych z informatora o umowach NFZ w 2014 r. i danych z 2015 r.).

Założono, że stopień przejścia pacjentów z indukcji infliksymabem (produkty lecznicze Remsima, Remicade, Inflectra) na leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Remsima wyniesie 100%.

W analizie uwzględniono zużycie infliksymabu, koszt realizacji programu (wizyt i diagnostyki), dodatkowy koszt standardowej opieki nad pacjentem (w tym: leczenia stosowanego w trakcie terapii biologicznej oraz podawanego przy braku terapii biologicznej, kolonoskopii i opieki po zabiegu, dodatkowych komplikacji po zabiegu) oraz odsetek ponownych włączeń do programu w 1. roku na podstawie oszacowań modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Tabela 31. Zużycie zasobów i koszty w 1. roku wg modelu ekonomicznego\*

Porównywane terapie	Liczba podań	Liczba mg leku	Koszt wizyt	Koszt diagnostyki	Dodatkowy koszt opieki - NFZ	Odsetek ponownych włączeń w 1. roku
Remsima do roku			2 866,90	3 953,16	3 535,02	1%
IFN w indukcji	3,48	1 379,40	2 153,60	2 594,04	3 796,61	17%

\*Ze względu na odnaleziony w modelu ekonomicznym błąd, polegający na błędnym przypisaniu prawdopodobieństwa zgonu w pierwszym cyklu modelu, poniżej zaprezentowano wyniki zaktualizowane przez analityka Agencji po poprawieniu rzeczoności błędów.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji w scenariuszu prawdopodobnym (scenariuszach skrajnych)

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	340 (171 – 402)	462 (171 – 563)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	340 (171 – 402)	462 (171 – 563)

Należy zwrócić uwagę na fakt, że autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie indukcyjne przejdą do leczenia podtrzymującego, co jest podejściem konserwatywnym. W praktyce zgodnie z zapisami programu lekowego, tylko pacjenci odpowiadający na infliksymab w leczeniu indukcyjnym, będą mogli go otrzymać w ramach leczenia podtrzymującego, pod warunkiem, że spełnią pozostałe kryteria włączenia do programu.

Ze względu na odnaleziony w modelu ekonomicznym błąd, polegający na błędnym przypisaniu prawdopodobieństwa zgonu w pierwszym cyklu modelu, poniżej zaprezentowano wyniki zaktualizowane przez analityka Agencji po poprawieniu rzeczoności błędu.

**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant prawdopodobny**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty leków biologicznych	7 067 491	9 604 419	7 067 491	9 604 419
w tym koszty leku Remsima – do roku	0	0	0	0
w tym koszty IFN – indukcja	7 067 491	9 604 419	7 067 491	9 604 419
Koszty realizacji programu	1 612 834	2 191 773	1 612 834	2 191 773
w tym koszty leku Remsima – do roku	0	0	0	0
w tym koszty IFN – indukcja	1 612 834	2 191 773	1 612 834	2 191 773
Dodatkowy koszt opieki nad pacjentami	1 289 755	1 752 722	1 289 755	1 752 722
Koszty sumaryczne	9 970 080	13 548 913	9 970 080	13 548 913
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty leków biologicznych			12 429 040	16 890 535
w tym koszty leku Remsima – do roku			12 429 040	16 890 535
w tym koszty IFN – indukcja	0	0	0	0
Koszty realizacji programu	2 316 857	3 148 509	2 316 857	3 148 509
w tym koszty leku Remsima – do roku	2 316 857	3 148 509	2 316 857	3 148 509
w tym koszty IFN – indukcja	0	0	0	0
Dodatkowy koszt opieki nad pacjentami	1 200 889	1 631 957	1 200 889	1 631 957
Koszty sumaryczne			15 946 786	21 671 001
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty leków biologicznych			<b>5 361 549</b>	<b>7 286 116</b>
w tym koszty leku Remsima – do roku			12 429 040	16 890 535
w tym koszty IFN – indukcja	-7 067 491	-9 604 419	-7 067 491	-9 604 419
Koszty realizacji programu	704 023	956 737	704 023	956 737
w tym koszty leku Remsima – do roku	2 316 857	3 148 509	2 316 857	3 148 509
w tym koszty IFN – indukcja	-1 612 834	-2 191 773	-1 612 834	-2 191 773
Dodatkowy koszt opieki nad pacjentami	-88 866	-120 765	-88 866	-120 765
Koszty sumaryczne			<b>5 976 705</b>	<b>8 122 088</b>

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Remsima w ramach proponowanego programu lekowego będzie związane ze wzrostem wydatków NFZ na poziomie: [redacted] w wariancie z RSS oraz 5,98 mln i 8,12 mln PLN w wariancie bez RSS odpowiednio w latach 2016 i 2017.

