



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku INFLECTRA (infliksymab)  
we wskazaniu:**

stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie  
pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego  
(WZJG) (ICD-10 K51)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-48/2015

Data ukończenia: Grudzień 2015

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Hospira UK Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Hospira UK Limited 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:** Hospira UK Limited.

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>5-ASA</b>	kwas 5-aminosalicylowy
<b>ACG</b>	Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (American College of Gastroenterology )
<b>ADA</b>	adalimumab
<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>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSG</b>	Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (British Society of Gastroenterology )
<b>BSPGHAN</b>	British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>CAG</b>	Canadian Association of Gastroenterology
<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>ChLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<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>ECCO</b>	Europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohna (European Crohn's and Colitis Organisation)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESPGHAN</b>	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>i.v.</b>	podanie dożylnie
<b>IBD</b>	The Pediatric Porto Inflammatory Bowel Disease Working group of ESPGHAN
<b>IBDQ</b>	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

<b>INF</b>	Infliksymab
<b>IQR</b>	przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<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>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NChZJ</b>	nieswoiste choroby zapalne jelit
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Ni</b>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>Nk</b>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
<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>p.o.</b>	podanie doustne
<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>PTGE</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
<b>PUCAI</b>	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
<b>q12w</b>	podawany co 12 tygodni
<b>q8w</b>	podawany co 8 tygodni
<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. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<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>SF-36</b>	Short Form-36
<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 (ang. tumor necrosis factor)
<b>UCDAI</b>	skala aktywności WZJG (Ulcerative Colitis Disease Activity Index)
<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>WGO</b>	World Gastroenterology Organisation
<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>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	40
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności dla populacji pediatrycznej (6-17 lat) .....	41
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności dla populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) .....	42
4.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
4.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej (6-17 lat) .....	44
<b>Kolektomia .....</b>	<b>45</b>

4.2.1.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji pacjentów dorosłych ( $\geq 18$ lat) .....	46
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	51
4.2.3.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51
4.2.4.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	54
4.3.	Komentarz Agencji .....	56
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>58</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	63
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości .....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	69
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	70
5.4.	Komentarz Agencji .....	71
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>73</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	81
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	83
6.4.	Komentarz Agencji .....	86
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>87</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>88</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>90</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>93</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>94</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	94
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	95
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>96</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>99</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>101</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.10.2015  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.393.2015.4.LP

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - **Inflectra (infliksymab)**, proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881
  - Wnioskowane wskazanie:  
stosowany 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:

- Bezpłatnie
- 

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
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

**Hospira UK Ltd**, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire CV31 3RW, Wielka Brytania.

---

Wnioskodawca

**Hospira UK Ltd**, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire CV31 3RW, Wielka Brytania.

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.10.2015 r. znak PLA.4600.393.2015.4.LP (data wpływu do AOTMiT 19.10.2015 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:

- **Inflectra (infliksymbab)**, proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881

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, znak AOTMiT-OT-4351-48/TI/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.12.2015 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLA.4600.2632(4).2015.MR z dnia 25.11.2015.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Inflectra (infliksymbab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted] Warszawa, 2015.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Inflectra (infliksymbab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted] Warszawa, 2015.
- Analiza ekonomiczna dla leku Inflectra (infliksymbab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted] Warszawa, 2015.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Inflectra (infliksymbab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted] Warszawa, 2015.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Inflectra (infliksymbab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [redacted] Warszawa, 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych pismem z dnia 25.11.2015 znak PLR.4600.2632(4).2015.MR) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej (zgodnie z pismem z dnia 06.11.2015, znak AOTMiT-OT-4351-48/TI/2015).

**Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)**

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
<b>Analiza kliniczna</b>	
Analiza kliniczna <b>nie zawiera</b> opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. W populacji pediatrycznej nie opisano zabiegu kolektomii, natomiast w populacji osób dorosłych nie zdefiniowano „kontynuacji dotychczasowego/standardowego leczenia” (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).	Patrz Rozdział 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Przegląd systematyczny badań pierwotnych <b>nie zawiera</b> porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W populacji pediatrycznej <b>nie uwzględniono</b> zabiegu kolektomii (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	
W populacji pediatrycznej <b>istnieje</b> technologia opcjonalna – zabieg kolektomii (§ 4. ust. 4	

Rozporządzenia).	
Analiza ekonomiczna	
<p><u>Populacja pediatryczna</u>  Aktualnie infliksymab nie jest finansowany w ramach programu lekowego w indukcji remisji u dzieci z ciężką postacią WZJG. W związku z tym zabieg kolektomii stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w populacji docelowej. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca w ramach analizy użyteczności kosztowej powinien wykonywać porównanie z zabiegiem kolektomii, co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce. <u>Biorąc pod uwagę powyższe, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych odnośnie analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania infliksymab vs zabieg kolektomii (§ 5 Rozporządzenia).</u></p> <p><u>Populacja dorosłych</u>  W analizie wrażliwości <b>pominięto</b> istotny parametr modelu, którego zmiana może wpłynąć na wyniki analizy. W ramach analizy wrażliwości <b>nie testowano</b> parametrów dotyczących skuteczności klinicznej i kosztów oraz możliwości ponownego włączenia do programu lekowego w „scenariuszu nowym” (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).  Analiza wrażliwości <b>nie zawiera</b> uzasadnienia zakresów zmienności dla parametru testowanego w scenariuszu D (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).  <b>Nie przedstawiono</b> wyników analizy wrażliwości w postaci wartości ICUR (§ 5. ust.9 pkt 3 Rozporządzenia).</p>	<p>Patrz Rozdział 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”</p>

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<b>Inflectra</b> , proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881
<b>Kod ATC</b>	L04AB02 - leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ )
<b>Substancja czynna</b>	<b>Infliksymab</b>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
<b>Dawkowanie</b>	<u>Dorośli (w wieku <math>\geq</math> 18 lat):</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu. <u>Dzieci i młodzież (w wieku 6-17 lat):</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia.
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy Inflectra należy podawać dożylnie.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną $\alpha$ (TNF $\beta$ ).

Źródło: ChPL Inflectra

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.2013
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroba Crohna u dzieci i młodzieży i dorosłych, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży i dorosłych, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca.
<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 Inflectra

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Inflectra nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, jednakże w 2012 roku Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał pozytywną decyzję refundacyjną dla preparatu Remicade (infliksymbab), stosowanego w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”<sup>1</sup>.

Równolegle do niniejszej analizy weryfikacyjnej toczy się postępowanie w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Remsima (infliksymbab), 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 oraz pacjentów dorosłych.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	■ PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań w grupie limitowej 1050.3, blokery TNF – infliksymbab o leczenie podtrzymujące dorosłych chorych z ciężką czynną postacią WZJG niedostatecznie reagujących na leczenie standardowe, leczenie indukcyjne i podtrzymujące dorosłych chorych z umiarkowaną czynną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie standardowe oraz leczenie dzieci i młodzieży (6-17 lat) niedostatecznie reagujących na leczenie standardowe.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	■

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Preparat Inflectra (infliksymbab) stosowany we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 6 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <p>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 u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAl u osób w wieku &lt; 18 r.ż.), lub</p> <p>2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</p> <p>3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</p> <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 steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p>

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

	<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>ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</li> <li>hypomagnezemii lub</li> <li>potencjalnych interakcji lekowych lub</li> <li>hiperkaliemii lub</li> <li>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>zaburzenia czynności nerek;</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>trudne do opanowania zakażenia;</li> <li>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 inflksymabu.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci 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>przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</li> <li>łączny czas terapii infliksimabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej określonego poniżej</li> <li>nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</li> <li>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>nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</li> <li>ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;</li> <li>umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</li> <li>niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>przewlekła niewydolność oddechowa;</li> <li>przewlekła niewydolność nerek;</li> <li>przewlekła niewydolność wątroby;</li> <li>zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</li> <li>choroba alkoholowa, poa koholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;</li> <li>ciąża lub kamienie piersią;</li> <li>rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</li> <li>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>terapia indukcyjna – 14 tygodni;</li> <li>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 albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.</li> </ol>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym</b></p>	<p>Zakończenie leczenia następuje w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI lub</li> <li>wystąpienia działań niepożądanych leczenia lub</li> <li>wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</li> </ol>

#### Komentarz AOTMiT

Należy podkreślić, że pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego **nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej z zastosowaniem infliksymabu – patrz rozdział 4.3. „Komentarz Agencji”**.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Inflectra lek ten jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, a także u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub, u których leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Dawkowanie to 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego

leczenia infliksymabem u dzieci, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia oraz u dorosłych, którzy nie zareagowali na leczenie w ciągu 14 tygodniowej terapii. Wnioskowany program lekowy zgodny jest ze wskazaniem rejestracyjnym, wprowadza jednak ograniczenie czasu leczenia (pomimo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie) do maksymalnie 12 miesięcy, co nie wynika z ChPL.

### 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 możliwość leczenia pacjentów z ciężką postacią WZJG, obejmującą:

- terapię podtrzymującą u pacjentów dorosłych (stanowiącą kontynuację terapii indukcyjnej, która jest obecnie finansowana u tych pacjentów),
- terapię indukcyjną i podtrzymującą u pacjentów w wieku 6-17lat.

Kryteria włączenia pacjentów zawarte w treści uzgodnionego programu lekowego, obejmujące ciężką postać WZJG, są węższe niż wskazanie uwzględnione w przedłożonych przez wnioskodawcę analizach, odnoszących się również do umiarkowanej postaci WZJG u pacjentów dorosłych.

Aktualnie oceniane programy lekowe (dla produktu Inflectra w populacji ogólnej, oraz dla produktu Remsima, zarówno w populacji pediatrycznej jak i populacji dorosłych), są zbieżne ze sobą. Najważniejszą różnicą pomiędzy nimi, a obecnie funkcjonującym programem lekowym (B.55) jest poszerzenie populacji o dzieci i młodzież (6-17 lat) oraz wprowadzenie leczenia podtrzymującego.

Uwagi analityków Agencji oraz ekspertów do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, pozostają takie same jak dla obecnie finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra.

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

## 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 istotną rolę odgrywa aktywacja populacji Th1, we WZJG dominuje aktywacja populacji Th2, odpowiedzialnej za produkcję interleukin. Wywołuje to zwiększoną produkcję przeciwciał (dominujący hormonalny typ odpowiedzi immunologicznej). Istotą procesu zapalnego jelit jest przewaga cytokin prozapalnych (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 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego 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 rozwijają 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 rozdzęcie 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 (oceniającego 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. Większość używanych skal, określających aktywność choroby, została opracowana na potrzeby pacjentów dorosłych, a następnie zmodyfikowana do zastosowania u dzieci.

W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby najczęściej stosuje się klasyfikację:

- skalę Mayo lub
- skalę PUCAI (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

**Skala Mayo** służy 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 6. 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 naczyń, niewielka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyń, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	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	

Turner i wsp. w 2007 roku zaproponowali ocenę ciężkości rzutu choroby u dzieci (**PUCAI**) na podstawie nieinwazyjnej skali punktowej, opartej na objawach chorobowych. W ocenie aktywności chorobowej uwzględnione zostały następujące statystycznie istotne objawy: ból brzucha, krwawienie z układu pokarmowego, konsystencja stolców i ich liczba w ciągu doby, oddawanie stolca w nocy oraz poziom aktywności pacjenta. W zależności od liczby uzyskanych punktów oceniana jest ciężkość rzutu choroby.

**Tabela 7. Klasyfikacja PUCAI**

Oceniany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
Ból brzucha	Brak	0
	Ból, który może być ignorowany	5
	Ból, który nie może być ignorowany	10
Krwawienie z odbytnicy	Brak	0
	Niewielka ilość krwi, mniej niż w <50% stolców	10
	Mała ilość krwi w większości stolców	20
Konsystencja stolca	Duża ilość krwi w ponad 50% stolców	30
	Uformowany	0
	Częściowo uformowany	5
Ilość stolców/dobę	Nieufornowany całkowicie	10
	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Stolce w nocy (jakiegokolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia)	Nie	0
	Tak	10
Poziom aktywności	Nie ogranicza aktywności	0
	Sporadyczne ograniczenie aktywności	5
	Poważne ograniczenie aktywności	10
<b>SUMA</b>		<b>0-85</b>
Interpretacja wyników klasyfikacji PUCAI: ≥65 pkt. – ciężki rzut; 35-64 pkt. – rzut umiarkowany; 10-34 pkt. – rzut łagodny;		



<10 pkt. – postać nieaktywna (remisja).

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 wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Zakładając, że w Polsce zapadalność na WZJG nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznawane około 700 przypadków WZJG i około 180 – 250 ChL-C, a liczba chorych przekracza znacznie 50 000. Pierwsze ogólnopolskie badanie zachorowalności wśród dzieci, prowadzone w latach 2003-2004, mówi o ponad 250 nowo rozpoznanych przypadkach rocznie

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. Istnieją tylko pojedyncze badania oceniające ciężkość rzutu WZJG w populacji dziecięcej, wskazujące na rozpoznanie ciężkiej postaci choroby u ok. 15 - 57% pacjentów w tej grupie wiekowej. Należy zaznaczyć, że ryzyko występowania ciężkiego rzutu u dorosłych pacjentów jest mniejsze i wynosi 15-25%. Wykazane różnice mogą być związane z rozległością zmian zapalnych u dorosłych i dzieci. Postać rozległa występuje u 60% do 80% wszystkich przypadków WZJG mających początek w okresie dziecięcym, dwa razy częściej niż w przypadku pacjentów dorosłych. Ponieważ stopień rozległości zmian zapalnych związany jest z ciężkością choroby, WZJG w populacji pediatrycznej ma gorszy przebieg, u 30% do 40% zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii w ciągu 10 lat trwania choroby, w porównaniu do 20% u dorosłych pacjentów.

## 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 wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego 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 i adalimumab.
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

Według danych NFZ, liczba pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w 2014 roku wynosiła 206. Należy podkreślić, że ta liczba odnosi się wyłącznie do populacji dorosłych pacjentów i nie uwzględnia leczenia podtrzymującego.

**Tabela 8. Liczba populacji docelowej na podstawie danych NFZ**

Parametry		2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.*
Liczba pacjentów > 18 r.ż. (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

\*niepełny rok;

**Tabela 9. Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” z wyodrębnieniem pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku, w latach 2012-2015.**


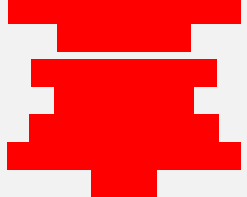
Kod zakresu świadczeń	2014		2015*	
	Liczba pacjentów	w tym liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku	Liczba pacjentów	w tym liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku
SUMA	206	206	149	106

\*niepełny rok;

Liczebność populacji docelowej oszacowanej przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Roczna liczebność populacji docelowej wskazana przez ekspertów klinicznych**

Ekspert	Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Roczna liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Roczna liczebność populacji w Polsce ze w populacji docelowej, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.
<b>Populacja pacjentów dorosłych</b>			
<b>Dr hab. Elżbieta Poniewierka</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	„Choruje od 10-15 osób na 100 tys populacji z tego wydaje mi się że 5 może wymagać leczenia biologicznego”.	„Z moich obserwacji wynika że leczenie to otrzymuje ok 30% osób wymagających takiego leczenia”.	„Ok 3-4 pacjentów na 100 tys populacji”.
<b>Prof. dr hab. Jarosław Reguła</b> Konsultant Krajowy do spraw gastroenterologii	„Okolo 300 osób – dla obu preparatów”	„Trudno powiedzieć – okolo 50”	„Okolo 300 osób”
<b>Populacja pediatryczna (6-17 lat)</b>			

<b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka- Szaflarska</b>  Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	„Szacuje ok. 40 pacjentów rocznie”.	„Ok. 25-30 pacjentów”.	„Ok. 35 pacjentów”.
	„Większa dostępność leku biologicznego w programie terapeutycznym leczenia dzieci z wzjg może zwiększyć zastosowanie do ok. 60-80/rok.”	„W latach 2009-2013 leczenie biologiczne wzjg w wieku 6-18 rok życia przeprowadzono u 56 dzieci z zaznaczającą się tendencją wzrostową. Można oszacować aktualne zastosowanie infliximabu w leczeniu WZJG na 25-30/rok.”	„Większa dostępność leku biologicznego w programie terapeutycznym leczenia dzieci z wzjg może zwiększyć zastosowanie do ok. 60-80/rok.”
	„Okolo 100 pacjentów (remsima i inflectra)”.	„Okolo 30 pacjentów (dla remsimy i inflectry)”.	„Okolo 100 pacjentów ( remsima 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 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o ciężkim przebiegu, przeprowadzono w dniu 03.11.2015. Odnaleziono łącznie 12 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z ciężką postacią WZJG, w tym 7 publikacji dotyczących leczenia pacjentów dorosłych (PTGE 2013, PTGE 2015, ECCO 2013, CAG 2015, BSG 2011, WGO 2009, ACG 2010), 3 publikacje skierowane do populacji pacjentów w wieku 6-17 lat (ECCO/ESPGHAN 2012, ECCO/ ESPGHAN/IBD 2011, BSPGHAN 2010) oraz 2 publikacje wydające zalecenia wspólne dla pacjentów dorosłych i pediatrycznych (NICE 2013, NICE 2015).

Jako rekomendowane preparaty w leczeniu indukcyjnym, zarówno u pacjentów dorosłych jak i pacjentów pediatrycznych, u których leczenie za pomocą kortykosteroidów i tiopuryn (azatiopryna, 6-markaptopryna) okazało się nieskuteczne, wszystkie wytyczne wymieniają preparaty anty-TNF (w tym infliksymbab) oraz inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) jako terapię ratunkową. Wytyczne BSG 2011 oraz NICE 2013 rekomendują zastosowanie cyklosporyny w pierwszej linii leczenia ratunkowego u pacjentów z ciężką postacią WZJG. Jednocześnie stosowanie infliksymbabu jest zalecane tylko w przypadku przeciwwskazań dla cyklosporyny. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii.

Wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą). Jako rekomendowane leczenie podtrzymujące, pierwszą linią terapii jest sulfasalazylna lub mesalazylna, natomiast lekami drugiego wyboru w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności ww. terapii są tiopuryny. U chorych, u których osiągnięto remisję w ramach terapii ratunkowej poprzez zastosowanie infliksymbabu, należy rozważyć, kontynuację terapii anty-TNF (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z tiopurynami). Wytyczne BSG 2011 nie rekomendują natomiast leków anty-TNF oraz sterydoterapii w leczeniu podtrzymującym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Zalecenia praktyki klinicznej przedstawiono w podziale na grupę wiekową, do której zostały skierowane

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGE (Polska) 2013	<p style="text-align: center;"><b>Pacjenci dorośli</b></p> <p>Celem leczenia jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Steroidy są lekami stosowanymi tylko do indukcji remisji i ich dawki powinny być sukcesywnie redukowane. Nie zaleca się wielokrotnego powtarzania steroidoterapii oraz przewlekłego stosowania nawet małych dawek steroidów.</p> <p><b>Steroidooporność/steroidozależność</b></p> <p>W przypadku wystąpienia zjawiska steroidooporności lub steroidozależności należy zastosować preparaty z grupy tiopuryn (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.). W przypadkach steroidooporności u chorych o ciężkim przebiegu WZJG postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków anty-TNF lub inhibitorów kalcyneuryny. Należy także rozważyć leczenie operacyjne</p> <p><b>Brak remisji po leczeniu GKS i tiopurynami</b></p> <p>W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anty-TNF. Najwięcej danych na temat skuteczności terapeutycznej w omawianej sytuacji klinicznej dotyczy infliksymabu (INF). Lek ten powinien być stosowany w dawce 5–10 mg/kg m.c. dożylnie w trzech dawkach indukcyjnych w tygodniach 0.–2.–6. W przypadku odpowiedzi na leczenie terapię INF kontynuuje się podtrzymującymi wlewami leku co 8 tygodni. Należy także podkreślić, że mamy coraz więcej danych dotyczących przydatności adalimumabu (ADA) u pacjentów z aktywną postacią WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi. Adalimumab stosuje się w iniekcjach podskórnych w dawce 160 mg w tygodniu 0., 80mg w tygodniu 2. i następnie w dawce 40mg co 2 tygodnie.</p> <p><b>Leczenie indukcyjne ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</b></p> <p>Chorzy z ciężkim rzutem WZJG powinni być hospitalizowani. W przypadkach o szczególnie ciężkim przebiegu nie należy zwlekać z podjęciem leczenia operacyjnego.</p> <p>Lekami z wyboru w ciężkim rzucie WZJG są steroidy o działaniu układowym podawane dożylnie w dawce dobowej nieprzekraczającej 60 mg w przeliczeniu na metyloprednizolon (400 mg w prze liczeniu na hydrokortyzon). Każdy chory z ciężkim rzutem WZJG powinien być leczony w warunkach szpitalnych.</p> <p>W przypadkach steroidooporności u chorych o ciężkim przebiegu WZJG postępowaniem z wyboru jest zastosowanie leków anty-TNF lub inhibitorów kalcyneuryny. Należy także rozważyć leczenie operacyjne.</p> <p>W przypadku nieskuteczności steroidoterapii po 3–4 dniach leczenia należy rozważyć terapię ratunkową cyklosporyną (2 mg/kg m.c. dożylnie) lub infliksymabem (pojedyncza dawka 5–10 mg/ kg m.c.). Brak poprawy jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego. U chorych z częściową odpowiedzią kliniczną można kontynuować takie leczenie, jednak nie dłużej niż 7–10 dni. Powyżej tego okresu uzyskanie remisji klinicznej jest mało prawdopodobne, a zwiększa się istotnie liczba powikłań. Wzrasta także śmiertelność okołoperacyjna chorych poddanych wówczas kolektomii.</p> <p>Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę INF czy cyklosporyny. Wydaje się, że skuteczność obu leków jest zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny (INF – głównie powikłania infekcyjne; cyklosporyna – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, infekcje oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą INF jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs kilkudniowa terapia). Eksperti ECCO wskazują również na istotny fakt większego doświadczenia gastroenterologów ze stosowaniem INF w nieswoistych chorobach zapalnych jelit, wynikającego z powszechności leczenia anty-TNF w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Lepsza znajomość profilu działania INF może mieć więc przełożenie na skuteczniejsze zapobieganie i leczenie ewentualnych działań niepożądanych po INF w porównaniu z tymi, które mogą wystąpić podczas leczenia cyklosporyną</p> <p>W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</p> <p><b>Leczenie podtrzymujące ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</b></p> <p>W leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu remisji za pomocą terapii ratunkowej stosuje się leki immunosupresyjne (tiopuryny, a w razie stwierdzenia ich nieskuteczności cyklosporynę) lub infliksymab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.</p> <p>U chorych, u których osiągnięto remisję w ramach terapii ratunkowej poprzez zastosowanie INF, należy rozważyć, oprócz leczenia tiopurynami, kontynuację terapii INF. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań sugerują, że zastosowanie terapii łączonej INF i tiopurynami daje lepsze rezultaty niż monoterapia INF lub azatiopryną/6-merkaptopuryną. W przypadku stwierdzonej wcześniej nieskuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazane jest leczenie podtrzymujące INF w monoterapii.</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne</b></p> <p>Leczenie chirurgiczne należy rozważyć w każdym przypadku ciężkiego rzutu WZJG. Wskazaniami do pilnego leczenia operacyjnego są ponadto: perforacja, toksyczne rozdęcie okrężnicy, masywne krwawienie z przewodu pokarmowego. Brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne oraz rak jelita grubego są wskazaniami do planowego leczenia chirurgicznego.</p>
	Aktualizacja wytycznych PTGE

<p><b>(Polska)</b> <b>2015</b></p>	<p>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 zapalenia jelita grubego wrzodziejące u pacjentów z opornością lub nietolerancją na standardowe leczenie.</p> <p><u>Aktualizacja wytycznych nie odnosi się do stosowania infliksymabu w leczeniu WZJG.</u></p>
<p><b>ECCO</b> <b>(Europa)</b> <b>2012</b></p>	<p><b>Indukcja remisji w umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Umiarkowana postać WZJG</u></li> </ul> <p>Adalimumab lub infliksymab zalecany jest u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (EL 1b, RG B) i tiopurynami (EL 1b, RG B).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ciężka postać WZJG</u></li> </ul> <p>Odpowiedź na leczenie sterydami dożylnymi najlepiej jest ocenić ok. trzeciego dnia terapii (EL 2b, RG B). Możliwości leczenia, w tym zabieg kolektomii, należy omówić u pacjentów z ciężką aktywną postacią WZJG, nie reagujących na terapię sterydami dożylnymi. Druga linia terapii z zastosowaniem cyklosporyny (EL 1b, RG B) lub infliksymabu (EL 1b, RG B) lub takrolimusu (EL 4, RG C) może być użyteczna. Jeśli nie ma poprawy w ciągu 4-7 dni terapii ratunkowej, zalecane jest przeprowadzenie zabiegu kolektomii (EL 4, RG C). Trzecia linia leczenia (terapia ratunkowa z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny lub infliksymabu) powinna być przeprowadzona w ośrodku specjalistycznym (EL4, RG C). Wytyczne zalecają jedną próbę terapii ratunkowej przed zabiegiem kolektomii.</p> <p>W ciężkiej aktywnej postaci choroby z objawami toksycznymi, leczenie powinno odbywać się w warunkach szpitalnych (EL 5, RG D) i polegać na podaniu dożylnym glikokortykosteroidów. W przypadku nietolerancji glikokortykosteroidów podawanych dożylnie, opcją terapeutyczną jest stosowanie dożylniej cyklosporyny (EL 1b, RG B), infliksymabu (EL 1b, RG B) lub takrolimusu (EL 4, RG C). Takrolimus jest zalecany także u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (EL 2b, RG C) lub tiopurynami (EL 4, RG C). W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii (EL 4, RG C).</p> <p><b>Leczenie podtrzymujące</b></p> <p>Wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie, 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 anty-TNF, zarówno utrzymanie remisji stosując azatioprynę / merkaptopurynę (EL 4, RG C), jak i kontynuacja leczenia anty-TNF z lub bez tiopuryny (EL 1a, RG A) jest właściwe. U pacjentów z ciężkim zapaleniem jelita grubego, odpowiadających na leczenie sterydami dożylnymi lub infliksymabem, cyklosporyną, azatiopryną / merkaptopuryną, należy uwzględnić terapię podtrzymującą (EL 2b, RG 3). U pacjentów odpowiadających na leczenie infliksymabem można zastosować kontynuację tej terapii w leczeniu podtrzymującym (EL 4, RG C).</p> <p>Wytyczne nie wyszczególniają postępowania klinicznego u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.</p> <p>Poziom dowodów (evidence levels - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła 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.</p>
<p><b>CAG</b> <b>(Kanada)</b> <b>2015</b></p>	<p><b>Konsensus postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG.</b></p> <p><b>Stosowanie kortykosteroidów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną UC, zaleca doustne GKS jako leczenie pierwszego rzutu w celu wywołania całkowitej remisji.</li> </ul> <p><b>Stosowanie immunosupresantów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z WZJG, nie zaleca się stosowania tiopuryny w monoterapii w celu wywołania całkowitej remisji.</li> <li>• W wybranych chorych z WZJG, którzy osiągnęli remisję objawów stosując doustne GKS, proponuje się tiopuryny w monoterapii jako opcję, aby utrzymać pełną remisję wolną od GKS.</li> <li>• U chorych z WZJG, nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii w celu wywołania lub utrzymania całkowitej remisji.</li> </ul> <p><b>Stosowanie terapii anty-TNF (infiksymab, adalimumab i golimumab):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z WZJG, którzy nie reagują na tiopuryny lub GKS, zaleca się terapię anty-TNF do wywołania pełnej remisji wolnej od GKS. Terapia anty-TNF wykazała skuteczność w indukcji i podtrzymaniu remisji u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią WZJG.</li> <li>• Terapię anty-TNF rekomenduje bardziej się w połączeniu z tiopuryną lub metotreksatem, niż w stosowaniu w monoterapii w celu wywołania całkowitej remisji.</li> <li>• U pacjentów z WZJG steroidozależnym, zaleca się terapię anty-TNF do indukowania i utrzymywania pełnej remisji.</li> <li>• U chorych z WZJG, którzy reagują na leczenie anty-TNF w celu wywołania indukacji remisji, zaleca się kontynuowanie terapii anty-TNF, aby utrzymać całkowitą remisję.</li> <li>• U chorych z WZJG, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie preparatami anty-TNF, zalecane jest zwiększenie dawki w celu uzyskania pełnej remisji.</li> <li>• U chorych z WZJG, którzy tracą odpowiedź na leczenie stosując anty-TNF w terapii podtrzymującej,</li> </ul>

	<p>zaleca się optymalizację dawki w celu odzyskania całkowitej remisji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną WZJG, którzy nie reagują na GKS, tiopuryny lub anti-TNF, zaleca się vedolizumab do wywołania pełnej remisji.</li> </ul> <p><b>Stosowanie innych leków:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG, którzy nie reagują na kortykosteroidy, tiopuryny lub anti-TNF, zaleca się vedolizumab do wywołania pełnej remisji wolnej od GKS.</li> <li>U chorych z WZJG, którzy reagują na terapię vedolizumabem zaleca się kontynuację terapii vedolizumabem aby utrzymać pełną remisję wolną od GKS.</li> </ul>
<p><b>BSG</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <b>2011</b></p>	<p><b>Leczenie dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG</b></p> <p>Steroidy dożylnie zwykle są stosowane przez okres do 5 dni. Nie wykazano korzyści klinicznych z przedłużenia sterydoterapii do okresu dłuższego niż 7-10 dni.</p> <p>Jeśli sterydoterapia nie przynosi poprawy lub następuje pogorszenie, rekomenduje się zastosowanie terapii ratunkowej przy użyciu infliksymabu lub cyklosporyny. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie ratunkowe w ciągu 4 – 7 dni, rekomendowany jest zabieg kolektomii (EL1b, RG B).</p> <p>Autorzy powołali się na wytyczne NICE, rekomendujące zastosowanie cyklosporyny w pierwszej linii leczenia ratunkowego u pacjentów z ciężką postacią WZJG. Jednocześnie stosowanie infliksymabu jest zalecane tylko w przypadku przeciwwskazań dla cyklosporyny. Uargumentowano to brakiem danych dowodzących wyższości infliksymabu nad cyklosporyną.</p> <p>U pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie immunosupresyjnie (azatiopryna, mekaptopuryna), kolejną opcją jest zabieg chirurgiczny.</p> <p><b>Terapia ratunkowa infliksymabem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia indukcyjna w dawce 5 mg / kg (podanie leku odpowiednio w 0, 2 i 6 tygodniu). Efekty uboczne związane ze stosowaniem INF, w tym ryzyko śmierci, powinny być omawiane z pacjentem przed rozpoczęciem terapii (EL 2, RG C).</li> <li>INF należy podawać jako terapię pomostową do długofalowego leczenia immunosupresyjnego, za pomocą azatiopryny/merkaptopuryny..</li> <li>Nie zaleca się stosowanie cyklosporyny po terapii infliksymabem i odwrotnie (EL5, RG B).</li> </ul> <p><b>Terapia podtrzymująca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, jako terapię podtrzymującą rekomenduje się aminosalicylany, azatioprynę, merkaptopurynę w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby.</li> <li>Leczenie podtrzymujące infliksymabem w WZJG nie jest zalecane ze względu na niski odsetek pacjentów osiągających remisję związaną z brakiem steroidozależności po 1 roku i ograniczone dane dotyczące późniejszej konieczności kolektomii (EL1b, RG C).</li> </ul> <p>Długotrwałe leczenie steroidami jest nie do przyjęcia. Jeśli sterydoterapia nie może być wycofana, należy rozważyć zabieg chirurgiczny.</p> <p>Poziom dowodów (<i>evidence levels</i> - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Oparte na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
<p><b>WGO</b> <b>2009</b></p>	<p><b>Ciężka aktywność WZJG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomendowane technologie medyczne: 5-ASA w postaci wlewk doodbytnicznych lub w postaci doustnej, sterydoterapia podawana dożylnie lub doodbytniczo, cyklosporyna lub infliksymab podawany w postaci wlewków dożylnych.</li> <li>Infliksymab stosuje się jako lek ratunkowy w sterydoopornej, ciężkiej postaci WZJG.</li> </ul>
<p><b>ACG</b> <b>(USA)</b> <b>2010</b></p>	<p><b>Ciężka postać WZJG u dorosłych pacjentów</b></p> <p>Chorzy oporni na leczenie maksymalnymi dawkami doustnego prednizolonu, aminosalicylanów i leków miejscowych, powinni być leczeni infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c., jeśli nie wymagają pilnej hospitalizacji ale nadal mają poważne objawy pomimo optymalnej dawki doustnych steroidów (siła zalecenia A).</p> <p>Pacjenci, u których wystąpiły objawy toksyczne, powinni być hospitalizowani i otrzymać dożylnie sterydy w dawce dziennej odpowiadającej 300 mg hydrokortyzonu lub 60 mg metyloprednizolonu (siła zalecenia C). Niepowodzenie leczenia w ciągu 3-5 dni jest wskazaniem do kolektomii (siła zalecenia B) lub leczenia cyklosporyną podaną dożylnie (siła zalecenia A). Nie ma żadnych korzyści z terapii wyższą dzienną dawką steroidów, co może natomiast narażać pacjentów na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Infliksymab może zapobiegać kolektomii u chorych po niepowodzeniu dożylnych sterydów, ale jego długofalowa skuteczność nie jest znana (siła zalecenia A).</p> <p>Stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Oparte na Dowodach. Charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
<b>Populacja pacjentów dorosłych oraz pediatryczna</b>	
<p><b>NICE</b> <b>(Anglia)</b></p>	<p>Infliksymab, adalimumab i golimumab są rekomendowane w ramach wskazań, w których są dopuszczone do obrotu, jako opcja terapeutyczna leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów,</li> </ul>

<p><b>2013, 2015</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów w wieku 6-17 lat 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.</li> </ul> <p><b>Wszystkie postacie WZJG</b></p> <p>U wszystkich chorych, u których nie zaobserwowano poprawy po 4 tygodniach leczenia pierwszego rzutu aminosalicylanami lub stwierdzono pogorszenie objawów należy rozważyć dodanie do terapii prednizolonu w formie doustnej. Jednocześnie należy przerwać stosowanie dipropionianu beklometazonu. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie doustnym prednizolonem przez 2-4 tygodni, należy rozważyć dodanie takrolimusu w postaci doustnej do obecnej terapii.</p> <p><b>Indukowanie remisji w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dorosłych młodzieży i dzieci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dla osób przyjmowanych do szpitala z ciężką postacią WZJG rekomenduje się dożylnie podanie GKS i ocenę prawdopodobieństwa potrzeby operacji.</li> <li>Do terapii dożylnych GKS rekomenduje się dołączenie cyklosporyny lub rozważanie operacji u osób, które mają niewystarczającą /brak poprawy w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia terapii GKS dożylnie lub u których objawy nasilają się pomimo leczenia GKS.</li> <li>Cyklosporynę dożylnie w monoterapii lub operację rekomenduje się dla pacjentów: którzy nie tolerują lub dla których dożylnie podanie kortykosteroidów jest przeciwwskazane.</li> <li>Stosowanie infliksymabu jest rekomendowane dla pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie niewłaściwa.</li> </ul> <p><b>Podtrzymanie remisji w leczeniu ciężkiej postaci WZJG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się azatioprynę lub merkaptopurynę w postaci doustnej</li> <li>U osób, nie tolerują lub dla których azatiopryna i / lub merkaptopuryna jest przeciwwskazana, zaleca się aminosalicylany.</li> </ul>
<b>Populacja pediatryczna</b>	
<p><b>ECCO / ESPGHAN (Europa) 2012</b></p>	<p><b>Indukcja remisji w umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u dzieci</b></p> <p><b>Kortykosteroidy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doustna sterydoterapia jest rekomendowana w umiarkowanej postaci WZJG z objawami układowymi i u wybranych dzieci z ciężką postacią choroby bez objawów ogólnych, a także u pacjentów nieosiągających remisji pomimo optymalnego leczenia 5-ASA. Większość pacjentów z ciężką postacią WZJG powinno być skierowanych do dożylnej steroidoterapii (EL 5, RG D). Dawka prednizonu / prednizolonu powinna wynosić 1 mg / kg do 40 mg raz dziennie (EL 2a, RG B).</li> </ul> <p><b>Preparaty immunomodulujące</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiopuryny (azatiopryna lub merkaptopuryna) rekomendowane są w utrzymaniu remisji u dzieci z nietolerancją 5-ASA lub osób z częstymi nawrotami (2-3 nawroty w roku) lub ze steroidozależną postacią WZJG pomimo leczenia z zastosowaniem maksymalnych dawek 5-ASA (EL 3b, RG C).</li> <li>Tiopuryny są nieskuteczne w indukcji remisji (EL3b, RG C).</li> <li>W ciężkiej postaci WZJG, tiopuryny zaleca się w leczeniu podtrzymującym remisję indukowaną uprzednią sterydoterapią (EL 4, RG C). Jednakże podtrzymanie remisji za pomocą monoterapii 5-ASA może być rozpatrywane u dzieci nieleczonych uprzednio aminosalicylanami, szybko reagujących na sterydoterapię (EL5, RG D).</li> <li>Terapię cyklosporyną lub takrolimusem, rozpoczętą podczas rzutu ciężkiej postaci WZJG, należy przerwać po 4 miesiącach, przechodząc na tiopuryny (EL 4, RG C)</li> </ul> <p><b>Preparaty biologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infliksymab należy rozważyć w leczeniu dzieci ze stale aktywną/steroidozależną postacią WZJG, po nieskutecznych terapiach opartych na 5-ASA i tiopurynach (EL1b, RG B).</li> <li>Infliksymab należy rozważyć w leczeniu dzieci ze steroidooporną postacią WZJG. Jeśli terapię infliksymabem wprowadzono podczas ciężkiego rzutu WZJG u pacjentów nieleczonych uprzednio tiopurynami, terapia anti-TNF może stanowić terapię pomostową do leczenia tiopurynami. W takim przypadku terapię infliksymabem należy przerwać po 4 - 8 miesiącach (EL 4, RG C).</li> <li>Adalimumab należy stosować tylko u pacjentów, którzy stracili odpowiedź na leczenie lub u których stwierdzono nietolerancję na infliksymab (EL4, RG C).</li> </ul> <p><b>Leczenie chirurgiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kolektomia jest wskazana u dzieci z aktywnym lub steroidozależnym WZJG mimo leczenia maksymalną dawką 5-ASA, tiopurynami, terapią anti-TNF, lub u pacjentów ze stwierdzoną dysplazją okrężnicy (EL 5, RG D).</li> </ul> <p>Poziom dowodów (<i>evidence levels</i> - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Oparte na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
<p><b>ECCO / ESPGHAN /IBD (Europa) 2011</b></p>	<p><b>Konsensus dotyczący rekomendowanego leczenia pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG.</b></p> <p><b>Leczenie początkowe:</b></p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie dożylnym metronidazolem w dawce 1 do 1,5 mg/kg/dzień (maksymalna dawka 60 mg podawana jednorazowo lub w dwóch podzielonych dawkach) jest zalecane w przypadku uzyskanej punktacji w skali PUCAI w przedziale od 40 do 85 pk. U pacjentów należy także rozważyć konsultację chirurgiczną (EL2, RG</li> </ul>

	<p>B).</p> <p>Dodatkowe zalecenia: metyloprednizol stanowi preferowaną opcję terapeutyczną nad hydrokortyzonem z uwagi na mniejsze działanie mineralokortykoidów. Istnieją jedynie ograniczone dowody naukowe dotyczące podawania sterydów doodbytniczo u dzieci w ramach terapii adjuwantowej. Jeżeli wlewy doodbytnicze są tolerowane przez dziecko, mogą być wykonywane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci z aktywnością choroby wg skali PUCAI &gt;45 w 3. dniu leczenia sterydami rozważa się wprowadzenie drugiej linii leczenia (cyklosporynę, takrolimus, infliksymab) (EL2b, RG B)</li> <li>• W przypadku uzyskania punktacji w skali PUCAI &gt;65 w 5. dniu leczenia kortykosteroidami, należy wprowadzić drugą linię leczenia (EL2b, RG B).</li> <li>• Terapia kortykosteroidami może być kontynuowana przez kolejne 2. – 5. dni u dzieci z PUCAI ≤60 i ≥35 punktów w 5. dniu leczenia, przed podjęciem decyzji o wprowadzeniu terapii drugiego rzutu. Pacjenci z PUCAI &lt;35 punktów w 5. dniu leczenia, raczej nie wymagają wprowadzenia drugiej linii (EL2b, RG B).</li> </ul> <p><b>5-ASA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przerwanie terapii preparatami 5-ASA (podanie doustne lub doodbytnicze) u dzieci z ostrym ciężkim WZJG jest zalecane przy przyjęciu do szpitala. U dzieci, które nie stosowały wcześniej preparatów 5-ASA, ich wprowadzenie powinno zostać opóźnione do momentu uzyskania poprawy z leczenia (EL5, RG D).</li> </ul> <p><b>Terapia ratunkowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podejmując decyzję o wprowadzenia drugiej linii leczenia zawsze należy rozważyć konsultację chirurgiczną (EL4, RG C).</li> <li>• U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dożylnymi kortykosteroidami, rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) lub infliksymabu (EL4, RG C).</li> </ul> <p>Dodatkowe zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjentów, u których odnotowano wcześniej brak odpowiedzi na leczenie tiopurynami, preferowaną opcją terapeutyczną jest infl ksymbab, gdyż może być stosowany w leczeniu podtrzymującym w przeciwieństwie do cyklosporyny i takrolimusu, które standardowo są podawane przez 3 do 4 miesięcy, do momentu powrotu do terapii tiopurynami.</li> <li>2. U pacjentów pediatrycznych nietolerujących terapii kortykosteroidami, którzy mają kolejny ostry ciężki rzut WZJG, należy, jako terapię początkową podać inhibitory kalcyneuryny lub infl ksymbab, z wykluczeniem kortykosteroidów.</li> <li>3. Parametrami, które mogą zostać użyte do oceny wystąpienia odpowiedzi na leczenie w krótkim czasie są w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibitorów kalcyneuryny – poprawa w skali PUCAI (20 punktów) w ciągu 5-7 dni;</li> <li>- Infl ksymbab – brak pogorszenia w skali PUCAI w 7 dniu terapii oraz poprawa w skali PUCAI (20 punktów) w ciągu 2 tygodni od momentu pierwszej infuzji. („practice point”).</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Postępowanie ratunkowe (druga linia leczenia) przy braku skuteczności kortykosteroidoterapii u dzieci z WZJG:</b></p> <p><u>Cyklosporyna</u> - dawkowanie początkowe - 2 mg/kg/dobę w infuzji dożylnej, po uzyskaniu remisji doustnie 5-8 mg/kg/dobę w 2 dawkach; zakończenie leczenia po 2-4 msc.</p> <p><u>Infliksymab</u> - dawkowanie początkowe - 5 mg/kg przez 2-4 godzin; następne infuzje po 2 i 6 tyg. od dawki wyjściowej; niektóre ośrodki podają dawkę większą 10 mg/kg a bo powtarzają infuzję po 7-10 dniach1</p> <p><u>Takrolimus</u> - dawkowanie początkowe - 0,1 mg/kg/dobę doustnie w 2 dawkach; zakończenie leczenia po 3-4 msc</p> <p><b>Terapia trzeciej linii</b></p> <p>Terapia sekwencyjna tj. inhibitory kalcyneuryny po infliksymbacie lub na odwrotnie, nie jest rekomendowana (EL5, RG D).</p> <p>Poziom dowodów (<i>evidence levels</i> - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Opartej na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
<p><b>BSPGHAN</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <b>2010</b></p>	<p><b>Leczenie indukcyjne w ciężkiej postaci WZJG u dzieci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni z ciężką postacią WZJG powinni być poddani hospitalizacji w celu zastosowania terapii dożylnej oraz monitorowania parametrów życiowych.</li> <li>• Terapię glukokortykosteroidami podawanymi dożylnie należy stosować w dawkach: hydrokortyzon 2 mg/kg/dawkę 4 razy dziennie, maksymalnie 4 razy 100 mg/dobę lub metyloprednizolon 1-1,5 mg/kg/dobę. Brak poprawy po 72h jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia lub rozważenia przeprowadzenia kolektomii (EL 4).</li> <li>• Intensyfikacja leczenia obejmuje podanie dożylnej cyklosporyny w dawce 2-4 mg/kg/dzień do uzyskania stężenia w surowicy 100-200 ng/mL. Terapię cyklosporyną należy rozważyć u chorych nie reagujących na sterydy, jako leczenie tymczasowe umożliwiające opóźnienie/uniknięcie kolektomii, pozwalające na poprawę stanu zdrowia i rozpoczęcie drugiej linii leczenia immunosupresyjnego. Alternatywę może stanowić takrolimus (EL 3).</li> <li>• Infliksymab stosowany dożylnie może być rozpatrywany u dzieci nieodpowiadających na leczenie w ostrej ciężkiej fazie choroby (EL 3).</li> </ul> <p><b>Leczenie podtrzymujące u dzieci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu podtrzymującym rekomendowaną opcję terapeutyczną dla wszystkich pacjentów stanowią aminosalicylany (EL 4).</li> <li>• Glikokortykosteroidy nie stanowią rekomendowanej opcji terapeutycznej w terapii podtrzymującej u pacjentów z WZJG (EL 3,4 D).</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azatioprynę (2 mg/kg/dzień) lub merkaptopurynę (1-1,25 mg/kg/dzień) należy podawać w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów u których: nie wystąpiła poprawa stanu zdrowia pozwalająca na odstawienie sterydów, lub wystąpił nawrót choroby w ciągu &lt;6 msc, lub 2 lub więcej razy w ciągu roku, pomimo przyjmowanej terapii 5-aminosalicylinami (EL 3D).</li> </ul> <p>Poziom dowodów (<i>evidence levels</i> - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Opartej na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
--	--

**ACG** - American College of Gastroenterology; **ADA** - adalimumab; **BCG** - British Society of Gastroenterology; **BSPGHAN** - British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **CAG** - Canadian Association of Gastroenterology; **ChLC** - choroba Leśniowskiego-Crohna; **ECCO** - European Crohn's and Colitis Organisation; **ESPGHAN** - European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **GKS** - glikokortykosteroidy; **IBD** - The Pediatric Porto Inflammatory Bowel Disease Working group of ESPGHAN; **INF** - infliksymab; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PTGE** - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne; **WGO** - World Gastroenterology Organisation.

**Tabela 12. Poziom wiarygodności (EL) danych i siła zaleceń (RG) na podstawie Oksfordzkiego Centrum Medycyny Opartej 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 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano 7 odpowiedzi, z których 5 przedstawiono w tabeli poniżej, w podziale na populację pediatryczną lub pacjentów dorosłych. Opinia [REDACTED] nie została włączona do procesu oceny leku Inflectra ze względu na zadeklarowanie konfliktu interesów.

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

**Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu dla populacji pediatrycznej (wiek 6–17 lat) według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia	Opinia	Opinia
Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka- Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Populacja pediatryczna (wiek 6–17 lat) – indukcja i leczenie podtrzymujące</b>			

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Cyklosporyna, kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna - w określonych sytuacjach klinicznych. Przy braku skuteczności - zabieg chirurgiczny lub włączenie leczenia biologicznego w ramach JGP.”	„Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zależy od aktywności choroby, ocenianej w skali PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Indeks) i obejmuje preparaty: – 5-ASA - doustnie i/lub doodbytniczo – steroidy – doustnie lub dożylnie – immunomodulatory – tiopuryny (azatiopryna lub me kapturyna) – cyklosporyna – leczenie chirurgiczne.”	„Kolektomia”.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„W ciężkiej postaci choroby cyklosporyna i sterydy, w podtrzymaniu remisji - leki immunosupresyjne.”	„W leczeniu ciężkiej ostrej postaci wzjg cyklosporyna, leczenie chirurgiczne. W podtrzymaniu remisji, steroidy i immunomodulatory.”	„Kolektomia”.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Sterydoterapia”.	„5-ASA (5 aminosalicylany), mesalazyny, steroidy”.	-
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Wg obowiązujących zaleceń najskuteczniejszą proponowaną terapią jest zastosowanie w ostrym ciężkim rzucie WZJG cyklosporyny vs infliksymab (zalecenie ESPGHAN) po nieskutecznej terapii sterydami. Skuteczność obu terapii jest porównywalna.”	„W zależności od stopnia aktywności wzjg wg PUCAI – leczenie ciężkiego rzutu - steroidy dożylnie, w razie braku skuteczności cyklosporyna lub infliximab. Ze wskazaniem na stosowanie leczenia biologicznego, jeżeli zaostrzenie nastąpiło w trakcie leczenia tiopurynami. – leczenie przewlekłej aktywnej choroby lub steroidozależnej lub steroidoopornej - tiopuryny, leczenie biologiczne podtrzymanie remisji - tiopuryny, leczenie biologiczne”.	„Infliximab”.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu dla dorosłych (18 lat i powyżej) według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
<b>Populacja dorosłych (18 lat i powyżej) – leczenie podtrzymujące</b>		
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Leki immunosupresyjne (azatiopryna, 6 merkaptopuryna,) przeciw zapalne (mesalazyna).”	„Mesalazyna, steroidy, leczenie immunomodulujące, leczenie chirurgiczne.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„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”.	„Zastąpi częściowo wymienione wyżej technologie”.

<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	Leki immunosupresyjne, przeciwzapalne – brak skuteczności u wszystkich pacjentów.”	„Steroidy”.
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</b>	„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”	„Zależnie od aktywności i fazy choroby, mesalazyna, steroidy, leczenie immunomodulujące, konieczność leczenia chirurgicznego”.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce obejmuje obecnie stosowanie infliksymabu oraz jest finansowane w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” (WZJG) (ICD-10 K51). Aktualnie refundowany program lekowy obejmuje terapię indukującą remisję (infuzje infliksymabu w 0, 2, 6 tygodniu) u pacjentów dorosłych (powyżej 18 r.ż.).

Aktualnie (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 28 października 2015 r.) w ramach programu lekowego B.55 („Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) refundowane są dwa produkty lecznicze zawierające infliksymab: Remsima i Inflectra.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu WZJG**

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>Infliximabum</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

Źródło: Obwieszczenie z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.

Infliksymab jest ponadto finansowany jest 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 zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”;
- „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej (ICD-10 L 40.0)” (tylko produkt leczniczy Remsima).

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w ramach programu lekowego refundowana jest jedynie terapia indukcyjna (3 pierwsze dawki leku) u dorosłych chorych. Populacja pediatryczna nie ma aktualnie możliwości leczenia biologicznego, natomiast leczenie biologiczne pacjentów dorosłych ogranicza się do leczenia indukcyjnego bez możliwości kontynuacji w ramach leczenia podtrzymującego. Natomiast zdaniem ekspertów: prof. dr hab. n. med. Mieczysławy Czerwionka-Szaflarskiej (Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej) oraz

istnieje możliwość rozliczania infliksymabu w ramach procedury JGP (JGP F 58) w leczeniu pacjentów (18 rż<) z WZJG. Jednocześnie zdaniem części ekspertów dostęp do takiego leczenia jest znacznie ograniczony, np. z powodu braku akceptacji kierownictwa szpitali.

Równoległe do niniejszej analizy weryfikacyjnej, w AOTM toczony jest postępowanie w sprawie objęcia refundacją:

- produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w populacji dorosłej (powyżej 18 r.ż.);
- produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w populacji dzieci i młodzieży (6-17 r.ż.).

Wnioskowane (oraz aktualny) programy lekowe różnią się od siebie pod względem:

- stosowanej skali oceny aktywności choroby – skala Mayo w przypadku dorosłych pacjentów, oraz skala PUCAI (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) w przypadku populacji pediatrycznej (opis, stosowanej w wnioskowanym programie lekowym, skali PUCAI znajduje się w niniejszej AWA w Rozdziale 3.2. Problem zdrowotny);
- zabiegu diagnostycznego wykonywanego w ramach badań przy kwalifikacji do programu – w przypadku aktualnego programu, wnioskowanego programu dla populacji dorosłej dla produktu Remsima oraz wnioskowanego programu dla produktu Inflectra – jest to badanie endoskopowe, natomiast w przypadku wnioskowanego programu obejmującego leczenie populacji pediatrycznej (od 6 do 17 r.ż.) produktem leczniczym Remsima badanie jest bardziej sprecyzowane – badanie kolonoskopowe
- zakresu leczenia – aktualnie finansowany program obejmuje tylko terapię indukcji remisji (infuzja infliksymabu w 0, 2, 6 tygodniu) u pacjentów dorosłych, natomiast obecnie oceniane programy obejmują także leczenie podtrzymujące (maksymalnie 12 miesięcy od czasu podania pierwszej dawki infliksymabu) w leczeniu dorosłych pacjentów. Populacja pediatryczna (6-17 lat) nie jest aktualnie objęta programem lekowym – natomiast w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępne będzie leczenie infliksymabem w terapii indukcyjnej i podtrzymującej.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo	„Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz ze względu na brak refundacji pozostałych inhibitorów TNF- $\alpha$ w analizowanym wskazaniu, jako podstawowy komparator dla infliksymabu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przyjęto brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo).”	<p><u>Wybór komparatora dla populacji pediatrycznej jest nie zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...)</u></p> <p>Nie zidentyfikowano alternatywnej terapii lekowej we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym (populacja 18 r.&lt;) dla infliksymabu. Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego programu lekowego (kryteria kwalifikacji), schemat postępowania zawarty w opisanych wytycznych klinicznych leczenia WZJG w populacji pediatrycznej, a także opinię ekspertów klinicznych, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano <u>zabieg kolektomii</u>. Kolektomia została wskazana jako komparator przez eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]</p> <p>Zabieg kolektomii jako leczenie „ostatniego rzutu”, nie jest bezpośrednią opcją dla infliksymabu (INF jest technologią lekową, której celem jest m.in. opóźnienie/uniknięcie kolektomii). Terapie lekowe mogą być rozpatrywane, jako etap leczenia przed leczeniem zabiegowym i niezależnie od niego. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest m.in. opóźnienie/uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomii. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość). Niemniej, jako aktualna praktyka kliniczna wynikająca z braku kolejnych linii leczenia niezabiegowego, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w docelowej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.</p> <p>Należy zauważyć, że w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne stan pacjenta ulega poprawie i komparator dla leczenia podtrzymującego infliksymabem mogłaby stanowić terapia standardowa (m. in. 6-MP czy AZA).</p> <p><u>Wybór komparatora dla populacji (&gt;18 r.) jest zgodny z</u></p>

		<p><u>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...)</u>  Wnioskodawca jako komparator wybrał „brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo)”.</p> <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). Eksperci 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. W związku z powyższym za najodpowiedniejszy komparator uznano standardową terapię podtrzymującą (m.in.: tiopuryny, mesalazyna).</p>
--	--	--

Zdaniem wcześniej cytowanych ekspertów część pacjentów z populacji docelowej dzieci i młodzieży stosuje obecnie infliksymab w ramach leczenia szpitalnego – JGP F58. Żaden z ekspertów AOTMiT nie wskazał takiej możliwości w populacji pacjentów dorosłych, jednocześnie istnieje możliwość rozliczenia kosztu podania infliksymabu w ramach JGP również w populacji dorosłej.