Koszty finansowania ze środków publicznych samego produktu leczniczego Remsima w leczeniu podtrzymującym wyniosą: [redacted] w wariancie z RSS oraz 5,36 mln i 7,29 mln PLN w wariancie bez RSS w kolejnych dwóch latach analizy.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali populację pacjentów na podstawie kompilacji dostępnych danych NFZ, a także innych danych głównie pochodzących z modelu ekonomicznego (minimalne i maksymalne liczby pacjentów sprawdzono w analizie wrażliwości). Wykorzystanie danych z modelu ekonomicznego jest ograniczeniem, ponieważ wyliczono je na podstawie RCT przeprowadzonych na populacji tylko częściowo zgodnej z populacją wnioskowaną. Ponadto przyrost pacjentów w kolejnych latach analizy obliczono na podstawie wzrostu liczby kontraktu na INF między 2014 a 2015 r. (w analizie wykorzystano wartość 35,9%, którą oszacowano wg dostępnych danych na wrzesień 2015 r., natomiast po uaktualnieniu wartość ta wyniosła 29%). Ponadto autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że populacja docelowa będzie równa pacjentom włączanym do aktualnie funkcjonującego programu lekowego (tj. pacjentom rozpoczynającym leczenie indukcyjne, zamiast pacjentom rozpoczynającym leczenie podtrzymujące, po skutecznym leczeniu indukcyjnym), co jest podejściem konserwatywnym.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli 2 letni horyzont czasowy, gdyż chcieli pokazać zmiany w inkrementalnych wydatkach NFZ (wynikające ze wzrostu liczby pacjentów z populacji docelowej w kolejnych latach), przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku już po pierwszym roku finansowania.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono konserwatywnie, że produkt leczniczy Remsima już w 1. roku finansowania przejmie 100% populacji docelowej. Warto jednak zwrócić uwagę, że aktualnie trwa ocena rozszerzenia wskazań refundacyjnych o leczenie podtrzymujące w WZJG dla produktu leczniczego Inflectra a z refundacji w tym wskazaniu usunięto produkt leczniczy Remicade, w związku z czym zmiany w analizowanym rynku leków zależą od decyzji MZ. Nie wiadomo także po jakim czasie nastąpi równowaga na tym rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL wnioskodawcy jako komparator wskazano: brak leczenia i najlepszą opiekę podtrzymującą, a w AE i BIA wnioskodawcy – indukcję IFN ze standardowym leczeniem podtrzymującym (bez leczenia biologicznego).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych NFZ trudno wnioskować o sprzedaży ocenianej technologii lekowej. Można jedynie stwierdzić, że aktualne koszty INF stosowanego w indukcji w 2014 i 2015 r., szacowane przez autorów BIA wnioskodawcy, są wyższe niż te przedstawione przez NFZ. Liczbę pacjentów wg danych NFZ omówiono w pkt. 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku wskazano dużo niższą roczną wielkość dostaw produktu leczniczego Remsima niż to wynika z wartości oszacowanych w BIA wnioskodawcy (większe zużycie mg leku Remsima).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany pacjentowi bezpłatnie, gdyż ma być dostępny w ramach programu lekowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	Lek znajduje się już w grupie limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”. Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym scenariuszy skrajnych.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Główne ograniczenie modelu finansowego wnioskodawcy polega na wykorzystaniu danych z modelu ekonomicznego wnioskodawcy, które wyliczono w oparciu o informacje z RCT, przeprowadzonych na populacji tylko częściowo zgodnej z populacją wnioskowaną (część pacjentów w ramieniu INF, którzy otrzymywali podtrzymanie po skutecznym leczeniu indukcyjnym INF).

W związku z niepewnością dotyczącą zużycia zasobów dotyczących INF (liczba podań, liczba zużytych mg), a tym samym kosztów ponoszonych przez NFZ na substancję czynną INF stosowaną w ramach leczenia podtrzymującego, przeprowadzono obliczenia własne Agencji.

Niepewność dotyczy rzeczywistej liczby pacjentów, która będzie się kwalifikować do leczenia podtrzymującego, a także przyrostu tych pacjentów w kolejnych latach finansowania tej technologii lekowej. Jak wskazał 1 z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, produkt leczniczy Remsima w scenariuszu nowym będzie stosowany rocznie u ok 300 chorych, co jest wartością niższą niż te, które przyjęto w wariancie prawdopodobnym analizy wnioskodawcy (patrz tab. 32 niniejszej AWA). Ponadto wg oszacowań wnioskodawcy minimalna liczba pacjentów z populacji kwalifikującej się do leczenia podtrzymującego (tj. 100% pacjentów leczonych indukcyjnie INF) w 2014 r. wyniosła 171 osób. Jest to wartość, która koresponduje z danymi otrzymanymi z NFZ, które wskazują, że w 2014 r. 170 pacjentów otrzymało co najmniej 3 dawki leku, czyli potencjalnie mogłoby przejść do leczenia podtrzymującego. Mimo to, trudno określić, jak te dane będą się przedstawiać w kolejnych latach. W związku ze wzrostem liczby kontraktów na świadczenie „leki w programie lekowym – indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” między 2014 a 2015 r. o 29%, można się spodziewać zwiększenia liczby pacjentów w 2015 r. w porównaniu z rokiem poprzednim.

Ponadto w modelu wnioskodawcy przyjęto założenie dotyczące masy ciała pacjentów na podstawie badań RCT. Natomiast ekspert, ankietowany przez Agencję, wskazał że wartość tej danej dla pacjentów z docelowej populacji będzie niższa (ok 70 kg) niż ta przyjęta w analizie wnioskodawcy. Podobnie do opinii eksperckiej przedstawiają się wyniki analizy danych NFZ, z których wynika, że pacjenci przyjmujący INF w leczeniu indukcyjnym mieli masę ciała wynoszącą średnio 71,9 kg (mediana 70 kg, SD: 17,4). Jednak założenie wnioskodawcy jest konserwatywne i wpływa na większe zużycie INF, a tym samym wzrost jego kosztu. Niższa wartość tego parametru była testowana w analizie wrażliwości.

Dane uwzględnione w modelu wnioskodawcy są zgodne z informacjami obowiązującym na dzień złożenia wniosku. Natomiast w aktualnie obowiązującym obwieszczeniu MZ – 29.10.2015 r. usunięto produkt leczniczy Remicade, który mógłby być finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. Niniejsza zmiana nie ma jednak wpływu na przeprowadzone przez wnioskodawcę szacowania, gdyż limit finansowania dla pozostałych refundowanych produktów leczniczych zawierających infliksymab (Inflixtra, Remsima) nie uległ zmianie.

W analizie założono, że pacjent z nawrotem choroby może być ponownie włączony do leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego. Jak wskazał, jeden z ekspertów, ankietowanych przez Agencję, po skutecznym leczeniu indukcyjnym istnieje teoretyczna możliwość ponownego włączenia pacjenta do programu w przypadku nawrotu choroby, jednak trudno to ocenić praktycznie.

W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono infliksymabu, który może być stosowany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), co uznano za założenie konserwatywne, gdyż uwzględnienie tego aspektu zmniejszyłoby całkowite wydatki NFZ ponoszone na rozszerzenie wskazań refundacyjnych wnioskowanej technologii (nastąpiłby wzrost kosztów scenariusza istniejącego poprzez uwzględnienie u części pacjentów leczenia podtrzymującego, którego koszt rozliczany jest w ramach JGP). Warto jednak zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego umożliwia kwalifikowanie do niego pacjentów, którzy byli leczeni dotychczasowo w ramach JGP, o ile spełniają kryteria kwalifikacji do programu (np. łączny czas terapii nie jest dłuższy niż 12 miesięcy). Ponadto w BIA wnioskodawcy jeden z ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym „wskazał, że poza programem lekowym pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ma możliwość stosowania leków biologicznych w ramach”, m.in.: badań klinicznych (w ramach indukcji oraz leczenia podtrzymującego) lub świadczeń szpitalnych rozliczanych wg JGP (infliksymab tylko w ramach leczenia podtrzymującego)”. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, poinformował że infliksymab jest aktualnie stosowany w ramach JGP u

pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, jednak „rzadko ponieważ nie ma to akceptacji ze strony finansowego kierownictwa szpitali”. W związku z powyższym nieuwzględnienie przez wnioskodawcę w swoich analizach infliksymbabu w ramach JGP nie odzwierciedla w pełni rzeczywistej sytuacji w analizowanej populacji pacjentów, jednak jest podejściem konserwatywnym.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Ze względu na odnaleziony w modelu ekonomicznym błąd, polegający na błędnym przypisaniu prawdopodobieństwa zgonu w pierwszym cyklu modelu, poniżej zaprezentowano wyniki zaktualizowane przez analityka Agencji po poprawieniu rzeczzonego błędu.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza wrażliwości

Całkowite koszty inkrementalne		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
AW1	Wariant prawdopodobny	████████	████████	5 976 705	8 122 088
	Wariant minimalny	████████	████████	3 005 300	3 005 300
	Wariant maksymalny	████████	████████	7 069 044	9 896 661
AW2	Wariant prawdopodobny	████████	████████	5 276 500	7 170 538
	Wariant minimalny	████████	████████	2 348 907	2 348 907
	Wariant maksymalny	████████	████████	6 437 743	9 012 840
AW3	Wariant prawdopodobny	████████	████████	6 438 399	8 749 509
	Wariant minimalny	████████	████████	3 237 456	3 237 456
	Wariant maksymalny	████████	████████	7 615 119	10 661 167
AW4	Wariant prawdopodobny	████████	████████	6 282 477	8 537 617
	Wariant minimalny	████████	████████	3 159 052	3 159 052
	Wariant maksymalny	████████	████████	7 430 700	10 402 979
AW5	Wariant prawdopodobny	████████	████████	6 298 954	8 560 010
	Wariant minimalny	████████	████████	3 167 338	3 167 338
	Wariant maksymalny	████████	████████	7 450 189	10 430 2665

Analiza wariantów skrajnych wskazała, że w związku z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Remsima wydatki NFZ wyniosą o 49,7% w 2016 r. i 63,0% w 2017 r. mniej w wariantcie minimalnym oraz o 18,3% w 2016 r. i 21,8% w 2017 r. więcej w wariantcie maksymalnym w stosunku do wariantu podstawowego, bez względu na zastosowanie lub niezastosowanie RSS. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki analizy wrażliwości, oprócz liczby pacjentów testowanych w wariantach skrajnych, były: charakterystyka pacjentów na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (spadek o 11,7% w dwóch kolejnych latach bez RSS i o ██████████ w dwóch kolejnych latach z RSS przy porównaniu wariantów podstawowych) i częstość wizyt w szpitalu co 4 tygodniu lub przy podawaniu dawki, jeżeli częstsze (wzrost o 7,7% w dwóch kolejnych latach bez RSS i o ██████████ w dwóch kolejnych latach z RSS przy porównaniu wariantów podstawowych).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością oszacowań kosztów ponoszonych przez NFZ na substancję czynną INF stosowaną w ramach leczenia podtrzymującego, z powodu wykorzystania danych z modelu ekonomicznego oszacowanych na podstawie RCT, które uwzględniały tylko częściowo populację wnioskowanej, w Agencji przeprowadzono obliczenia własne.

W obliczeniach własnych wykorzystano: dane NFZ dla aktualnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” takie jak:

liczba pacjentów w 2014 r. (170 chorych, którzy przyjęli co najmniej 3 dawki INF), średnia masa ciała (71,9 kg), dane z ChPL Remsima i projektu programu lekowego dotyczące dawkowania oraz z aktualnego obwieszczenia MZ – 28.10.2015 r. lub danych wnioskodawcy odnośnie ceny produktu leczniczego Remsima.

W związku z brakiem danych założono, że liczba pacjentów w kolejnych latach analizy będzie rosła o 29%, na co wskazuje wzrost liczby kontraktu na świadczenie „leki w programie lekowym – indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” między 2014 a 2015 r.

Przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 3 dawki INF w indukcji potencjalnie może się kwalifikować do leczenia podtrzymującego.

W obliczeniach założono także konserwatywnie, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię podtrzymującą będą ją kontynuowali przez maksymalny czas określony w projekcie programu lekowego, w związku z czym pominięto możliwość wyłączenia pacjentów z terapii z powodu działań niepożądanych czy zgonu. W związku z brakiem danych, pominięto również pacjentów, którzy po zakończeniu leczenia podtrzymującego IFX w programie lekowym mogą być ponownie do niego włączeni, co stanowi ograniczenie poniższych obliczeń.

**Tabela 36. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego**

Rok	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Liczba pacjentów	170	219	283	365

**Tabela 37. Koszty infliksymabu finansowanego w leczeniu podtrzymującym – perspektywa NFZ**

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	2016 r.	2017 r.	2016 r.	2017 r.
Analiza wnioskodawcy, wariant prawdopodobny - koszt produktu leczniczego Remsima w leczeniu podtrzymującym			5 361 549	7 286 116
Obliczenia analityka Agencji 100% pacjentów stosuje produkt leczniczy Remisma w leczeniu podtrzymującym			7 669 410	9 893 538

W wyniku oszacowań Agencji (biorąc pod uwagę ww. założenia) koszt samego leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Remsima, w przypadku wydania przez Ministra Zdrowia pozytywnej decyzji refundacyjnej, wyniesie: [ ] z uwzględnieniem RSS oraz 7,67 mln i 9,89 mln PLN bez RSS w dwóch kolejnych latach finansowania.