Zdaniem wnioskodawcy „Nie wydaje się zatem, aby rozliczenie infliksymabu w ramach JGP było praktyką kliniczną. Tym samym uwzględnienie tego świadczenia jako komparator nie jest uzasadnione”

W związku z powyższym należy rozważyć infliksymab finansowany w ramach JGP jako potencjalny komparator w szczególności w populacji poniżej 18 rż., natomiast w populacji (>18rż.) najbardziej właściwym komparatorem wydaje się być „terapia standardowa”.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli chorzy z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (leczenie podtrzymujące);*</li> <li>- dorośli chorzy z umiarkowaną czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (leczenie indukcyjne i podtrzymujące);</li> <li>- dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe (leczenie indukcyjne i podtrzymujące)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania przeprowadzone w populacji chorych z ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z ostrym zaostrzeniem (ang. acute exacerbation);</li> <li>- badania przeprowadzone w populacji chorych rasy innej niż kaukaska;</li> <li>- badania przeprowadzone w populacji &lt;20 chorych leczonych infliksymabem.</li> </ul>	<p>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. Natomiast analizy przedłożone przez wnioskodawcę odnoszą się również do umiarkowanej postaci WZJG u pacjentów dorosłych.</p> <p>Ponadto kryterium wyłączenia z przeglądu systematycznego odnoszące się do populacji chorych z ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z ostrym zaostrzeniem, jest niezgodne z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.</p>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- indukcja remisji: 3 podania infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2 i 6;</li> <li>- leczenie podtrzymujące: infl ksymbab w dawce 5 mg/kg masy ciała stosowany przez co najmniej 14 tygodni (&gt; 3 podania; schemat dawkowania: 0, 2, 6 tydzień, a następnie co 8 tygodni).</li> </ul>	badania w których podawano 1 dawkę infliksymabu	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/ stosowanie placebo)	-	Uwagi dotyczące oceny wyboru komparatora przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdziale 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i>
<b>Punkty końcowe</b>	odpowiedź na leczenie, remisja choroby, wygojenie śluzówki, ocena aktywności choroby, stosowana dawka glikokortykosteroidów, jakość życia, zdarzenia niepożądane, kolektomia	-	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w populacji co najmniej 20 chorych w grupie infliksymabu;</li> <li>- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego (co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo infliksymabu w porównaniu ze zdefiniowanymi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</li> <li>- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</li> <li>- badania oceniające jedynie parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne;</li> <li>- opisy przypadków oraz opinie ekspertów;</li> <li>- brak publikacji pełnotekstowej.</li> </ul>	Brak uwag.

	komparatorami w analizowanej populacji chorych, opublikowane w ciągu 2 ostatnich lat (2014-2015).†		
<b>Inne kryteria</b>	Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).	- w strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. - na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.	Brak uwag.

\* Ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią choroby i/lub ciężkim rzutem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowi przedmiotu analizy. Do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

† W przypadku braku odnalezienia opracowań wtórnych opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat, do analizy włączono opracowania wtórne niezależnie od daty publikacji.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination). Jako datę wyszukiwania podano 31 sierpnia 2015 r.

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 podstawowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla populacji chorych dorosłych włączono 2 randomizowane badania kliniczne ACT 1 i ACT 2, natomiast dla populacji dzieci i młodzieży włączono jedno randomizowane badanie kliniczne Hyams 2012.

ACT 1 (N=364) i ACT 2 (N=364) były wieloośrodkowymi, randomizowanymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z podwójnie ślepa próbą, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG. Jednoczesne leczenie było dozwolone, ale niewymagane. Jeśli pacjenci otrzymywali te leki, ich wyjściowe dawki (z wyjątkiem kortykosteroidów) musiały być utrzymywane przez cały okres badania. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po 8 tygodniu dla pacjentów, którzy wykazali odpowiedź kliniczną. Pacjenci byli obserwowani przez 30 tygodni (ACT 2) lub 54 tygodni (ACT 1).

Badanie Hyams 2012 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym bez zaślepienia. Badanie przeprowadzono w 23 ośrodkach w USA, Kanadzie, Belgii i Holandii. Do badania włączono 60 chorych pediatrycznych z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którym podano infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu (N=45) byli randomizowani do grup infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni (N=22) lub infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni (N=23) w ramach leczenia podtrzymującego.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono również:

- wyniki badania Probert 2003, które wyłączono z analizy podstawowej z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej;
- publikację Sandborn 2009, przedstawiającą wyniki dla populacji chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2, dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w horyzoncie czasowym 54 tygodnie. Do przedłużonej, 54 tygodniowej obserwacji, włączono pacjentów, którzy ukończyli 30-tygodniową obserwację w badaniu ACT 2 oraz w opinii badacza mogli odnieść korzyść z



kontynuowania leczenia infliksymabem, a także pacjentów, którzy przerwali badanie ACT 1 i ACT 2 (w tym przedłużoną fazę) przed 54 tygodniem.

- publikację Reinisch 2012, przedstawiającą wyniki długofalowej obserwacji badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat. Do badania włączono chorych, którzy osiągnęli korzyści kliniczne z leczenia infliksymabem w badaniach ACT 1 i ACT 2 (chorzy przyjmujący placebo nie zostali włączeni do przedłużonej obserwacji). Do długofalowej obserwacji włączono łącznie 229 spośród 484 chorych leczonych infliksymabem w powyższych badaniach.
- wyniki badania UC SUCCESS porównujące stosowanie infliksymabu z komparatorem innym niż placebo (infliksymab vs azatiopryna).

We wszystkich włączonych do analizy badaniach, które obejmują populację przyjmującą substancję czynną infliksymab podawany był lek oryginalny – Remicade, brak jest opublikowanych badań, w których we wnioskowanym wskazaniu pacjentom podawany byłby lek Inflectra. Należy jednak zauważyć, że biorównoważność między produktami Inflectra i Remicade zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (EMA)<sup>2</sup>.

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

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ACT 1</b>  Publikacje pełnotekstowe: Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Adekun 2014, Colombel 2011, Fasanmade 2010, Lichtenstein 2009, Reinisch 2007, 2012; Sandborn 2009  <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzone w 62 ośrodkach (brak danych o lokalizacji)  Okres obserwacji wynosił 54 tygodnie. Działania niepożądane monitorowano podczas wizyt kontrolnych podczas całego okresu trwania badania.  Chorych randomizowano do grup infliksymabu 5 mg/kg*, infliksymabu 10 mg/kg* oraz placebo. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla dawki infliksymabu zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5 mg/kg).  W badaniach nie została sformułowana hipoteza kliniczna (domyślnie <i>superiority</i> ).  Ocena jakości badania : 5 pkt. wg JADAD	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznane WZJG potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinka pobranego podczas sigmoidoskopii;</li> <li>• aktywna postać choroby oceniona na 6-12 punktów w skali Mayo i <math>\geq 2</math> punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych;</li> <li>• brak poprawy po podaniu 40 mg/dziennie ekwiwalentu prednizolonu przez <math>\geq 2</math> tyg. podawanego doustnie lub <math>\geq 1</math> tyg. podawanego dożylnie;</li> <li>• umiarkowana lub ciężka postać WZJG potwierdzona badaniem endoskopowym, pomimo leczenia glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną;</li> <li>• pacjenci nie odpowiadający na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia;</li> <li>• pacjenci nie odpowiadający na leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną w ciągu ostatnich 5 lat lub nie tolerujący takiego leczenia.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatnia próba tuberkulinowa;</li> <li>• rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego;</li> <li>• rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>• stosowanie glikokortykosteroidów lub 5-aminosalicylanów doodbytniczo w ciągu 2 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną;</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania;</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 30 tygodniu badania;</li> <li>• odpowiedź na leczenie w 54 tygodniu badania;</li> <li>• remisja przy odstawieniu GKS w 30 tygodniu;</li> <li>• remisja przy odstawieniu GKS w 54 tygodniu;</li> <li>• odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania u pacjentów opornych na leczenie GKS;</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita grubego w 8, 30 i 54 tygodniu badania.</li> </ul>

<sup>2</sup>[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002778/WC500151490.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf) (data dostępu: 09/12/2015 r.)

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> łącznie 364</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF 5 mg/kg, n=121</li> <li>• INF 10 mg/kg, n=122</li> <li>• Placebo, n=121</li> </ul>	
<p><b>ACT 2</b></p> <p>Publikacje pełnotekstowe:</p> <p>Rutgeerts 2005, Feagan 2007, Adekunle 2014, Colombel 2011, Fasanmade 2010, Lichtenstein 2009, Reinisch 2007,2012; Sandborn 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzone w 55 ośrodkach (brak danych o lokalizacji)</p> <p>Okres obserwacji w badaniu ACT 2 wyniósł 30 tygodni. Działania niepożądane monitorowano podczas wizyt kontrolnych podczas całego okresu trwania badania</p> <p>Chorych randomizowano do grup infliksymabu 5 mg/kg**, infliksymabu 10 mg/kg** oraz placebo. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla dawki infliksymabu zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5 mg/kg).</p> <p>W badaniach nie została sformułowana hipoteza kliniczna (domyślnie <i>superiority</i>).</p> <p>Ocena jakości badania : 5 pkt. wg JADAD</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznane WZJG potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinka pobranego podczas sigmoidoskopii;</li> <li>• aktywna postać choroby oceniona na 6-12 punktów w skali Mayo i <math>\geq 2</math> punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych;</li> <li>• brak poprawy po podaniu 40 mg/dziennie ekwiwalentu prednizolonu przez <math>\geq 2</math> tyg. podawanego doustnie lub <math>\geq 1</math> tyg. podawanego dożylnie;</li> <li>• umiarkowana lub ciężka postać WZJG potwierdzona badaniem endoskopowym, pomimo leczenia glikokortykosteroidami lub glikokortykosteroidami w skojarzeniu z azatiopryną lub merkaptopuryną lub 5-aminosalicylanami;</li> <li>• pacjenci nie odpowiadający na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia;</li> <li>• pacjenci nie odpowiadający na leczenie azatiopryną lub merkaptopuryną w ciągu ostatnich 5 lat lub nie tolerujący takiego leczenia;</li> <li>• pacjenci nie odpowiadający na leczenie 5-aminosalicylanami w ciągu ostatnich 18 miesięcy lub nie tolerujący takiego leczenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatnia próba tuberkulinowa;</li> <li>• rozpoznane nieswoiste zapalenie jelita grubego;</li> <li>• rozpoznanie lub podejrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>• stosowanie glikokortykosteroidów lub 5-aminosalicylanów doodbytniczo w ciągu 2 tygodni przed wizytą kwalifikacyjną;</li> <li>• stosowanie infliksymabu lub innych antagonistów TNF.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> łącznie 364</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INF 5 mg/kg, n=121</li> <li>• INF 10 mg/kg, n=120</li> <li>• Placebo, n=123</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w 30 tygodniu badania;</li> <li>• remisja przy odstawieniu GKS w 30 tygodniu;</li> <li>• wygojenie śluzówki jelita grubego w 8 i 30 tygodniu badania.</li> </ul>

<p><b>Hyams 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne bez zaślepienia</p> <p>Badanie przeprowadzono w 23 ośrodkach w USA, Kanadzie, Belgii i Holandii.</p> <p>Okres obserwacji w badaniu wynosił 54 tygodnie (infliksymab podawano do 46/42 tyg.).</p> <p>Infl ksymbab 5 mg/kg podawano w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji - faza nierandomizowana). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu byli randomizowani do grup infliksymbabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni lub infliksymbabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego.</p> <p>W badaniu nie została sformułowana hipoteza kliniczna</p> <p>Ocena jakości badania : 3 pkt. wg JADAD</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 6-17 lat;</li> <li>umiarkowana do ciężkiej aktywna postać WZJG;</li> <li>6-12 punktów w skali Mayo i <math>\geq 2</math> punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych;</li> <li>brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie powikłań/zdarzeń niepożądanych po leczeniu kwasem 5-aminosalicylowym, lekami immunomodulującymi (6-merkaptopuryna lub azatiopryna) lub kortykosteroidami (doustnymi lub dożylnymi);</li> <li>stałe dawki stosowanych schematów leczenia i żywienia dojelitowego w ciągu 1 tygodnia przed włączeniem do badania oraz przerwanie stosowania antybiotyków 2 tygodnie przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ostre, ciężkie rozległe WZJG;</li> <li>stosowanie badanych leków lub inhibitorów TNF.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> łącznie 60 leczonych (w tym 45 pacjentów randomizowanych)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>INF 5 mg/kg co 8 tyg., n=22</li> <li>INF 5 mg/kg co 12 tyg., n=23</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja oceniana przy pomocy skali Mayo w 8 tygodniu badania;</li> <li>wygojenie śluzówki jelita grubego w 8 tygodniu badania;</li> <li>remisja oceniana przy pomocy Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) w 8 tygodniu badania;</li> <li>remisja w 54 tygodniu badania.</li> </ul>
--	---	---	---

INF – infliksymab; \* infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46; \*\* infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań, a także charakterystyka badania Probert 2003 oraz UC SUCCESS znajduje się w rozdziale 12.10. *Krytyczna ocena badań* AKL wnioskodawcy.

**Tabela 19. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy**

Punkt końcowy		Definicja
Remisja kliniczna	w skali Mayo	Ocena aktywności choroby w skali Mayo wynosząca $\leq 2$ punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) nie przekraczającej 1 punktu.
	w skali PUCAI	Ocena aktywności choroby w skali PUCAI wynosząca $\leq 10$ punktów.
Odpowiedź kliniczna		Zmniejszenie od wartości początkowej oceny aktywności choroby w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny.
Wygojenie błony śluzowej		Ocena aktywności choroby w ramach domeny dotyczącej zmian endoskopowych na 0 lub 1 punkt.
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). <b>IBDQ</b> jest kwestionariuszem oceny jakości życia u pacjentów z chorobą Crohna i WZJG, oceniającym domeny: objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe, wymiar socjalny, wymiar emocjonalny. Wynik kwestionariusza IBDQ mieści się w granicach od 32 do 224 punktów. Wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia. Pacjenci w remisji uzyskują z reguły wynik w granicach 170-190 punktów. Kwestionariusz <b>SF-36</b> służy do oceny jakości życia w obrębie ośmiu zdefiniowanych domen (aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym, ból, ogólna ocena zdrowia, vitalność, funkcjonowanie w rolach społecznych, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym, zdrowie psychiczne. Wartości wyższe odpowiadają wyższej jakości życia. Odpowiedzi pacjentów przekształca się po zastosowaniu odpowiedniego wzoru w skalę punktową oceniającą jakość życia w poszczególnych obszarach od 0 do 100 punktów, gdzie 0 stanowi wartość najniższą, a 100 wartość najwyższą. Poprzez zagregowanie wyników poszczególnych komponent otrzymuje się dwie miary sumaryczne: sumaryczną komponentę fizyczną oraz sumaryczną komponentę psychiczną
Ocena aktywności choroby		W badaniach ACT 1 i ACT 2 aktywność choroby oceniano przy pomocy skali Mayo. Skala ta aktywność choroby ocenia w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie

Punkt końcowy	Definicja
	z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego). W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny wynosi od 0 do 12, a wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby.
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	Zdarzenia powodujące przerwanie codziennych czynności i wymagające leczenia (definicja odnosi się do nasilenia dolegliwości związanych z wystąpieniem działania niepożądanego);
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>	Zgodnie z definicją FDA, poważne działanie niepożądane to zdarzenie prowadzące do zgonu, zagrożenia życia, konieczności hospitalizacji lub jej przedłużenia, trwałego lub znacznego uszczerbku na zdrowiu lub wady wrodzonej płodu

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

Badania włączone do podstawowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy (ACT 1, ACT 2 oraz Hyams 2012) były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, randomizowanymi (podtyp IIA), kontrolowanymi badaniami klinicznymi.

Badania ACT 1 oraz ACT 2 przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Jakość każdego z badań oceniono na 5 pkt. w skali Jadad. Natomiast w badaniu Hyams nie zastosowano zaślepienia, co wpłynęło na ocenę w skali Jadad (3 pkt.)

Zestawienie jakości badań wg skali Jadad i wytycznych AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>WZJG u dorosłych</b>					
<b>ACT 1</b>	2*	2	1	5	IIA
<b>ACT 2</b>	2*	2	1	5	IIA
<b>WZJG u dzieci i młodzieży</b>					
<b>Hyams 2012</b>	2**	0***	1	3	IIA

\* randomizacja centralna, stratyfikowana pod względem ośrodka i oporności na leczenie kortykosteroidami, przeprowadzona przy pomocy systemu IVRS (ang. *interactive voice response system*); \*\* randomizacja blokowa; \*\*\* badanie przeprowadzone bez zaślepienia.

#### Komentarz Agencji

Istnieją różnice w charakterystyce wejściowej pacjentów pomiędzy badaniami ACT 1 oraz ACT 2, przede wszystkim w zakresie liczby pacjentów stosujących leczenie towarzyszące. W badaniu ACT 1 (ogółem ramiona placebo i INF 5 mg.), znacznie wyższy odsetek pacjentów otrzymywał towarzyszącą terapię kortykosteroidami (również w dawce  $\geq 20$  mg) oraz terapię immunosupresyjną, natomiast w badaniu ACT 2 pacjenci otrzymywali wyższe, w porównaniu do ACT 1, dawki aminosalicylanów.

Ponadto, u pacjentów stosujących infliksymab 5 mg w badaniu ACT 1 zaobserwowano wyższy odsetek rozległej postaci WZJG (47,1%) niż w przypadku badania ACT 2 (40,7%).

W momencie kwalifikacji do badania ACT 1, łącznie w obu ramionach 222/364 pacjentów (61,0%) otrzymywało kortykosteroidy, natomiast w przypadku badania ACT 2 liczba pacjentów stosująca kortykosterydoterapię wynosiła 186/364 (51,1%). Łącznie w obu badaniach 72% pacjentów otrzymywało 5-ASA, 56% sterydoterapię i 46% immunosupresanty. Jeśli pacjenci otrzymywali te leki w momencie kwalifikacji do badania, ich wyjściowe dawki (z wyjątkiem kortykosteroidów) musiały być utrzymywane przez cały okres badania. Zmniejszanie dawki kortykosteroidów było dozwolone po 8 tygodniu dla pacjentów, którzy wykazali odpowiedź kliniczną.

Jako podstawową różnicę w metodyce przeprowadzonych badań należy uznać czas trwania obserwacji, który w badaniu ACT 1 wynosił 54 tygodnie, natomiast 30 tygodnie w badaniu ACT 2.

Do badania Hyams 2012 włączano pacjentów po nieskutecznej uprzedniej terapii lub u których odnotowano wystąpienie powikłań/zdarzeń niepożądanych po leczeniu kwasem 5-aminosalicylowym, lekami immunomodulującymi (6-merkaptopuryna lub azatiopryna) lub kortykosteroidami (doustnymi lub dożylnymi). Pacjenci z badania Hyams 2012 byli wcześniej leczeni: kortykosteroidami (61.7%), 6-MP/AZA (48.3%), MTX (5%), aminosalicylanami (53.3%). W trakcie badania grupa pacjentów, która uprzednio przyjmowała leki

immunosupresyjne (6-MP, AZA, MTX) nadal je przyjmowała, natomiast pozostałym 28 pacjentom (46.7%) infliksymab podawany był w monoterapii.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu Hymas 2012, pacjenci w trakcie terapii podtrzymującej, którzy stracili odpowiedź na leczenie byli kwalifikowani do zwiększenia dawki i/lub częstotliwości stosowania infliksymabu. Według schematu:

- pacjenci przyjmujący 5 mg INF q8w przy stracie odpowiedzi przechodzili na: 10 mg INF q8w
- pacjenci przyjmujący 5 mg INF q12w przy stracie odpowiedzi w ciągu 8 tyg. przechodzili na: 10 mg INF q8w
- pacjenci przyjmujący 5 mg INF q12w przy stracie odpowiedzi w 8-12 tyg. przechodzili na: 5 mg INF q8w.

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„[...] w analizie uwzględniono wszystkie odnalezione randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu (indukcja remisji lub leczenie podtrzymujące) w umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji chorych dorosłych lub dzieci i młodzieży, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Ze względu na aktualne finansowanie infliksymabu w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią choroby i/lub ciężkim rzutem (ang. *acute exacerbation*) wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, populacja ta nie stanowiła przedmiotu analizy.”

„Ze względu na brak oddzielnego przedstawienia wyników randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, w analizie przedstawiono jedynie wyniki łącznie dla populacji chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej (zarówno u chorych dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży), co jest ograniczeniem analizy. Tym bardziej nie odnaleziono badań dla postaci ciężkiej, w której porównano przerwanie leczenia infliksymabem po uzyskaniu remisji z kontynuacją leczenia infliksymabem.”

„[...] W populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab. W jedynym odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym porównywano dwa schematy dawkowania infliksymabu. Brak porównania z placebo lub innym komparatorem powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży jest ograniczone. Metodyka badania ze względów etycznych została jednak zaakceptowana przez *Committee for Medicinal Products for Human Use*. Brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznego problemu decyzyjnego stanowi istotne ograniczenie analizy, jednak należy zaznaczyć, że badania randomizowane stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych klinicznych o skuteczności analizowanej terapii. Wnioskowanie o skuteczności terapii na podstawie badań z niższego poziomu wiarygodności może być obciążone błędem i nie było przedmiotem analizy.”

„[...] Badania Probert 2003, z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu 5 mg/kg w ramach terapii indukcyjnej, nie włączono do metaanaliz. W badaniu chorym, u których nie obserwowano remisji choroby po 2 podaniach (infliksymabu lub placebo), podawano infliksymab w dawce 10 mg/kg w tygodniu 6 (niezaślepiąca faza badania). [...]”

„Dla częściowej oceny aktywności choroby w skali Mayo oraz analizy dawek glikokortykosteroidów stosowanych przez chorych w grupie infliksymabu i placebo w badaniach ACT 1 i ACT 2 nie przeprowadzono metaanaliz z powodu braku podanych wartości średnich i odchyłeń standardowych w publikacji z badań. Mediany częściowej aktywności choroby w skali Mayo oraz dawek glikokortykosteroidów wraz z przedziałami międzykwartylowymi raportowane w tygodniach 0, 2, 6, 8 i 30 w obu badaniach oraz w tygodniu 54 w badaniu ACT 1 przedstawiono w ramach tabelarycznego zestawienia wyników dotyczących skuteczności.”

„W publikacji z badań ACT 1 i ACT 2 podano jedynie odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie lub remisja choroby utrzymująca się w tyg. 8 i 30 oraz 8, 30 i 54. Do obliczenia liczby chorych przyjęto liczebność populacji ITT.”

„W badaniu Hyams 2012 chorym podano infliksymab 5 mg/kg w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji; nierandomizowana faza badania). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu byli randomizowani do grup infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni lub infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego. Brak opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab w populacji dzieci i młodzieży stanowi ograniczenie analizy.”

„W badaniu Hyams 2012 proces randomizacji w badaniu był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym dla większości ocenianych parametrów była zbliżona. Jednakże u chorych otrzymujących infliksymab co 8 tygodni czas trwania choroby oraz czas trwania objawów choroby były dłuższe niż u chorych otrzymujących infliksymab co 12 tygodni (odpowiednio: 1,8 roku vs 1,1 roku oraz 5,5 mies. vs 2,0 mies.).”

„W badaniu Hyams 2012 nie wszystkie spośród analizowanych punktów końcowych były oceniane w randomizowanej fazie badania, a więc dla leczenia podtrzymującego infliksymabem. Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w 54 tygodniu (najdłuższy możliwy horyzont czasowy obserwacji, uwzględniający fazę nierandomizowaną i randomizowaną badania).”

„W publikacji z badania Hyams 2012 nie podano wartości liczbowych dla oceny aktywności choroby i stosowanych dawek glikokortykosteroidów. Dostępne były jedynie dane w postaci wykresu.”

„Wyniki badania UC SUCCESS powinny być traktowane z ostrożnością ze względu na możliwość zastosowania terapii ratującej infliksymabem u chorych w grupie azatiopryny, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 8 tygodniu.”

„W niniejszej analizie nie uwzględniono danych oraz badań klinicznych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, gdyż ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ich wiarygodność może być obniżona.”

„Do przeglądu opracowań wtórnych włączono opracowania opublikowane w ciągu 2 ostatnich lat (2014-2015) z uwagi na fakt, iż będą one stanowić najbardziej aktualne źródło danych dotyczących analizowanej interwencji. W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.”

### **Ocena badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzona przez analityków Agencji w kontekście zgodności z kryteriami włączenia do programu lekowego.**

- Głównym ograniczeniem analizy klinicznej zidentyfikowanym przez analityków Agencji jest **niezgodność populacji pacjentów w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy z populacją docelową**. Do badań Hyams 2012 oraz ACT 1 i ACT 2 włączano pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką WZJG, co stanowi populację rozszerzoną 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. Aktywność choroby mierzona za pomocą skali Mayo w badaniach ACT 1 i ACT 2 wynosiła średnio 8,3 - 8,5 pkt., natomiast w badaniu Hyams 2012, aktywność choroby pacjentów włączonych do ramienia INF podawanego co 8 tyg., wynosiła ok. 50 pkt. w skali PUCAI oraz 7,5 pkt. w skali Mayo, co we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wskazywało na umiarkowaną postać choroby w momencie rozpoczęcia leczenia INF.
- Kolejną istotną niezgodnością 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. Zgodnie z zapisami programu lekowego, pacjenci z brakiem odpowiedzi powinni być wykluczeni z kontynuacji leczenia. Zbliżoną niezgodność w metodyce prowadzenia badania stwierdzono w próbie Hyams 2012, w której **pacjenci, którzy stracili odpowiedź na leczenie w trakcie terapii podtrzymującej, byli kwalifikowani do zwiększenia dawki/częstotliwości stosowania infliksimabu**. Zmianę dawkowania i schematu leczenia spowodowaną brakiem odpowiedzi na leczenie zastosowano u 9 (na 22 włączonych do ramienia „q8w”).
- Kolejną istotną niezgodnością 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.
- Istnieje ponadto niezgodność pomiędzy kryteriami wykluczenia w badaniu Hyams 2012, które obejmowały ostrą, ciężką rozległą postać WZJG, a zapisami programu lekowego uwzględniających objęciem leczeniem infliksymabem powyższą populację.
- Kryteria wykluczenia do badania Hyams 2012 oraz 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.

### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Komparatorem dla infliksymabu 5mg/kg stosowanego co 8 tygodni w terapii podtrzymującej („q8w”) w badaniu Hyams 2012 jest infliksymab stosowany w odmiennym schemacie (co 12 tygodni w fazie podtrzymującej - „q12w”). Brak porównania z komparatorem powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży jest ograniczone.

- W analizie klinicznej nie przedstawiono badań porównujących infliksymab z zabiegiem kolektomii w populacji dziecięcej. Należy zaznaczyć, że zabieg chirurgiczny nie stanowi technologii alternatywnej wybranej przez Wnioskodawcę, jednakże w opinii Agencji zasadne wydaje się uznanie zabiegu kolektomii jako refundowanego komparatora dla przedmiotowej interwencji we wskazanej subpopulacji (uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). W rozdziale 4.2.1 *Dodatkowe dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej przedstawione przez Agencję dla populacji pediatrycznej (6-17 lat)* zaprezentowano wyniki badania Turner 2010, w którym pacjentów po niepowodzeniu sterydoterapii włączano do równoległych grup: infliksymabu, kolektomii i cyklosporyny, jednakże niewielka liczebność w grupie kolektomii (3 pacjentów, 2%) ogranicza możliwość wnioskowania na podstawie uzyskanych wyników.
- W dostępnej publikacji źródłowej przedstawiającej ocenę jakości życia pacjentów w badaniu ACT 1 oraz ACT 2, zawarte są tylko wyniki dotyczące oceny powyższego punktu końcowego przeprowadzonej po 8 tyg. (leczenie indukcyjne) oraz szczątkowa ocena jakości życia po 30 tyg. wg kwestionariusza IBDQ (przedstawione wyniki informują tylko o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy INF a placebo bez podawania szczegółowych wyników liczbowych umożliwiających weryfikację istotności klinicznej). Brak jest natomiast informacji o ocenie jakości życia po 30 tyg. wg kwestionariuszy SF-36 oraz po 54 tyg. dla obu kwestionariuszy.
- W czasie trwania badania Hyams 2012 odnotowano utratę dużej liczby uczestników - 50% (30/60) uczestników badania trwale przerwało leczenie infliksymabem. 15 pacjentów przerwało leczenie w fazie indukcyjnej (nierandomizowanej), natomiast kolejnych 15 pacjentów (w tym 4 pacjentów stosujących zarejestrowany schemat leczenia) przerwało terapię przedmiotową interwencją w fazie podtrzymującej z powodu braku satysfakcjonujących efektów terapeutycznych.
- W badaniach ACT 1 leczenie ogółem przerwało 168 pacjentów (46,2%) w tym 74 pacjentów (61,2%) w grupie placebo oraz w 45 pacjentów (37,2%) przyjmujących infliksymab 5 mg/kg, natomiast w badaniu ACT 2 leczenie przerwało 106 pacjentów (29,1%), w tym 56 pacjentów (45,5%) w grupie placebo oraz 24 pacjentów (19,8%) przyjmujących infliksymab 5 mg/kg.
- W charakterystyce wejściowej pacjentów w badaniu ACT 1 zaobserwowano ponadto znaczne różnice w odsetku pacjentów stosujących leczenie towarzyszące (terapia GKS i immunosupresantami) pomiędzy ramieniem infliksymabu a placebo.
- Mediana punktacji w skali Mayo, oceniającej zaawansowanie WZJG w wejściowej charakterystyce pacjentów badania Hyams 2012, wskazuje na wyższy stopień zaawansowania choroby (9 pkt. w skali Mayo, 60 pkt. w skali PUCAI) u pacjentów, którzy w fazie nierandomizowanej (indukcyjnej) nie uzyskali odpowiedzi na leczenie niż u pacjentów, którzy zostali włączeni do leczenia podtrzymującego.
- W badaniu Hyams 2012 brak jest informacji dotyczącej oceny jakości życia pacjentów, nie podano również wartości liczbowych dla oceny aktywności choroby i stosowanych dawek glikokortykosteroidów. Dostępne były jedynie dane w postaci wykresu.
- Ograniczeniem badania Hyams 2012 jest ponadto mała liczebność badanej populacji stosujących wnioskowaną interwencję w ramieniu q8w (22 pacjentów).
- Według analityków Agencji, ocena badań ACT 1 oraz ACT 2 w skali Jadad powinna zostać obniżona do 4 pkt., ze względu na brak opisu metody zamaskowania badań.

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

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą, wnioskodawca wykorzystał miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne RR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono

wraz z 95% przedziałem ufności (ang. 95% *confidence interval*, 95% CI). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach.

W analizie wnioskodawcy domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2013. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

### Komentarz analityków

W przedłożonej analizie klinicznej, wnioskodawca wykonał jakościową i ilościową syntezę wyników włączonych do analizy badań. Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Istotną heterogeniczność ( $I^2 > 70\%$ ) zaobserwowano w przypadku parametru RR dotyczącego zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz parametru RD dotyczącego grzybiczego zapalenia skóry.

### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W opisie publikacji włączonych do analizy klinicznej dla populacji dzieci i młodzieży uwzględniono badanie Turner 2010, które w materiałach wnioskodawcy zostało błędnie określone jako dodatkowa pełnotekstowa publikacja dla badania Hyams 2012. Publikacja Turner 2010 jest odrębnym prospektywnym badaniem z grupą kontrolną włączającym pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną/ciężką postacią WZJG. Należy zaznaczyć, że powyższe badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (włączano tylko RCT), jednakże z uwagi na częściową zgodność populacji pacjentów w badaniu Turner 2010 (54% pacjentów z ciężką postacią WZJG) z wnioskowanym wskazaniem, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu jego wyników w rozdziale 4.2.1 *Dodatkowe dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej przedstawione przez Agencję dla populacji pediatrycznej (6-17 lat)*. Istotny jest również fakt, że w prowadzonym równolegle wniosku o objęcie refundacją preparatu Remsima (infliksymbab) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku 6- 17 lat, badanie Turner 2010 jest głównym badaniem włączonym do analizy klinicznej, a jego wyniki stanowią podstawę analizy efektywności kosztowej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

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

Ze względu na brak badania RCT w analizie klinicznej wnioskodawcy, wykazującej wyższość ocenianej interwencji we **wnioskowanej populacji**, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust.3 ustawy o refundacji.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki, których ocena skuteczności przeprowadzana jest po 8 tyg.) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni - ocenę skuteczności przeprowadza się w 30 i 54 tyg.). Niniejsza analiza wnioskodawcy traktuje terapię całościowo – wyniki przedstawiane są w postaci skumulowanej.

Ponadto należy podkreślić, że pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego **nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej z zastosowaniem infliksymbabu.**

**Wyniki analizy klinicznej nie odpowiadają wnioskowanej populacji.** Dostępne dane z badań ACT 1 i ACT 2 oraz Hyams 2012 dotyczą całkowitej ich populacji, tj. pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG. Jest to populacja rozszerzona w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

**Ponadto brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów.**



Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyników możliwie najbardziej odpowiadających populacji docelowej.

W związku z powyższym, w niniejszej AWA, odstąpiono od prezentacji wyników badania Probert 2003, które wyłączono z analizy podstawowej z uwagi na stosowanie jedynie 2 dawek infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej, a także wyniki badania UC SUCCESS porównujące stosowanie infliksymabu z azatiopryną. Powyższe wyniki znajdują się w materiałach Wnioskodawcy (AKL, rozdział 6.3 *Dodatkowe dowody naukowe*).

Nie przedstawiono ponadto wyników dla oceny drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności klinicznej: wygojenie śluzówki u pacjentów dorosłych, ocena aktywności choroby, dawka glikokortykosteroidów, remisja przy odstawieniu GKS oraz punktu końcowego w analizie bezpieczeństwa: reakcje poinfuzyjne.

W AWA nie zaprezentowano również wyników dla punktów końcowych ocenionych w 8 tyg. terapii INF (dotyczących tylko terapii indukcyjnej, która u pacjentów dorosłych nie jest przedmiotem wniosku) w badaniach ACT 1 i ACT 2, a także wyników skuteczności dla ramienia obejmującego schemat stosowania infliksymabu co 12 tyg. (schemat niezgodny z ChPL) w badaniu Hyams 2012.

Ponadto, ze względu na możliwość kontynuacji leczenia infliksymabem po 8 tyg. w badaniach ACT 1 i ACT 2, pomimo braku uzyskania odpowiedzi na leczenie, zdecydowano o nie przedstawianiu wyników oceny punktów końcowych: odpowiedź na leczenie w 30 i w 54 tyg. Uznano, że wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie utrzymujące się zarówno po 8 jak i po 30 lub 54 tyg. są wiarygodniejsze w kontekście zgodności z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Omówienie nieuwzględnionych w AWA punktów końcowych przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (AKL rozdział 6. *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz 7. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci*).

#### 4.2.2. Wyniki analizy skuteczności dla populacji pediatrycznej (6-17 lat)

Ocenę skuteczności stosowania infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży z WZJG oceniano na podstawie wyników 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego (Hyams 2012).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczące populacji pediatrycznej dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- remisja choroby;
- wygojenie śluzówki.

Wyniki dla powyższych punktów końcowych, uzyskane w badaniu Hyams 2012, zebrano w poniższych tabelach.

##### Odpowiedź na leczenie

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) odpowiedź na leczenie obserwowano u 73,3% chorych.

**Tabela 21. Analiza skuteczności INF - odpowiedź na leczenie (badanie Hyams 2012)**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)
		INF w 8 tyg
Odpowiedź na leczenie w 8 tyg.	Hyams 2012	44/60 (73.3%)

INF – infliksymab

##### Remisja choroby

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) remisję choroby ocenianą w skali Mayo obserwowano u 40% chorych, natomiast remisję choroby ocenianą w skali PUCAI – u 33,3% chorych.

Remisja choroby oceniana w skali PUCAI w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) wystąpiła odpowiednio u 40 i 38% pacjentów.

Remisja choroby oceniana w skali PUCAI przy odstawieniu glikokortykosteroidów oceniana w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące, łącznie 5 podań infliksymabu) wystąpiła odpowiednio u 41,7 i 38,5% pacjentów.

**Tabela 22. Analiza skuteczności INF q8w - remisja choroby (badanie Hyams 2012)**

Punkt końcowy	n/N (%)
	INF q8w
Remisja choroby w skali Mayo w 8 tyg.	24/60 (40%)
Remisja choroby w skali PUCAI w 8 tyg.	17/51 (33,3%)
Remisja choroby w skali PUCAI w 30 tyg.	8 /20 (40,0%)
Remisja choroby w 54 tyg.	8 /21 (38,1%)
Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 30 tyg.	5 /12 (41,7%)
Remisja choroby przy odstawieniu GKS w 54 tyg.	5 /13 (38,5%)

INF – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; GKS – glikokortykosteroidy

### Wygojenie śluzówki

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu), wygojenie śluzówkowe zaobserwowano u 68,3% dzieci, które zostały poddane leczeniem INF.