Powyższe oszacowania odzwierciedlają wariant maksymalny analizy, natomiast trzeba wziąć pod uwagę, że niepewna jest liczba pacjentów, która rzeczywiście będzie leczona INF w ramach terapii podtrzymującej.

## 6.4. Komentarz Agencji

W związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Remsima należy się spodziewać wzrostu wydatków ponoszonych przez NFZ na leczenie pacjentów z WZJG, w sytuacji gdy aktualnie są leczeni najlepszą terapią standardową.

W analizach wnioskodawcy dla produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) również dotyczących rozszerzenia wskazań refundacyjnych liczbę dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego IFN określono na podstawie opinii 1 eksperta, tj. 165 (zakres: 150-180) i 193 (zakres: 175-210) osoby w dwóch kolejnych latach analizy. W BIA wnioskodawcy dla leku Inflectra oszacowano, że wzrost całkowitych wydatków NFZ w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla tego leku będzie wynosił ok 2 razy mniej niż całkowite wydatki oszacowane w BIA wnioskodawcy dla leku Remsima. Może to wynikać z założenia, że liczba pełnych terapii lekiem Inflectra wyniesie 50%. Ponadto analizy różniły się przyjętym horyzontem czasowym (dla Inflectra: 2017-2018). Obliczenia własne, analityka Agencji oceniającego BIA wnioskodawcy dla leku Inflectra, przy maksymalnych założeniach wskazały podobne koszty samego leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Inflectra, co dla produktu leczniczego Remsima (patrz tab. 37 niniejszej AWA).

Warto także podkreślić, że aktualnie pacjenci leczeni INF w ramach programu lekowego mogą mieć utrudniony dostęp do tego leczenia, na co wskazuje opinia jednego z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję – „leczenie to otrzymuje ok 30% osób wymagających takiego leczenia”.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima umożliwiającemu jego stosowanie do roku w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w okresie 2 pierwszych lat realizacji programu lekowego, uwzględniającego proponowaną modyfikację.

Analizę wykonano w takim samym 2-letnim horyzoncie czasowym, co BIA wnioskodawcy.

W ramach analizy przedstawiono dwie propozycje.

- 1) Pierwsza propozycja polega na zachęceniu podmiotów odpowiedzialnych za inne leki refundowane infliksymabu (Inflixtra - Hospira UK Ltd lub Remicade - Janssen Biologics B.V.) przez Ministerstwo Zdrowia do złożenia wniosków refundacyjnych dotyczących rozszerzenia wskazań refundacyjnych o terapię podtrzymującą w ramach programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Założono, że pierwszy odpowiednik infliksymabu refundowany we wnioskowanym wskazaniu będzie musiał obniżyć cenę zbytu netto do poziomu co najwyżej 75% wysokości aktualnej ceny zbytu netto produktu Remsima, zapewniając automatyczną redukcję limitu finansowania w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksymab” do poziomu niższego o co najmniej 25% niż obecnie (1131,17 PLN w miejsce aktualnego limitu wynoszącego 1508,22 PLN), na podstawie art. 13 ust. 6 pkt. 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o objęciu refundacją.

W obliczeniach uwzględniono: realne koszty infliksymabu (produkt leczniczy Inflectra, Remicade, Remsima) stosowanego we wszystkich wskazaniach (na podstawie danych NFZ z okresu styczeń-maj 2015 r., które ekstrapolowano na cały 2015 r.) oraz wyliczenia z BIA wnioskodawcy, tj.: aktualne wydatki NFZ ponoszone na leczenie indukcyjne pacjentów z WZJG i koszt leczenia infliksymabem przez rok chorych z WZJG w scenariuszu nowym w wariancie maksymalnym (uwzględniającym maksymalną liczbę pacjentów).

- 2) Druga propozycja polega na objęciu refundacją leków biopodobnych do paliwizumabum (Synagis) po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i redukcji ceny zapewniającej obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25%.

W obliczeniach wykorzystano wartość refundacji na produkt leczniczy Synagis wg danych NFZ z 2014 r. (w AR poinformowano, że były to maksymalne wyceny świadczeń zgodnie z danymi z 21.07.2015 r. lub 23.04.2015 r., natomiast po weryfikacji analityka Agencji okazało się, że wykorzystano dane z 26.03.2015 r. sprzed korekty), które przyjęto także na 2016 i 2017 r. po dostosowaniu ich do właściwej liczby dni w danym roku oraz obowiązującej marży hurtowej w danym roku.

**Tabela 38. Wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanych rozwiązań.**

Zaproponowane rozwiązanie	2016 r.	2017 r.
1) Objęcie refundacją pierwszego odpowiednika IFN w analizowanym wskazaniu, połączone ze zmianą limitu w grupie 1050.3	6 232 924	7 702 035
2) Wprowadzenie do refundacji produktów biopodobnych dla leku referencyjnego Synagis, w związku z wygaśnięciem jego ochrony patentowej	5 040 402	5 026 630
<b>Łącznie</b>	<b>11 273 326</b>	<b>12 728 666</b>


Według obliczeń autorów wnioskodawcy zastosowanie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ wynikające z rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Remsima o terapię podtrzymującą, wg BIA wnioskodawcy.