**Tabela 23. Analiza skuteczności INF - wygojenie śluzówki (badanie Hyams 2012)**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)
		INF w 8 tyg
Wygojenie śluzówki w 8 tyg.	Hyams 2012	41/60 (68,3%)

### 4.2.3. Wyniki analizy skuteczności dla populacji dorosłych pacjentów (≥ 18 lat)

Ocenę skuteczności stosowania infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej (w 8 tyg.) i podtrzymującej (w 30 i 54 tyg.) w populacji dorosłych chorych z WZJG, w porównaniu ze stosowaniem placebo oceniano na podstawie wyników 2 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych (ACT 1 i ACT 2).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczące populacji dorosłych pacjentów, dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- remisja choroby;
- jakość życia.

### Odpowiedź na leczenie

Zarówno wyniki poszczególnych badań ACT 1 i ACT 2, jak ich metaanaliza, wykazała, że odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8 i w 30 tyg. (leczenie indukcyjne i podtrzymujące) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo. Odpowiedź na leczenie utrzymującą się w 8, 30 i 54 tyg. analizowano tylko w badaniu ACT 1, którego wyniki również wykazały istotnie statystycznie częstsze występowanie wymienionego punktu końcowego w grupie infliksymabu niż w grupie placebo.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności INF vs PLC – odpowiedź na leczenie (badania ACT 1 i ACT 2)**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
		INF 5 mg/kg	PLC			
<b>Terapia indukcyjna i podtrzymująca</b>						
Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8 i 30 tyg.	ACT 1	59/121 (48,8%)	28/121 (23,1%)	2,11 [1,45; 3,06]	0,26 [0,14; 0,37]	
	ACT 2	50/121 (41,3%)	19/123 (15,4%)	2,68 [1,68; 4,26]	0,26 [0,15; 0,37]	
	<b>Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2</b>				2,34 [1,75; 3,13]	0,26 [0,18; 0,34]

Odpowiedź na leczenie utrzymująca się w 8, 30 i 54 tyg.	ACT 1	47/121 (38,8%)	17/121 (14,0%)	2,76 [1,69; 4,53]	0,25 [0,14; 0,35]	5 [3; 8]
	ACT 2	-	-	-	-	-
	Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2			-	-	-

### Remisja choroby

Zarówno wyniki poszczególnych badań ACT 1 i ACT 2, jak ich metaanaliza, wykazała, że remisja choroby oceniana w odrębnie w 8 tyg. (leczenie indukcyjne) i 30 tyg. (leczenie indukcyjne i podtrzymujące), a także remisja choroby utrzymująca się w 8 i 30 tyg. (leczenie indukcyjne i podtrzymujące) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymabu niż w grupie placebo.

Remisję choroby ocenianą w 54 tygodniu (leczenie indukcyjne i podtrzymujące), a także remisję utrzymującą się w 8, 30 i 54 tyg. (leczenie indukcyjne i podtrzymujące) analizowano tylko w badaniu ACT 1, którego wyniki wykazały istotnie statystycznie częstsze występowanie wymienionego punktu końcowego w grupie infliksymabu niż w grupie placebo.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności INF vs PLC – remisja choroby (badania ACT 1 i ACT 2)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
		INF 5 mg/kg	PLC			
<b>Terapia indukcyjna i podtrzymująca</b>						
Remisja choroby w 30 tyg.	ACT 1	41/ 121 (33,9%)	19/ 121 (15,7%)	2,16 [1,33; 3,49]	0,18 [0,08; 0,29]	-
	ACT 2	31/121 (25,6%)	13/123 (10,6%)	2,42 [1,33; 4,40]	0,15 [0,06; 0,25]	-
	Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2			2,27 [1,56; 3,30]	0,17 [0,09; 0,24]	7 [5; 11]
Remisja choroby w 54 tyg.	ACT 1	42/ 121 (34,7%)	20/ 121 (16,5%)	2,10 [1,31; 3,36]	0,18 [0,07; 0,29]	6 [4; 14]
	ACT 2	-	-	-	-	-
	Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2			-	-	-
Remisja choroby utrzymująca się w 8 i 30 tyg.	ACT 1	28/ 121 (23,1%)	10/121 (8,3%)	2,80 [1,42; 5,51]	0,15 [0,06; 0,24]	-
	ACT 2	18/ 121 (14,9%)	3/123 (2,4%)	6,10 [1,84; 20,17]	0,12 [0,06; 0,19]	-
	Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2			3,56 [1,98; 6,39]	0,14 [0,08; 0,19]	8 [6; 13]
Remisja choroby utrzymująca się w 8, 30 i 54 tyg.	ACT 1	24/ 121 (19,8%)	8/ 121 (6,6%)	3,00 [1,40; 6,41]	0,13 [0,05; 0,22]	8 [5; 21]
	ACT 2	-	-	-	-	-
	Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2			-	-	-

### Jakość życia

Poprawa jakości życia oceniana przy pomocy kwestionariusza IBDQ (łącna ocena) od początku badania do 30 tygodnia (badania ACT 1 i ACT 2) i 54 tygodnia (badanie ACT 1) była istotnie statystycznie większa w grupie infliksymabu niż w grupie placebo ( $p < 0,001$  zarówno dla 30 tyg., jak i 54 tyg.).

### Dodatkowe dowody naukowe przedstawione przez wnioskodawcę - długofalowa obserwacja badań ACT 1 i ACT 2

#### Publikacja Sandborn 2009

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki przedstawione w publikacji Sandborn 2009, dotyczące odsetka pacjentów poddanych zabiegowi kolektomii, pochodzące z przedłużonej obserwacji pacjentów zakwalifikowanych do badań ACT 1 i ACT 2.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów poddanych zabiegowi kolektomii w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności INF vs PLC - ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu kolektomii (dane łączne dla badań ACT 1 i ACT 2)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]*
		INF 5 mg/kg	PLC	
Odsetek pacjentów, którzy zostali poddani zabiegowi kolektomii	ACT 1 i ACT 2	28/242 (12%)	36/244 (15%)	0,78 [0,50; 1,24]

\*Wartość obliczona przez analityków Agencji na podstawie dostępnych danych.

### **Publikacja Reinisch**

Publikacja Reinisch 2012 przedstawia wyniki długofalowej obserwacji pacjentów włączonych do badań ACT 1 i ACT 2 przez okres do 3 dodatkowych lat.

Do długofalowej obserwacji włączono łącznie 229 spośród 484 chorych leczonych infliksymabem w badaniach ACT 1 i ACT 2. Łącznie 70 chorych (30,6%) przerwało leczenie infliksymabem z powodu: zdarzeń niepożądanych (24 chorych, 10,5%), braku skuteczności (11 chorych, 4,8%), konieczności wykonania kolektomii (1 chory, 0,4%) lub z innych powodów (34 chorych, 14,8%). Spośród 229 chorych leczonych infliksymabem 16 (7,0%) rozpoczynających leczenie dawką 5 mg/kg zwiększyło dawkę do 10 mg/kg, natomiast 22 chorych (9,6%) rozpoczynających leczenie dawką 10 mg/kg zredukowało dawkę do 5 mg/kg.

Odsetki chorych z normalną lub łagodną postacią choroby (ocena przez lekarza prowadzącego na 0-1 punkt w ramach skali Mayo) były stałe w okresie przedłużonej obserwacji: 76,5% w momencie włączenia do przedłużonej obserwacji i wahała się od 90,0 do 94,3% do 152 tygodnia.

Mediana oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza IBDQ (opis w aneksie 12.6) wynosiła 182 punkty w momencie włączenia do przedłużonej obserwacji i wahała się od 192 do 199 punktów do 152 tygodnia.

Podczas długofalowej obserwacji kolektomię wykonano u 2 chorych leczonych infliksymabem w dawce 10 mg/kg. Profil bezpieczeństwa infliksymabu był spójny z obserwowanym w badaniach ACT 1 i ACT 2. Nie obserwowano nowych, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

## **4.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w ramach terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji dorosłych chorych z WZJG, w porównaniu ze stosowaniem placebo przedstawiono na podstawie wyników badań ACT 1 i ACT 2, natomiast ocenę bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży z WZJG oceniano na podstawie wyników badania klinicznego Hyams 2012.

Bezpieczeństwo stosowania infliksymabu oceniane w publikacjach Sandborn 2009 i Reinisch 2012 przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

### **4.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji pediatrycznej (6-17 lat)**

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące populacji pediatrycznej dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- infekcje;
- ciężkie infekcje;
- kolektomia;
- obecność przeciwciał przeciwjadrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA.

W celu rozszerzenia informacji dotyczących bezpieczeństwa, wyniki dla punktów końcowych w badaniu Hyams 2012 przedstawiono również dla ramienia obejmującego schemat stosowania infliksymabu co 12 tyg. (schemat niezgodny z ChPL).

### **Zdarzenia niepożądane (łącznie, powodujące przerwanie leczenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane)**

Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u wszystkich pacjentów grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni, oraz u 80% pacjentów stosujących INF w fazie nierandomizowanej. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 57 pacjentów (95%) otrzymujących INF w okresie obserwacji do 54 tyg (przyjmujących dowolną dawkę infliksymabu), łącznie w fazie nierandomizowanej i randomizowanej.

W grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni pogorszenie WZJG (36,4%) oraz pogorszenie WZJG powodujące przerwanie leczenia (4,5%) występowało częściej niż w grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni.

Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, wystąpiły w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni odpowiednio u 18,2% i 13,6% pacjentów i raportowano je rzadziej niż w grupach stosujących infliksymab podawany co 12 tygodni. Jako uzupełnienie informacji (na podstawie publikacji źródłowej), należy wskazać, że odsetek dzieci, które doświadczyły przynajmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego wynosił 33,3% w 8 tyg. obserwacji (po fazie nierandomizowanej) w grupie otrzymującej INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.).

**Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa INFq8w i INF q12w – zdarzenia niepożądane (badanie Hyams 2012)**

Punkt końcowy	n/N (%)	
	INF q8w	INF q12w
Zdarzenia niepożądane łącznie	22 (100%)	23 (100%)
Pogorszenie WZJG	8/22 (36,4%)	15/23 (65,2%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	4/22 (18,2%)	5/23 (21,7%)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	3/22 (13,6%)	6/23 (26,1%)
Pogorszenie WZJG powodujące przerwanie leczenia	1/22 (4,5%)	6/23 (26,1%)

INF – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni.

### **Infekcje oraz ciężkie infekcje**

Wystąpienie infekcji raportowano u 59,1% pacjentów, natomiast wystąpienie ciężkich infekcji u 13,6% pacjentów w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni. W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni infekcje i ciężkie infekcje występowały odpowiednio u 60,9% i 13% pacjentów.

**Tabela 28. Analiza bezpieczeństwa INF q8w i INF q12w – infekcje (badanie Hyams 2012)**

Punkt końcowy	n/N (%)	
	INF q8w	INF q12w
Infekcje	13/22 (59,1%)	14/23 (60,9%)
Ciężkie infekcje	3/22 (13,6%)	3/23 (13,0%)

INF – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni.

### **Kolektomia**

Zabieg kolektomii przeprowadzono u 4,5% pacjentów stosujących infliksymab w dawce 5 mg/kg stosowany co 8 tyg., oraz u 8,7% pacjentów w grupie q12w.

**Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa INF q8w i INF q12w – kolektomia (badanie Hyams 2012)**

Punkt końcowy	n/N (%)	
	INF q8w	INF q12w
Kolektomia	1/22 (4,5%)	2/23 (8,7%)

INF – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; q12w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 12 tygodni.

### **Obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA**

Częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA była większa w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie podawanego co 12 tygodni.

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa INF q8w i INF q12w – obecność przeciwciał (badanie Hyams 2012)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	INF q8w	INF q12w
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych	6 /18 (33,3%)	3 /20(15,0%)
Obecność przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA	2 /19 (10,5%)	0 /20 (0%)

#### 4.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji pacjentów dorosłych (≥ 18 lat)

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące populacji pediatrycznej dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup;
- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu;
- infekcje;
- ciężkie infekcje;
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA.

#### Zdarzenia niepożądane (łącznie, powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz występujące u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup)

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami infliksymbabu i placebo w przypadku częstości zdarzeń niepożądanych łącznie jak i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały częściej w grupie placebo, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD.

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że spośród zdarzeń niepożądanych występujących u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup, w grupie infliksymbabu istotnie statystycznie rzadziej występowało pogorszenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz anemia, niż w grupie placebo.

Natomiast spośród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, grzybicze zapalenie skóry raportowano rzadziej w grupie infliksymbabu niż placebo, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RR.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa INF vs PLC – zdarzenia niepożądane (badania ACT 1 i ACT 2)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]
		INF 5 mg/kg	PLC		
Zdarzenia niepożądane łącznie	ACT 1	106/121 (87,6%)	103/121 (85,1%)	1,03 [0,93; 1,14]	0,02 [-0,06; 0,11]
	ACT 2	99/121 (81,8%)	90/123 (73,2%)	1,12 [0,98; 1,1,28]	0,09 [-0,02; 0,19]
	Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2				1,07 [0,98; 1,16]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	ACT 1	10/121 (8,3%)	11/121 (9,1%)	0,91 [0,40; 2,06]	-0,01 [-0,08; 0,06]
	ACT 2	2/121 (1,7%)	12/123 (9,8%)	0,17 [0,04; 0,74]	-0,08 [-0,14; -0,02]
	Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2				0,44 [0,08; 2,33]
Ciężkie zdarzenia	ACT 1	26/121	31/121 (25,6%)	0,84 [0,53; 1,32]	-0,04 [-0,15; 0,07]

niepożądane łącznie		(21,5%)			
	ACT 2	13/121 (10,7%)	24/123 (19,5%)	0,55 [0,29;1,03]	-0,09 [-0,18; 0,00]
	<b>Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2</b>			0,71 [0,49; 1,03]	-0,07 [-0,14; 0,002]

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa INF vs PLC – zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 10\%$  chorych w którejkolwiek z grup i zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (badania ACT 1 i ACT 2 - metaanaliza).

Punkt końcowy	Ni/Nk	RR [95%CI]	RD [95%CI]	
Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup	Pogorszenie WZJG	242/244	0,57 [0,39; 0,83]	-0,11 [-0,17; -0,04]
	Ból brzucha	242/244	0,71 [0,42; 1,20]	-0,04 [-0,09; 0,02]
	Nudności	242/244	0,87 [0,49; 1,55]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	242/244	0,86 [0,57; 1,30]	-0,02 [-0,09; 0,04]
	Zapalenie gardła	242/244	1,47 [0,74; 2,90]	0,03 [-0,02; 0,07]
	Zapalenie zatok	242/244	1,74 [0,85; 3,58]	0,03 [-0,01; 0,08]
	Ból	242/244	0,77 [0,46; 1,29]	-0,03 [-0,08; 0,03]
	Wysypka	242/244	0,84 [0,45; 1,58]	-0,01 [-0,06; 0,03]
	Bóle stawów	242/244	1,55 [0,96; 2,50]	0,05 [-0,004; 0,11]
	Ból głowy	242/244	0,92 [0,63; 1,35]	-0,02 [-0,08; 0,05]
	Gorączka	242/244	1,24 [0,73; 2,11]	0,02 [-0,03; 0,07]
	Anemia	242/244	0,40 [0,20; 0,82]	-0,06 [-0,11; -0,02]
	Zmęczenie	242/244	1,18 [0,64; 2,20]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu	Grzybicze zapalenie skóry	242/244	0,13 [0,02; 0,98]	-0,03 [-0,12; 0,07]*
	Zapalenie płuc	242/244	5,00 [0,24; 103,07]	0,01 [-0,01; 0,02]
	Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	242/244	1,68 [0,22; 12,59]	0,004 [-0,01; 0,02]
	Półpasiec	242/244	2,36 [0,35; 15,84]	0,01 [-0,01; 0,03]

### Infekcje oraz ciężkie infekcje

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy infliksymbabem i placebo w częstości występowania infekcji łącznie, natomiast infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego, występowały istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymbabu niż placebo.

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że zarówno ciężkie infekcje łącznie, jak i poszczególne ciężkie infekcje (zakażenia bakteryjne, zakażenia górnych dróg oddechowych, ropień, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, ból ucha, gorączka, zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenie rany pooperacyjnej, zapalenie trzustki oraz zapalenie zatok) występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymbabu i placebo.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa INF vs PLC – infekcje (badania ACT 1 i ACT 2)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95%CI]	RD [95%CI]
		INF 5 mg/kg	PLC		
Infekcje łącznie	ACT 1	53 /121 (43,8%)	47/ 121 (38,8%)	1,13 [0,83; 1,52]	0,05 [-0,07; 0,17]
	ACT 2	33/121 (27,3%)	29/123 (23,6%)	1,16 [0,75; 1,78]	0,04 [-0,07; 0,15]
	<b>Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2</b>			1,14 [0,89; 1,46]	0,04 [-0,04; 0,13]
Infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego	ACT 1	39/121 (32,2%)	25/121 (20,7%)	1,56 [1,01; 2,41]	0,12 [0,01; 0,23]
	ACT 2	18/121 (14,9%)	15/123 (12,2%)	1,22 [0,64; 2,31]	0,03 [-0,06; 0,11]
	<b>Metaanaliza badań ACT 1 i ACT 2</b>			1,43 [1,00; 2,05]	0,07 [0,001; 0,14]

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa INF vs PLC – ciężkie infekcje (badania ACT 1 i ACT 2 - metaanaliza)

Punkt końcowy		Ni/Nk	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Ciężkie infekcje	Ciężkie infekcje łącznie	242/244	0,84 [0,26; 2,70]	-0,004 [-0,03; 0,02]
	Zakażenia bakteryjne	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	-0,03 [-0,02; 0,01]
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	-0,003 [-0,02; 0,01]
	Ropień	242/244	0,34 [0,04; 3,21]	-0,01 [-0,02; 0,01]
	Zapalenie gardła	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	-0,003 [-0,02; 0,01]
	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	242/244	3,02 [0,32; 28,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
	Ból ucha	242/244	3,05 [0,13; 74,12]	0,003 [-0,01; 0,02]
	Gorączka	242/244	3,05 [0,13; 74,12]	0,003 [-0,01; 0,02]
	Zapalenie wyrostka robaczkowego	242/244	3,00 [0,12; 72,92]	0,003 [-0,01; 0,02]
	Zakażenie rany pooperacyjnej	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	-0,003 [-0,02; 0,01]
	Zapalenie trzustki	242/244	3,00 [0,12; 72,92]	0,003 [-0,01; 0,02]
	Zapalenie zatok	242/244	0,33 [0,01; 8,10]	-0,003 [-0,02; 0,01]

### **Obecność przeciwciał przeciwjadrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA**

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że przeciwciała przeciwjadrowe oraz przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA występowały istotnie statystycznie częściej w grupie infliksymbabu niż w grupie placebo

**Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa INF vs PLC – obecność przeciwciał (badania ACT 1 i ACT 2 - metaanaliza)**

Punkt końcowy	Ni/Nk	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Obecność przeciwciał przeciwjadrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA	242/244	0,57 [0,39; 0,83]	-0,11 [-0,17; -0,04]

### **Długofalowa obserwacja badań ACT 1 i ACT 2**

#### **Badanie Sandborn 2009**

W publikacji Sandborn 2009 przedstawiono łączne wyniki badań ACT 1 i ACT 2 oraz dane z przedłużonych obserwacji, dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych. Chorzy, którzy ukończyli 30-tygodniową obserwację w badaniu ACT 2 oraz w opinii badacza mogli odnieść korzyść z kontynuowania leczenia infliksymbabem zostali włączeni do przedłużonej obserwacji badania ACT 2 i obserwowani do 54 tygodnia. Chorzy, którzy przegrali badanie ACT 1 i ACT 2 (w tym przedłużoną fazę) przed 54 tygodniem zostali włączeni do badania RESULTS-UC oceniającego bezpieczeństwo leczenia. W odpowiedzi na niższe niż oczekiwano uczestnictwo w badaniu RESULTS-UC oraz w celu optymalizacji liczby chorych obserwowanych pod kątem kolektomii przez 54 tygodnie, protokoły badań ACT 1 i ACT 2 zostały zmienione w styczniu 2006 roku, co skutkowało uwzględnieniem długofalowej (do 54 tygodnia) obserwacji chorych, którzy przegrali leczenie i nie zostali włączeni do badania RESULT-US pod kątem kolektomii, hospitalizacji i stosowania infliksymbabu po zakończeniu badań. Dane dotyczące kolektomii, hospitalizacji i zabiegów/procedur chirurgicznych w okresie 54 tygodni zostały zebrane ze wszystkich wymienionych źródeł łącznie. W analizie uwzględniono łącznie 630 spośród 728 randomizowanych chorych (87%). U pozostałych 98 chorych (13%) mediana okresu obserwacji wynosiła 6,2 miesiąca (zakres: 0,5-11,7 miesiąca).

Kolektomia w ciągu 54 tygodni po pierwszym podaniu leku została wykonana u 36 (17%) chorych leczonych placebo i u 28 (12%) chorych leczonych infliksymbabem 5 mg/kg ( $p=0,166$ ). W grupie infliksymbabu 5 mg/kg obserwowano o 29% niższe ryzyko kolektomii niż w grupie placebo ( $HR=0,71$  [95%CI: 0,43; 1,16]). Liczba hospitalizacji związanych z WZJG na 100 pacjento-lat była istotnie statystycznie mniejsza w grupie infliksymbabu 5 mg/kg niż w grupie placebo (21 vs 40,  $p=0,02$ ). Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbami procedur chirurgicznych związanych z WZJG na 100 pacjento-lat w grupach infliksymbabu 5 mg/kg i placebo (22 vs 34,  $p=0,15$ ).



Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% chorych leczonych infliksymabem 5 mg/kg i 23% chorych leczonych placebo. Zdarzenia niepożądane obserwowano u 86% chorych w grupie infliksymabu 5 mg/kg i 80% chorych w grupie placebo, natomiast zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia – odpowiednio u 6% i 9%. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz w przedłużonej fazie badania ACT 2 (54 tygodnie obserwacji) są porównywalne z obserwowanymi dla innych wskazań infliksymabu. Według autorów badania u chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnej postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczonych infliksymabem obserwowano mniejszą częstość wykonywania kolektomii w ciągu 54 tygodni obserwacji niż u chorych leczonych placebo.

**Tabela 36. Zdarzenia niepożądane i obecność przeciwciał w badaniach ACT 1 i ACT 2 oraz w przedłużonej fazie badania ACT 2 (54 tygodnie obserwacji).**

	<b>Placebo n=244</b>	<b>INF 5 mg/kg n=242</b>
<b>Średni czas trwania leczenia, tyg.</b>	<b>23</b>	<b>33</b>
<b>Średni czas trwania obserwacji, tyg.</b>	<b>32</b>	<b>41</b>
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	196 (80)	208 (86)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	23 (9)	14 (6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	57 (23)	43 (18)
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% chorych w którejkolwiek z grup, n (%)</b>		
Pogorszenie WZJG	61 (25)	36 (15)
Ból brzucha	31 (13)	22 (9)
Nudności	23 (9)	21 (9)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	43 (18)	39 (16)
Zapalenie gardła	16 (7)	23 (10)
Zapalenie zatok	12 (5)	20 (8)
Ból	30 (12)	25 (10)
Zmęczenie	19 (8)	21 (9)
Bóle stawów	26 (11)	40 (17)
Gorączka	22 (9)	27 (11)
Ból głowy	45 (18)	44 (18)
Anemia	25 (10)	11 (5)
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, n (%)</b>		
Grzybicze zapalenie skóry	8 (3)	2 (0,8)
Zapalenie płuc	0 (0)	4 (2)
Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca	1 (0,4)	2 (0,8)
Półpasiec	1 (0,4)	3 (1)
<b>Infekcje, n (%)</b>	<b>80 (33)</b>	<b>94 (39)</b>
<b>Ciężkie infekcje, n (%)</b>	<b>6 (2)</b>	<b>7 (3)</b>
Zakażenia bakteryjne	1 (0,4)	0 (0)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0 (0)
Zapalenie płuc	0 (0)	2 (1)
Gruźlica	0 (0)	0 (0)
Ropień	2 (1)	0 (0)
Zapalenie gardła	1 (0,4)	0 (0)
Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit	0 (0)	2 (1)
Ból ucha	0 (0)	1 (0,4)
Gorączka	0 (0)	1 (0,4)
Zapalenie pochwy	0 (0)	0 (0)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0)	1 (0,4)

Zapalenie jelita grubego	0 (0)	0 (0)
Infekcja	1 (0,4)	0 (0)
Zapalenie trzustki	0 (0)	1 (0,4)
Zapalenie osierdzia	0 (0)	0 (0)
Zapalenie opłucnej	0 (0)	0 (0)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0)	0 (0)
Zapalenie zatok	1 (0,4)	0 (0)
<b>Pozostałe zdarzenia niepożądane, n (%)</b>		
Prawdopodobne reakcje nadwrażliwości	2 (1)	2 (1)
<b>Obecność przeciwciał, n (%) / N</b>		
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych	7 (4)/195	30 (14)/212
Obecność przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA	0 (0)/197	23 (11)/214

### Badanie obserwacyjne RESULTS-UC

RESULTS-UC (Remicade Safety Under Long-term Study in Ulcerative Colitis) jest to badanie z udziałem pacjentów z badań ACT-1 oraz ACT-2 i jego przedłużonej fazy, którzy nie dokończyli 54 tygodnia leczenia. Na potrzeby w/w publikacji osoby te w ramach badania RESULTS-UC oceniane były do 54 tygodnia pod kątem m.in. zgonów, ciężkich infekcji, nowych zmian złośliwych, chorób autoimmunologicznych oraz odłożonych w czasie reakcji nadwrażliwości.

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 toczniopodobny 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, które łącznie zrekrutowało ostatecznie 492 pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku w ramach badań ACT-1, ACT-2 oraz badania Hyams 2012 nad infliksymabem w leczeniu WZJG u dzieci w wieku 6-17 lat, 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.

### **Badanie Reinisch 2012**

Badanie Reinisch 2012 było długofalową obserwacją chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2. Do badania włączono chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy osiągnęli korzyści kliniczne z leczenia infliksymabem w badaniach ACT 1 i ACT 2 (chorzy przyjmujący placebo nie zostali włączeni do przedłużonej obserwacji). W ramach długofalowej obserwacji chorzy otrzymywali lek przez okres do 3 dodatkowych lat. Łącznie 70 chorych (30,6%) przerwało leczenie

infliksymabem z powodu: zdarzeń niepożądanych (24 chorych, 10,5%), braku skuteczności (11 chorych, 4,8%), konieczności wykonania kolektomii (1 chory, 0,4%) lub z innych powodów (34 chorych, 14,8%). Profil bezpieczeństwa infliksymabu był spójny z obserwowanym w badaniach ACT i ACT 2. Nie obserwowano nowych zdarzeń niepożądanych. Według autorów badania długoterminowe stosowanie infliksymabu w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez okres do 3 dodatkowych lat jest skuteczne i dobrze tolerowane.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli prospektywne badanie Turner 2010 oraz Aloï 2015 (wyniki tego badania nie zostały przedstawione w AWA ze względu na niewielką liczbę pacjentów włączonych do leczenia infliksymabem - 10 pacjentów).

Do badania Turner 2010 włączono pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną/ciężką postacią WZJG (po niepowodzeniu leczeniem glikokortykosteroidami podawanymi dożylnie). Wśród 128 dzieci z ciężką postacią WZJG, 37 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami i zostało zakwalifikowanych do grup: infliksymabu, kolektomii oraz cyklosporyny.

Należy podkreślić, że powyższe badanie nie zostało włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy ze względu na obecność kryteriów wykluczenia (brak randomizacji), jednakże z uwagi na częściową zbieżność populacji włączonej do badania Turner 2010 (54% pacjentów z ciężką postacią WZJG) z populacją docelową, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników powyższego badania w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

Ograniczenia jakości badania Turner 2012 wg Agencji:

- nie zawarto informacji, po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii indukcyjnej. Na podstawie AKL dla preparatu Remsima (WZJG w populacji pediatrycznej) przyjęto założenie, „iż pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź po pierwszej dawce infliksymabu w fazie indukcji utrzymują odpowiedź do momentu oceny kontynuowania leczenia w ramach terapii podtrzymującej;
- populacja włączona do badania Turner 2010 nie w pełni odzwierciedla populację wnioskowaną (średnia ocena w skali PUCAI pacjentów nieodpowiadających na dożylnie GKS to 66 +/- 13, jednak tylko 54% spośród tych pacjentów charakteryzowało się PUCAI > 65 – kryterium kwalifikacji do programu lekowego);
- ograniczeniem badania jest mała liczebność badanej populacji (ramię INF) – 33 chorych;
- do badania włączano pacjentów w wieku 2-6 lat, co stanowi populację szerszą w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego;
- w badaniach Turner 2010 nie sprecyzowano dokładnie informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia WZJG. Wszyscy pacjenci, byli po niepowodzeniu terapią kortykosteroidową podawaną dożylnie, jednak nie określono czy również stanowili oni populację pacjentów po niepowodzeniu leczeniem AZA/6-MP.

Tabela 37. Skrócowa charakterystyka badania Turner 2010 przedstawionego przez Agencję w ramach dodatkowych dowodów naukowych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Turner 2010</b> Źródło finansowania: Schering-Plough Canada, Inc.	Wieloośrodkowe (10 ośrodków), międzynarodowe, prospektywne badanie z grupą kontrolną <b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy w okresie obserwacji utracono 2 pacjentów z grupy otrzymującej INF (powód: relokacja rodziny pacjentów). <b>Schemat dawkowania:</b> Przed włączeniem do terapii INF pacjenci byli nieskutecznie leczeni kortykosteroidami. INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg. (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym). <sup>^</sup> <b>Leczenie współtowarzyszące:</b> Brak (INF w monoterapii w terapii podtrzymującej)	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku 2-18 lat z ostrą postacią WZJG, które zostały dopuszczone do leczenia kortykosteroidami dożylnymi;</li> <li>zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni tylko z zapaleniem odbytnicy;</li> <li>pacjenci pediatryczni z współistniejącym zakażeniem jelitowym;</li> <li>stosowanie leków biologicznych przed włączeniem do badania.</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> łącznie 128 pacjentów włączonych do badania (w tym 33 pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia GKS podawanymi dożylnie) <ul style="list-style-type: none"> <li>nieodpowiadający na GKS, n=37               <ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab, n=33</li> <li>kolektomia, n=3</li> <li>cyklosporyna, n=1</li> </ul> </li> <li>odpowiadający na GKS, n=91</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie dożylnymi GKS w krótkim okresie obserwacji (ang. short-term response);</li> </ul> <b>Pozostałe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Remisja/Ocena choroby wg skali PUCAI</li> <li>Zabieg kolektomii</li> <li>Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane; zgony)</li> </ul>

### Wyniki oceny skuteczności klinicznej

Tabela 38. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badań Turner 2010

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie w skali PUCAI	Turner 2010	1 dawka	25/33 (76%)
		12 msc	18/33 (55%)*
		11/17 <sup>^</sup> (64,7%)	
1 dawka		8/33 (24%)	
12 msc		6/17 <sup>^</sup> (35,3%)	
7/25 <sup>^^</sup> (28%)			
1 dawka		7/25 <sup>^^</sup> (28%)	
12 msc		7/25 <sup>^^</sup> (28%)	
Brak odpowiedzi na leczenie			
Remisja choroby			
Zabieg kolektomii			

<sup>^</sup> pacjenci włączeni do terapii podtrzymującej (N=17); <sup>^^</sup> pacjenci, którzy odpowiedzieli na INF w krótkim okresie obserwacji.

\* wynik podany w AKL dla preparatu Remsima (WZJG w populacji pediatrycznej), odnaleziony w tekście publikacji *Turner 2010* (str. 2287) – jednak biorąc pod uwagę dane z diagramu CONSORT (rys. 1, str. 2285 publikacji *Turner 2010*) wydaje się, że prawidłową wartością powinno być 16/31 ponieważ 2 pacjentów zostało utraconych z badania – wśród 16 pacjentów było: 13 pacjentów, u których utrzymywała się odpowiedź (w badaniu opisani jako „remained well”) oraz 3 pacjentów, u których zaobserwowano steroidozależność („steroid dependent”)

W badaniu Turner 2010, w trakcie terapii indukcyjnej 76% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie (po 1 dawce INF). W dłuższym okresie obserwacji (12 msc) czyli w trakcie terapii podtrzymującej, odpowiedź na

leczenie utrzymywała się u 64,7% pacjentów pediatrycznych, natomiast 18 (55%) dzieci utrzymywało trwałą odpowiedź na leczenie, gdzie 15 (45%) z nich uzyskało ją wolną od terapii kortykosteroidami.

Odsetek pacjentów, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi na leczenie INF i wykonano u nich zabieg kolektomii wynosił 24%. Po 12 msc okresie obserwacji, u 28% dzieci, które uzyskały wczesną odpowiedź na leczenie, wykonano zabieg kolektomii. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących INF w terapii podtrzymującej, odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie wyniósł 35,3% (6/17).

### **Wyniki oceny bezpieczeństwa**

#### **Zgony**

Nie odnotowano przypadków zgonów w trakcie trwania badań.

#### **Utrata pacjentów z badania**

Rezygnacje zostały opisane w publikacji dla wszystkich pacjentów stosujących INF w trakcie trwania badania, włączając pacjentów, którzy mimo odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami w długim okresie obserwacji otrzymywali INF z powodu pogorszenia choroby (N=13).

**Tabela 39. Analiza bezpieczeństwa dla infliksymabu – utrata pacjentów z badania (badanie Turner 2010)**

Badanie	Punkt końcowy	Omówienie	GRADE
Turner 2010	Utrata pacjentów z badania	W okresie obserwacji utracono 2 (8%) pacjentów z grupy otrzymującej INF. Powodem utraty pacjentów z badania była zmiana miejsca zamieszkania rodziców. Dodatkowo, wśród wszystkich pacjentów leczonych INF 4/46 (11%) przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych (2 dzieci z powodu reakcji związanej z infuzją, 1 dziecko z powodu głębokiej neutropenii i 1 dziecko doznało wysięku osierdziowego z kardiomiopatią).	Niska <sup>1,3*</sup>

\*wyniki przedstawiono opisowo, <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana.

#### **Zdarzenia niepożądane**

Spośród wszystkich pacjentów, którym w badaniu *Turner 2010* podany został infliksymab (włączając w to pacjentów, którzy odpowiedzieli początkowo na leczenie glikokortykosteroidami) u 4 na 46 (11%) wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. Ponadto u 2 pacjentów odnotowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania.

**Tabela 40. Analiza bezpieczeństwa dla infliksymabu – zdarzenia niepożądane (badanie Turner 2010)**

Badanie	Punkt końcowy	Omówienie	GRADE
Turner 2010	Działania niepożądane	Spośród wszystkich pacjentów, którym w badaniu podany został infliksymab (włączając w to pacjentów, którzy odpowiedzieli początkowo na leczenie glikokortykosteroidami) u 4 na 46 (11%) wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: 2 pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją, 1 – z głęboką neutropenią związaną z infliksymabem oraz 1 z wysiękiem osierdziowym z kardiomiopatią, u którego wystąpiła poprawa po odstawieniu infliksymabu. Ponadto u 2 pacjentów stosujących INF odnotowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania (1 dziecko doświadczyło łagodnej reakcji na wlew natomiast u drugiego dziecka zaobserwowano rozwijającą się ospę wietrzną wymagającą hospitalizacji).	Niska <sup>1,3*</sup>

\*wyniki przedstawiono opisowo, <sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; <sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

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

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie bezpieczeństwo w badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu 14 do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, 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, HSTCL, 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 41. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

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).
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	-
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 błędń kowego i pozabłędń kowego, 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 układu rozrodczego i piersi	-	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z infuzją, ból.	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
Badania diagnostyczne	-	-

## Dzieci i młodzież

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Zidentyfikowano 3 publikacje do badania C0168T72 (Hyams 2012, Turner 2013, Adedokun 2013). Opracowanie Hyams 2012 stanowiło główną publikację do badania. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni. Należy również zaznaczyć, że w badaniu C0168T72 więcej pacjentów liczyła grupa dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej. Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia, wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.

## **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 (przede 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 sierpień 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 HSTCL, 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 INF byli w wieku od 15 do 69 lat (mediana 57 lat), 6 z nich było hospitalizowanych, a 2 zmarło. WZJG było wskazaniem dla INF tylko u jednego chorego. Czas od rozpoczęcia leczenia INF do diagnozy PCP wyniósł średnio 1 miesiąc (5 dni – 2,2 miesiąca), a średnia liczba dawek INF – 2 (zakres: 1-3). Inne leki mogące być przyczyną PCP podawane z INF 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 INF. Od daty wprowadzenia INF (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 INF.