Warto jednak zwrócić uwagę, że aktualnie wniosek o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Inflectra jest oceniany w Agencji w tym samym czasie co produkt leczniczy Remsima, a lek Remicade został wycofany z refundacji, w związku z czym założenia przedstawione przez autorów AR wnioskodawcy w ramach pierwszej propozycji są mało prawdopodobne. Jednak wszelkie decyzje w tej kwestii zależą od MZ. Dodatkowo w ramach drugiej propozycji autorzy AR wnioskodawcy oparli się na nieaktualnych danych refundacyjnych dla produktu leczniczego Synagis, co powoduje nieznaczny spadek ich wyliczeń przedstawionych dla tego rozwiązania do 4,83 mln w 2016 r. i 4,82 mln w 2017 r.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany program lekowy „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” stanowi modyfikację już istniejącego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Niniejsza modyfikacja polega głównie na umożliwieniu pacjentom odpowiadającym na leczenie indukcyjne kontynuacji tego leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

Tabela 39. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do ocenianego programu lekowego

Ekspert kliniczny	Uwagi do ocenianego programu lekowego
prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	„1) W pierwszej kolumnie zdefiniowano pojęcia: steroidozależność, steroidoporność oraz oporność na leczenie immunosupresyjne – ale potem ani wcześniej te terminy nie są wykorzystane w opisie programu. A bo trzeba je wykorzystać w kryteriach włączenia/wykluczenia albo usunąć definicje. 2) Brak informacji czy po roku skutecznego leczenia można ponownie wejść do programu PO PRZERWIE – podobnie jak w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jeśli to zapomnienie – to proszę wprowadzić. Jeśli to jest zamierzone – to trudno. 3) Definicja „Odpowiedzi” – powinna obejmować punkt odniesienia. Tzn. – zmniejszenie aktywności choroby o 3 pkt w skali Mayo _ W ODNIESIENIU DO PIERWSZEJ WIZYTY” Chyba o to chodzi. 4) Nie jest jasne dlaczego leczenie indukcyjne ma trwać 14 tygodni. Zwykle indukacja oznacza podanie trzech dawek ( 0, 2 i 6 tygodni); potem stosuje się lek co 8 tygodni o ile leczenie jest skuteczne. Tutaj wygląda na to, że pierwsza ocena miałaby być po 4 dawkach (0,2,6,+8 tyg=14).”
dr hab. Elżbieta Poniewierka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	„Uważam że w ciężkim rzucie wżg powinna być możliwość, w uzasadnionych przypadkach, włączenia leczenia biologicznego na początku choroby”.
	„Po raz kolejny proszę o uporządkowanie listy badań diagnostycznych zgodnie z jakąś logiką oraz zwracam uwagę na to, że krwinki są policzalne”.

Jednocześnie dwóch ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, którzy przedstawili swoją opinię w zakresie populacji dziecięcej zaproponowało, żeby wydłużyć możliwość leczenia biologicznego o okres dłuższy niż to wskazano w projekcie programu lekowego (patrz AOTMiT-OT-4351-47/2015 i AOTMiT-OT-4351-48/2015).

Analityk Agencji, proponuje doprecyzowanie zapisów programu lekowego poprzez dodanie informacji, w kryteriach włączenia, że ocenę w skali Mayo” wykonuje się „bez oceny endoskopowej)”. Zgodnie z opisem projektu programu kwalifikują się do niego pacjenci z ciężką postacią choroby, natomiast skala wskazuje, że muszą być to pacjenci z oceną >6 pkt w skali Mayo. Według interpretacji najczęściej stosowanej, zmodyfikowanej skali Mayo pacjenci z ciężką postacią choroby mają od 9 do 12 pkt, a z umiarkowaną od 5 do 8 pkt. [PTGE 2013].

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTGE 2013 „u pacjentów z ciężkim rzutem WZJG i/lub opornym na leczenie przebiegiem choroby powinny być wykonane badania mikrobiologiczne w kierunku infekcji toksynotwórczym szczepem *C. difficile* oraz wirusem cytomegalii (CMV)”. Zarówno w aktualnym, jak i wnioskowanym programie wśród badań wykonywanych przy kwalifikacji jest tylko badanie na toksynę *Clostridium difficile*. W związku z tym proponuje się dodanie badania w kierunku infekcji CMV. Według ww. wytycznych „nie ma ustalonej optymalnej metody identyfikacji tej infekcji u pacjentów z WZJG. Wydaje się, że najlepsza jest jednak identyfikacja CMV DNA za pomocą metod molekularnych (PCR)”.

Według PTGE 2013 celem leczenia pacjentów z WZJG jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Natomiast w uzgodnionym programie lekowym brak zapisu jednoznacznie wskazującego na cel leczenia pacjentów z WZJG.

Dorośli pacjenci z WZJG w badaniach ACT 1 i ACT 2 mogli rozpocząć leczenie podtrzymujące infliksymabem w przypadku gdy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne (po 8 tygodniach). Z kolei zapisy uzgodnionego programu lekowego wskazują na możliwość stosowania leczenia podtrzymującego wyłącznie po uzyskanej w leczeniu indukcyjnym odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie według AOTMiT należałoby rozważyć umieszczenie zapisu np. w kryteriach włączenia do programu, jednoznacznie wskazującego na możliwość stosowania leczenia podtrzymującego wyłącznie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w ramach terapii indukcyjnej.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu infliksymab w leczeniu WZJG przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09-10.11 2015 r. Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych.

Infliksymab w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów jest rekomendowany przez NICE 2015, PBAC 2014, SMC 2014/2015 i AWMSG (updated 2015). Agencje HAS 2013/2015, PTAC 2014 wydały pozytywne rekomendacje z ograniczeniami. Natomiast CADTH 2009 nie zaleca infliksymabu.

Powołując się na rekomendację NICE, która odnosi się ogółem do substancji czynnej infliksymab, nie wskazując na konkretne produkty lecznicze/nazwy handlowe – zdecydowano się przedstawić wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczące wnioskowanej substancji (produkty lecznicze: Remicade, Remsima i Inflectra).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla substancji infliksymab w leczeniu WZJG**

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2015 <sup>1,2,3</sup> (Wielka Brytania)	Pozytywna	<p><u>Infliksymab</u> zaleca się jako opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkiego wrzodziejącego zapalenie jelita grubego u dorosłych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, bądź były przeciwwskazania do takiego leczenia. Wybór pomiędzy infliksymabem, adalimumabem i golimumabem powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji z lekarzem i zapoznaniu pacjenta z zaletami i wadami poszczególnych opcji terapeutycznych. Terapia infliksymabem, adalimumabem bądź golimumabem powinna być kontynuowana do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub przez 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>NICE podkreśla, że pacjenci u których doszło do nawrotu choroby powinni mieć szansę rozpoczęcia leczenia ponownie.</p> <p>U dorosłych pacjentów dalsze leczenie infliksymabem powinno być ponownie rozważone jeśli w przeciągu pierwszych 14 tygodni terapii brak jest odpowiedzi na leczenie.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2014 <sup>1</sup> (Australia)	Pozytywna	<u>Infiksymab</u> zaleca się jako opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkiego wrzodziejącego zapalenie jelita grubego u dorosłych, którzy niedostatecznie reagowali na leczenie 5-ASA doustnymi preparatami stosowanymi w celu indukcji remisji przez co najmniej 3 miesiące bądź leczenie było źle tolerowane. Ponadto pacjenci wykazali niedostateczną odpowiedź na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, bądź były przeciwwskazania do takiego leczenia. U dorosłych pacjentów zakwalifikowanych do leczenia Infiksymabem aktywność choroby w skali MAYO powinna być $\geq 6$ .
AWMSG 2014 <sup>2</sup> (Walia)	Pozytywna	W 2014 r. Agencja AWMSG wydała rekomendację pozytywną (z ograniczeniami) dotyczącą stosowania produktu leczniczego Remsima na terenie Walii. W rekomendacji nie jest uściślona ani populacja (brak informacji czy rekomendacja odnosi się do populacji dorosłych czy dzieci) ani ograniczenie refundacji (rekomendacja zawiera tylko informację, że lek powinien być stosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami).
HAS 2015 <sup>2</sup> (Francja)	Pozytywna z ograniczeniami	HAS rekomenduje włączenie Remsima (Infiksymab) na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego u dorosłych z ciężkim WZJG którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.
SMC 2015 <sup>3</sup> SMC 2014 <sup>1</sup> (Szkocja)	Pozytywna	SMC w 2014 r. wydało rekomendację negatywnie opiniującą zastosowanie infliksymabu (Remicade) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację przez SMC. <u>Rekomendacja z 2014 została zastąpiona przez Multiple Technology Appraisal (MTA) przeprowadzoną przez NICE we wskazaniu WZJG i na tej podstawie wydano pozytywną rekomendację (patrz rekomendacja NICE).</u>
PTAC 2014 <sup>2</sup> (Nowa Zelandia)	Pozytywna z ograniczeniami	Dostępne informacje wskazują na <u>pozytywną rekomendację</u> dla infliksymabu zarówno w populacji pediatrycznej jak i u dorosłych pacjentów, jednak nie doprecyzowano wskazania klinicznego, w którym jest on rekomendowany.
CADTH 2009 <sup>1</sup> (Kanada)	Negatywna	Brak informacji czy rekomendacje odnoszą się do populacji dorosłych czy dzieci. Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej oraz wyniki pochodzące z badań ACT1 i ACT2 Agencja <u>nie rekomenduje</u> infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ponadto Agencja zaznacza brak zastosowania w tych badaniach ponownej randomizacji w przypadku pacjentów, u których w fazie indukcji zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Wg Agencji brak powyższych danych nie pozwala na określenie długości utrzymywania się efektu zdrowotnego oraz prawidłowego określenia kosztów terapii.

<sup>1</sup> rekomendacja odnosi się do produktu leczniczego Remicade; <sup>2</sup> rekomendacja odnosi się do produktu leczniczego Remsima, <sup>3</sup> rekomendacja odnosi się do produktu leczniczego Inflectra

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA<sup>8</sup>

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	75%	M.in. K50.0, K51.1, K51,3, K51,5, K51.8, K51.9 wg ICD-10:	Nie
<b>Chorwacja</b>	<b>100%</b>	<b>Zgodę na leczenie wyraża Szpitalna Komisja ds. Leków; ciężka WZJG<sup>A</sup></b>	<b>Nie</b>
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	M.in. umiarkowana lub ciężka WZJG <sup>B</sup>	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>Nie refundowany</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>75%</b>	<b>M.in.: WZJG – leczenie przepisuje gastroenterolog lub pediatra-gastroenterolog zgodnie z opinią konsylium<sup>C</sup></b>	<b>Nie</b>
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Rumunia	100%	M.in. przewlekła choroba zapalna jelit – leczenie przepisuje i monitoruje gastroenterolog lub specjalista chorób wewnętrznych	Nie
<b>Słowacja</b>	<b>100%</b>	<b>Na receptę z ograniczeniami przepisywania</b>	<b>Nie</b>
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>0%</b>	<b>Przepisywany przez specjalistę</b>	<b>Nie</b>
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

<sup>A</sup> leczenie pacjentów z ciężką postacią WZJG, u których zawiodła konwencjonalna terapia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania.

<sup>B</sup> leczenie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią WZJG, potwierdzoną kolonoskopijnie i biopsyicznie, u których zawiodła terapia preparatami 5-ADA, kortykosteroidami czy metotreksatem.

<sup>C</sup> pacjentom niedostatecznie reagującym na wcześniejszą terapię aminosalicylanami, GKS i immunosupresantami

<sup>8</sup> Pogrubioną czcionką zaznaczone kraje o zbliżonym PKB do Polski zgodnie z komunikatem Agencji <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 75% lub 100%. Finansowanie leku Remsima jest ograniczone do wskazania lub dostępności u specjalisty przepisującego niniejsze leczenie. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Ponadto dla Węgier wskazano, że poziom refundacji wynosi 0%, a nie jak dla innych krajów – „nie dotyczy” lub „nie refundowany”, w związku z czym nie wiadomo jak interpretować niniejszą informację. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie rozszerzenia refundacji produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305 w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, w ramach programu lekowego: *leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. Niniejszy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Remsima o leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG.

### Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący utrzymujące się zmiany zapalne w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarnin). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej jako komparatory dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) w leczeniu podtrzymującym WZJG wskazano placebo i najlepszą opiekę podtrzymującą (BSC). Autorzy tej analizy nie sprecyzowali, jakie technologie wchodzi w skład BSC, w związku z czym nie wiadomo w jakim zakresie technologia ta pokrywa się ze standardowym leczeniem podtrzymującym, uznanym przez Analityków Agencji za najlepszy komparator dla INF w leczeniu podtrzymującym. Warto też zwrócić uwagę na rozbieżności przy wyborze komparatorów między analizami, gdyż w analizach: ekonomicznej i wpływu na budżet jako komparator wskazano: indukcyjną infliksymabu wraz ze standardowym leczeniem podtrzymującym, określonym na podstawie opinii eksperckich (m.in.: azatiopuryna lub merkaptopuryna, mesalazyna).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

**W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, na podstawie których można wnioskować o skuteczności INF w porównaniu do terapii standardowej (którą uznano za najlepszy komparator w tym wskazaniu) we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. dorosłych pacjentów z WZJG, którzy spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego i którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne INF.**

Przedstawione przez wnioskodawcę badania tylko częściowo dotyczyły wnioskowanej populacji (**tj. część pacjentów w ramieniu INF, którzy otrzymywali podtrzymanie po skutecznym leczeniu indukcyjnym INF**). Należy jednak mieć na uwadze rozbieżności między kryteriami włączenia do badań a projektem programu lekowego, np. odnośnie stopnia ciężkości choroby czy przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny.

Wśród pacjentów stosujących INF 5 mg/kg w badaniach ACT-1 i ACT-2 utrzymującą się odpowiedź na leczenie w 8. i 30. tygodniu miało ok. 45%, natomiast utrzymującą się odpowiedź w 8., 30. i 54. tygodniu miało ok. 39%. Warto zwrócić uwagę, że wśród pacjentów stosujących INF 5 mg/kg w badaniach ACT-1 i ACT-2, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (oceniane po 8 tygodniach), utrzymującą się odpowiedź na leczenie w 30. tygodniu miało ok. 67%, natomiast utrzymującą się odpowiedź w 30. i 54. tygodniu miało ok. 56%.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniach ACT i 2 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86% pacjentów otrzymujących INF w okresie obserwacji do 54 tyg.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Remsima należały: zakażenia wirusowe, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania INF wskazywały na możliwość wystąpienia: wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego, pneumocystozy, ciężkich reakcji skórnych (w tym rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórki) oraz infekcji.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima (infliksymbab) w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z WZJG w ramach programu lekowego (infliksymbab w indukcji i leczeniu podtrzymującym przeprowadzanym do 12 miesięcy od pierwszej dawki leku w indukcji). Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej i dodatkowo analizę minimalizacji kosztów. Z uwagi na brak dowodów naukowych, na podstawie których można wnioskować o skuteczności INF w porównaniu do terapii standardowej (którą uznano za najlepszy komparator w tym wskazaniu) we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. dorosłych pacjentów z WZJG, którzy spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego i którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukujące INF, a także inne niepewne założenia, przyjęte przez autorów analizy wnioskodawcy, przedstawione wyniki uznano za mało wiarygodne.

Z przedstawionego powyżej powodu zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Niemożliwe było jednak przedstawienie UCZ, obliczonej zgodnie z zapisami tego artykułu, ponieważ obliczenia wykazały wyższy koszt stosowania infliksymbabu w porównaniu do leczenia standardowego w leczeniu podtrzymującym przy każdej cenie infliksymbabu.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) wnioskodawcy była ocena podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymbab) w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z WZJG w ramach programu lekowego. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2016 r. do grudnia 2017 r.). W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący (refundacja INF w terapii indukcyjnej i standardowej terapii podtrzymującej) i nowy (refundacja INF w terapii indukcyjnej i produktu leczniczego w terapii podtrzymującej).

Oprócz modyfikacji wskazania objętego refundacją, wnioskodawca założył, że aktualnie obowiązujące warunki refundacji dla produktu leczniczego Remsima w WZJG nie ulegną zmianie. Przyjęto założenie, że stabilizacja ocenianego rynku nastąpi już w 2016 r.

Liczbę pacjentów, którzy przejdą do terapii podtrzymującej produktem leczniczym Remsima określono jako wszystkich pacjentów, którzy mogą otrzymać leczenie indukcyjne INF, tj. 340 i 462 pacjentów w wariantach podstawowym w kolejnych latach analizy.

Według BIA wnioskodawcy rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Remsima w ramach proponowanego programu lekowego w wariantach podstawowym będzie związane ze wzrostem wydatków NFZ na poziomie: [redacted] (5,98 mln i 8,12 mln PLN w wariantach bez RSS) odpowiednio w latach 2016 i 2017. Koszty finansowania ze środków publicznych samego produktu leczniczego Remsima w leczeniu podtrzymującym wyniosą: [redacted] (5,36 mln i 7,29 mln PLN w wariantach bez RSS) w kolejnych dwóch latach analizy.

W związku z faktem, że w modelu finansowym wykorzystano dane z modelu ekonomicznego (np. zużycie INF), które oszacowano dla populacji nie odzwierciedlającej całkowicie populacji wnioskowanej w Agencji przeprowadzono obliczenia własne. Wg oszacowań konserwatywnych założeń analityka Agencji dotyczących zużycia INF oraz liczby pacjentów określonej na podstawie danych NFZ wskazano, że koszty finansowania ze środków publicznych samego produktu leczniczego Remsima w leczeniu podtrzymującym wyniosą: [redacted] (7,67 mln i 9,89 mln PLN bez RSS) w dwóch kolejnych latach finansowania.

Powyższe oszacowania odzwierciedlają wariant maksymalny analizy, natomiast trzeba wziąć pod uwagę, że niepewność dotycząca rzeczywistej liczby pacjentów, która będzie leczona w ramach terapii podtrzymującej.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do projektu programu lekowego dotyczą uporządkowania i doprecyzowania jego zapisów zarówno te zgłoszone przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, (np. odnośnie definicji odpowiedzi, długości trwania leczenia indukcyjnego, możliwości ponownego wejścia do programu, listy badań diagnostycznych), jak i te zanotowane przez analityków Agencji (odnośnie zastosowanej skali Mayo). Jednocześnie analitycy Agencji proponują dopisanie do badań przy kwalifikacji badania w kierunku infekcji wirusem cytomegalii, zgodnie z polskimi wytycznymi PTGE 2013.

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Remsima (2 pozytywne i 2 pozytywne z ograniczeniami) oraz 3 rekomendacje (2 pozytywne i 1 negatywna), które odnosiły się do leków zawierających infliksymbab (Remicade, Inflectra). Negatywna rekomendacja (CADTH 2009) wskazywała na brak

danych pozwalających określić długość utrzymywania się efektu zdrowotnego oraz prawidłowo określić koszty terapii.

**Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.



## 13. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Sandborn 2009</b>	Sandborn WJ, Rutheert P, Feagan BG. I wsp. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. <i>Gastroenterology</i> . 2009; 137(4): 1250–60
<b>Rutgeerts 2005</b>	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG. I wsp. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med</i> . 2005; 353(23): 2462–76
<b>RESULTS-UC</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00207688">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00207688</a> , dostęp 30.11.2015
<b>SC Remicade</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000240/WC500051559.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000240/WC500051559.pdf</a> , dostęp 01.12.2015
<b>Feagan 2007</b>	Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johanns J, Olson A, Hanauer SB. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2007 Apr;102(4):794-802.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>NICE 2015</b>	NICE technology appraisal guidance. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy, [ <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta329">http://www.nice.org.uk/guidance/ta329</a> ].
<b>HAS 2015</b>	HAS. Commission de la Transparence. Inflectra. 21 stycznia 2015.
<b>PBAC 2014</b>	PBAC. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. Infliximab. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/infliximab-psd-07-2014.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/infliximab-psd-07-2014.pdf</a>
<b>AWMSG 2014</b>	Final Appraisal Recommendation Advice No: 4214 – December 2014. Infliximab (Inflectra®) 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
<b>SMC 2015</b>	SMC. Infliximab 100mg powder for concentrate solution for infusion (Remicade®). SMC No. (374/07). <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_RESUBMISSION_FINAL_April_2014_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remicade_RESUBMISSION_FINAL_April_2014_for_website.pdf</a>
<b>PTAC 2014</b>	Gastrointestinal Subcommittee of PTAC Meeting held 21 May 2014
<b>CADTH 2009</b>	CEDAC final recommendation and reasons for recommendation. Infliximab (Remicade®). <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Remicade_Final_April_24_2009.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Remicade_Final_April_24_2009.pdf</a>
<b>WGO 2009</b>	Bernstein C., Fried M., Krabshuis J i in., Inflammatory bowel disease: a global perspective, June 2009, <a href="http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf">http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf</a>
<b>PTGE 2013</b>	PTGE 2013, Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, <i>Prz Gastroenterol</i> 2013, 8 (1): 1-20
<b>NICE 2013</b>	Ulcerative colitis – management in adults, children and young people, NICE clinical guideline 166, Issued: June 2013, <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf">http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf</a>
<b>ECCO 2012</b>	Dignass A., Lindsay J, Sturm A. i in., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6, 991–1030
<b>BSG 2011</b>	Mowat C., Cole A., Windsor A. i in., Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults, <i>Gut</i> 2011, <a href="http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/bd/ibd_2011.pdf">http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/bd/ibd_2011.pdf</a>
<b>ACG 2010</b>	Kornbluth A. Sacher D. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee, <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2010, 105: 500-523
<b>CAG 2015</b>	CAG 2015. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. <i>Gastroenterology</i> . 2015, (5):1035-1058.e3.
<b>NICE 2015</b>	NICE technology appraisal guidance. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy, [ <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta329">http://www.nice.org.uk/guidance/ta329</a> ].
<b>NICE 2013</b>	NICE clinical guideline 166. Ulcerative colitis. Management in adults, children and young people. June 2013. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf">http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf</a>
Pozostałe publikacje	
<b>48/2015/DGL</b>	Zarządzenie nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r.
<b>Arsenau 2006</b>	Arsenau KO, Sultan S, Provenzale DT, et al. Do patient preference influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2006; 4:1135-1142.
<b>Casellas 2005</b>	Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2005 May;11(5):488-96.
<b>ChPL Remsima</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf</a> , dostęp 01.12.2015

<b>D'Haens 2007</b>	D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2007 Feb;132(2):763-86.
<b>EMA 2000</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001098.jsp&amp;mid=Wc0b01ac058004d5c1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001098.jsp&amp;mid=Wc0b01ac058004d5c1</a> , dostęp 09.12.2015
<b>EMA 2001</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000975.jsp&amp;mid=Wc0b01ac058004d5c1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000975.jsp&amp;mid=Wc0b01ac058004d5c1</a> , dostęp 09.12.2015
<b>Essat 2014</b>	Essat M, Tappenden P, Ren S, Bessey A, Archer R, Wong R, Hoque S, Lobo A. Vedolizumab for the treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2014.
<b>FDA 2008</b>	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm119034.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm119034.htm</a> , dostęp 09.12.2015
<b>FDA 2008</b>	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm</a> , dostęp 09.12.2015
<b>FDA 2011</b>	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm</a> , <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm</a> dostęp 09.12.2015
<b>FDA 2011</b>	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251443.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251443.htm</a> dostęp 09.12.2015
<b>FDA 2011</b>	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm</a> , dostęp 09.12.2015
<b>FDA 2011</b>	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm</a> , dostęp 09.12.2015
<b>Gisbert 2015</b>	Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2015 Aug;42(4):391-405.
<b>Informatory o umowach NFZ</b>	Informator o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie NFZ <a href="http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach">http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach</a>
<b>NFZ 2014</b>	Komunikat DGL z dnia 21.07.2015 r., 24.06.2015 r., 23.04.2015 r., 26.03.2015 r. dotyczący wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2014) <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html</a> <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html</a> <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6664.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6664.html</a> <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-6644.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-6644.html</a>
<b>NFZ I-V. 2015</b>	Komunikat DGL z dnia 24.08.2015 r. dotyczący wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-maj 2015) <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6733.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6733.html</a>
<b>Obwieszczenie MZ – 26.08.2015 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. <a href="http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0006/36366/Zalaczn_k-do-obwieszczenia.pdf">http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0006/36366/Zalaczn_k-do-obwieszczenia.pdf</a>
<b>Swinburn 2012</b>	Swinburn P, Elwick H, Bean K, et al. The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. <i>Gut</i> 2012; 61:A237.
<b>Woehl 2008</b>	Woehl A, Hawthorne A, McEwan P. The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis. <i>Gut</i> 2008; 57(Suppl1):A153.