## Zróżdła:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm>,  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>,<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm>,  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251443.htm>,  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>,<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm>,  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2\\_01\\_cber\\_safety%20\\_revision2.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20_revision2.pdf),  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm119034.htm>,  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM193310.pdf>,  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/103772s5189lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103772s5189lbl.pdf),  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>,  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm>

### **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).

## Zróżdła:

EMA. Public statement on Remicade (infliximab) - Reports of tuberculosis infections. 20/12/2000.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)  
EMA. Public statement on infliximab (Remicade) on the increased incidence of mortality and hospitalisation for worsening congestive heart failure. 24/10/2001.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/01/news\\_detail\\_000975.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000975.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)  
EMA. Public statement on infliximab (Remicade): Update on safety concerns. 01/02/2002.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)  
EMA Assessment report. Remicade (infliximab). Procedure No.: EMEA/H/C/000240/II/0150. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000240/WC500124425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000240/WC500124425.pdf)  
European Medicines Agency. Remicade®: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)  
EMA. Public statement on infliximab (Remicade): Update on safety concerns. 01/02/2002.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

### **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**

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych odnalazł 12 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: Archer 2014, Danese 2014, Galvan-Banqueri 2015, Lopez 2015, Lv 2014, Mei 2015, Song 2015, Stidham 2014, Thorlund 2015, Williams 2014, Zhou 2015, Archer 2014.

Wyniki opracowań wtórnych sugerują, że stosowanie infliksymabu jest bardziej skuteczne niż stosowanie placebo zarówno w terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej, w szczególności w kontekście odpowiedzi na leczenie i remisji choroby w analizowanej populacji chorych. U dzieci i młodzieży wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym jest ograniczone z powodu braku opublikowanych randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem niż infliksymab.

Powyższe wyniki są zbieżne z wynikami przeglądu systematycznego wnioskodawcy, do którego włączono badania Hyams 2012 oraz ACT 1 i ACT, jednakże badania obejmują pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką WZJG, co stanowi **populację niezgodną z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego**.

Leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki, których ocena skuteczności przeprowadzana jest po 8 tyg.) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni - ocenę skuteczności przeprowadza się w 30 i 54 tyg.). Niniejsza analiza traktuje terapię całościowo – wyniki przedstawiane są w postaci skumulowanej.



Należy ponadto podkreślić, że pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego **nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej z zastosowaniem infliksymabu**. W przypadku populacji pediatrycznej, wyniki pochodzące z badania Hyams 2012 dla terapii indukcyjnej (wyniki po 8 tyg.) zostały przedstawione co prawda odrębnie, jednakże pochodziły z nierandomizowanego okresu badania, natomiast ocena terapii podtrzymującej (wyniki po 30 i 54 tyg.) zawiera skumulowane wyniki terapii indukcyjnej i podtrzymującej. W przypadku dorosłych pacjentów, wyniki dotyczące terapii indukcyjnej nie stanowią przedmiotu oceny (w tej populacji terapia indukcyjna jest refundowana), natomiast terapia podtrzymująca (wyniki po 30 i 54 tyg.), analogicznie jak w populacji pediatrycznej, zawiera skumulowane wyniki terapii indukcyjnej i podtrzymującej.

W związku z powyższym, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych na podstawie, których można wnioskować o skuteczności INF w porównaniu do:

- terapii standardowej w leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG.
- zabiegu kolektomii w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym u dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG.

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 Inflectra, 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

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest ocena ekonomicznej opłacalności finansowania w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflectra):

- w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17, w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe”.

##### Porównywane interwencje

Interwencją wnioskowaną jest infliksymab stosowany zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego Inflectra, tj. w dawce 5 mg/kg mc w schemacie 0, 2 i 6 tyg. (terapia indukcyjna), a następnie co 8 tygodni (terapia podtrzymująca)

Komparatorem dla infliksymabu według wnioskodawcy jest brak stosowania infliksymabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił odnalezieniem randomizowanych badań klinicznych wykazujących przewagę infliksymabu nad placebo u dorosłych pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji pediatrycznej wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości (scenariusz E).

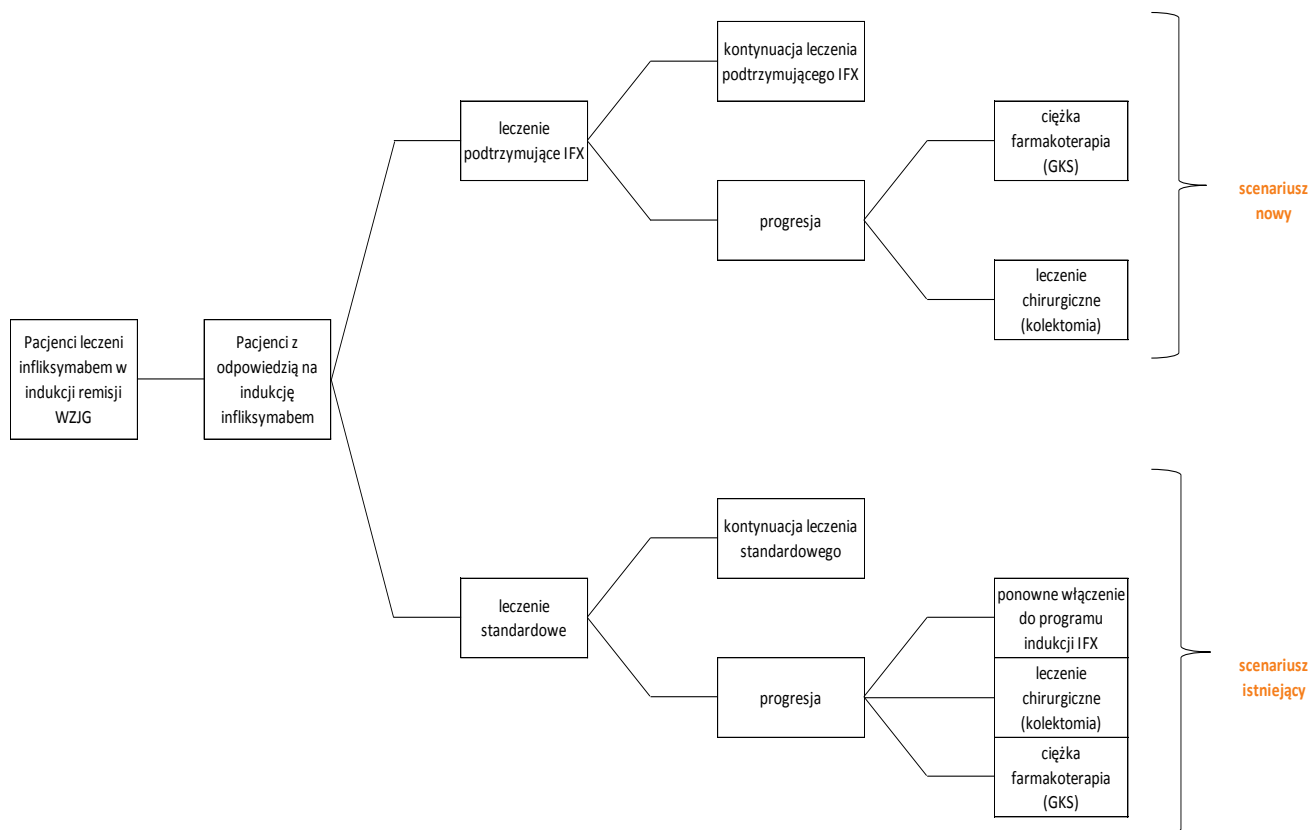
##### Podstawowe założenia modelu

Model w formie drzewa decyzyjnego wykonano w programie MS Excel. Model został wykonany w rocznym horyzoncie czasowym. Schemat model dla populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią i z ciężką postacią WZJG przedstawiono na rycinie nr 1 i 2. Dla populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG w analizie wnioskodawcy przyjęto model ekonomiczny stworzony dla pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią WZJG.

##### Pacjenci dorośli

W modelu porównano dwa schematy postępowania u pacjentów z ciężką postacią WZJG odpowiadających na leczenie indukcyjne INF w ramach programu lekowego. Pierwszy (nazwany przez wnioskodawcę „scenariuszem istniejącym”) zakłada brak stosowania leczenia podtrzymującego infliksymabem i stosowanie

„standardowej farmakoterapii” (kortykosteroidy i 6-merkaptopuryna lub azatiopryna) w ramach leczenia podtrzymującego. W przypadku progresji założono możliwość przejścia do trzech stanów zdrowia „ciężka farmakoterapia GSK”, „ponowne włączenie do programu indukcji INF” i „leczenie chirurgiczne (kolektomia)”. Drugi schemat („scenariusz nowy”) zakłada leczenie podtrzymujące INF w ramach wnioskowanego programu lekowego, natomiast w przypadku wystąpienia progresji istnieje możliwość przejścia do dwóch stanów zdrowia „ciężka farmakoterapia GSK” i „leczenie chirurgiczne (kolektomia)”.

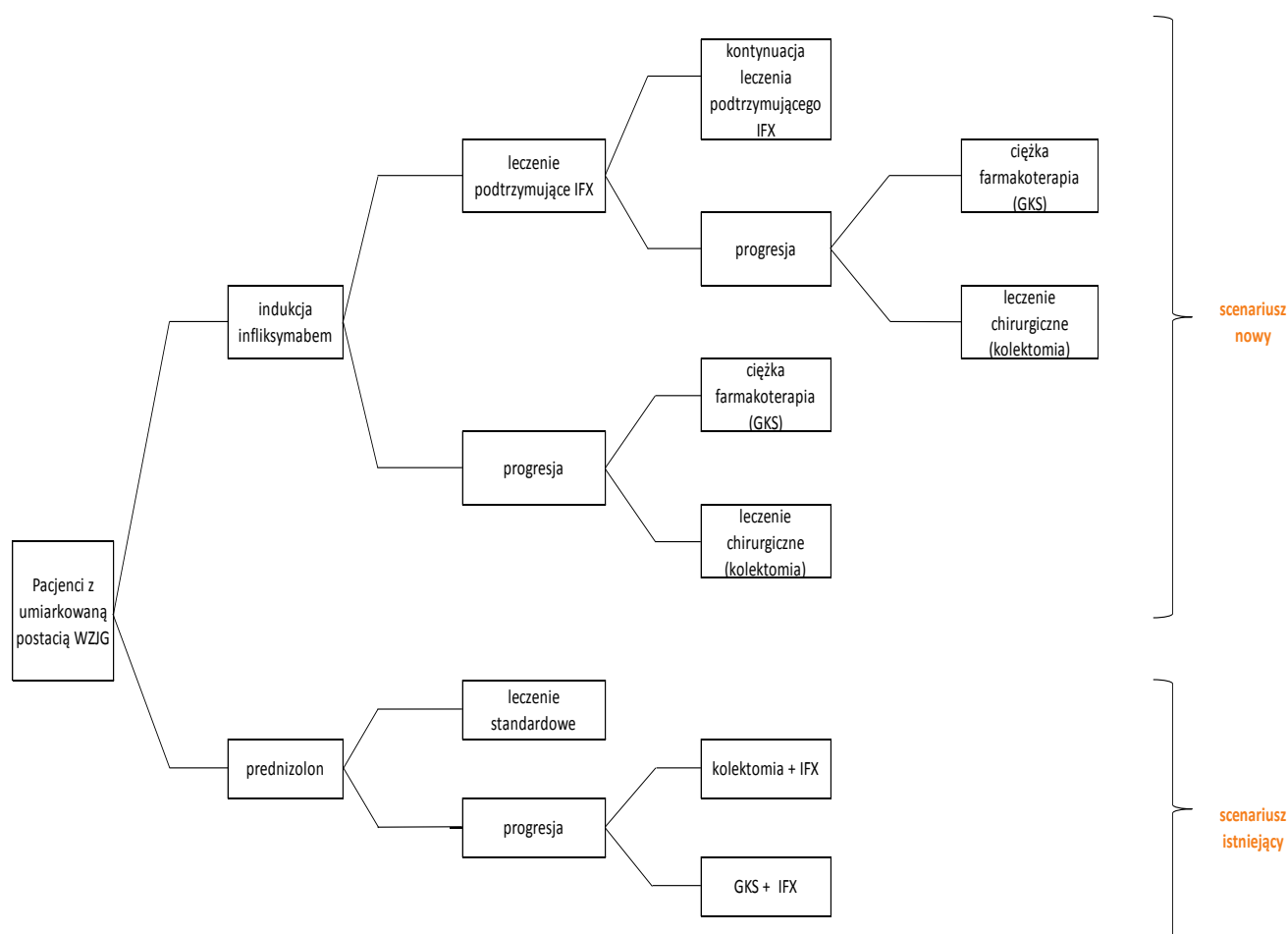


**Rycina 1. Struktura drzewa decyzyjnego – populacja pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG**

#### Pacjenci pediatryczni

Dla populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG w analizie wnioskodawcy przyjęto model ekonomiczny wraz z prawdopodobieństwami przejść między stanami oraz użyteczności takie same jak dla pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią WZJG.

W modelu porównano dwa schematy postępowania u pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego INF w ramach wnioskowanego programu lekowego. Pierwszy (nazwany przez wnioskodawcę „scenariuszem istniejącym”) zakłada leczenie indukcyjne prednizolonem w sytuacji braku dostępu do leczenia indukcyjnego INF w ramach wnioskowanego programu lekowego i stosowanie „standardowej farmakoterapii” (kortykosteroidy i 6-merkaptopuryna lub azatiopryna) w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. W przypadku progresji założono możliwość przejścia do dwóch stanów zdrowia „GSK + INF” i „kolektomia + INF”. Drugi schemat („scenariusz nowy”) zakłada leczenie indukcyjne i podtrzymujące INF w ramach wnioskowanego programu lekowego, natomiast w przypadku wystąpienia progresji odpowiednio po indukcji i w czasie leczenia podtrzymującego istnieje możliwość przejścia do dwóch stanów zdrowia „ciężka farmakoterapia GSK” i „leczenie chirurgiczne (kolektomia)”.



Rycina 2. Struktura drzewa decyzyjnego – populacja pediatryczna pacjentów z ciężką postacią WZJG

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna INF w populacji osób dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG została ustalona w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego ( ██████████ ).

Skuteczność kliniczna INF w populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG przyjęto identycznie jak dla pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią WZJG.

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- Koszt infliksymabu (scenariusz nowy - uwzględniający zaproponowany przez wnioskodawcę RSS, scenariusz istniejący uwzględniający RSS - na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ – styczeń – maj 2015, w wariantcie nie uwzględniającym RSS na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...));
- koszt podania i monitorowania leczenia INF w programie lekowym;
- koszt kolektomii (na podstawie średniego kosztu procedur: F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit i F52 duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit), dodatkowo w koszt kolektomii wliczono koszty związane z podaniem żelaza lub krwinek czerwonych, żywienia poza jelitowego i wizytę kontrolną u lekarza specjalisty;
- koszt leczenia standardowego i leczenia prednizolonem;
- koszt ciężkiej farmakoterapii;

Na podstawie opinii eksperta przyjęto, że leczenie powikłań odbywa się podczas hospitalizacji i jest w ramach niej rozliczane.

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność pacjentów z remisją z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, pacjentów z ciężką postacią WZJG odpowiadających na leczenie oraz pacjentów po zabiegu kolektomii bez względu na stan postaci WZJG ustalono na podstawie publikacji Archer 2014, natomiast użyteczność pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG odpowiadających na leczenie ustalono na podstawie publikacji Poole 2010.

### Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu analizy, nie dyskontowano ani efektów ani kosztów.

**Tabela 42. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej - dane wejściowe do modelu**

Parametry		Wariant podstawowy		
		Wartość	Źródło danych	
<b>Parametry kliniczne</b>				
Masa ciała	Dorośli		77,96 kg	badania ACT 1 i ACT 2
	Dzieci		40,80 kg	GUS, Krawczyński
Częstość zdarzeń - ciężka postać WZJG	Scenariusz istniejący	I. okres analizy (15-33 tydz.)		
		standardowa farmakoterapia	100,00%	n/d
		II. okres analizy (34-52 tydz.)		
		kontynuacja standardowej farmakoterapii	70,00%	ekspert kliniczny
		progresja:	30,00%	
		ponowne włączenie do programu indukcji INF	35,00%	
		leczenie chirurgiczne	50,00%	
		"ciężka farmakoterapia"	15,00%	
	Scenariusz nowy	I. okres analizy (15-33 tydz.)		
		infliksymab w terapii podtrzymującej	100,00%	n/d
		II. okres analizy (34-52 tydz.)		
		kontynuacja terapii INF	90,00%	ekspert kliniczny
		progresja:	10,00%	
		leczenie chirurgiczne	90,00%	
"ciężka farmakoterapia"	10,00%			
<b>Parametry kosztowe</b>				
Koszt infliksymabu (cena zbytu netto, PLN)	Wariant z RSS			Dane od wnioskodawcy
	Wariant bez RSS			
Koszty jednostkowe	Koszty hospitalizacji podstawowej (niezabiegowej) związane z przyjęciem chorego z ciężkim rzutem WZJG do szpitala i próbą leczenia GKS podawanymi dożylnie, cyklosporyną lub infliksymabem		4160 PLN	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 5 grudnia 2014
	Koszty związane z realizacją programu terapeutycznego (lekowego) obejmujące koszty zakupu infliksymabu, koszty jego podania oraz koszty diagnostyki.		1664 PLN rocznie	Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ Zdrowia z dn. 19 sierpnia 2015 r.
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu programie Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)		468 PLN	Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ Zdrowia z dn. 19 sierpnia 2015 r.
Koszt kolektomii	Koszt całkowity stosowania scenariusza istniejącego przez pół roku (26 tyg.)		24 632	Ekspert kliniczny, wycena na podst. NFZ
<b>Parametry użyteczności</b>				
Odpowiedź na leczenie	Scenariusz istniejący		0,819	Archer 2014, badanie ACT 1 i ACT 2
	Scenariusz nowy		0,830	
Aktywna choroba	Ciężka postać WZJG	scenariusz istniejący	0,410	Archer 2014

		scenariusz nowy	0,410	
Stan pooperacyjny	Scenariusz istniejący		0,700	Archer 2014
	Scenariusz nowy		0,700	

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na nie przedstawienie badań klinicznych wykazujących na skuteczność terapii INF stosowanej w utrzymaniu oraz w indukcji i podtrzymaniu we wnioskowanej populacji, przedstawione wyniki nie są wiarygodne.

#### ➤ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat)

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. W nawiasie przedstawiono w wyniki z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Koszt leczenia [zł]	8 739,21 ( )	34 128,20 ( )	8 979,34 ( )	34 322,60 ( )
Koszt inkrementalny [zł]	25 389,00 ( )		25 343,26 ( )	
Efekt [QALY]	0,570	0,601	0,570	0,601
Efekt inkrementalny [QALY]	0,031		0,031	
ICUR [zł/QALY]	818 172,49 ( )		816 698,74 ( )	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie infliksymabu w scenariuszu nowym w miejsce leczenia standardowego w scenariuszu istniejącym, jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG wyniósł 818 172,49 PLN ( ) PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 816 698,74 PLN ( ) PLN z RSS) z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### ➤ Pacjenci pediatryczni (6-17 lat)

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla pacjentów pediatrycznych w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. W nawiasie przedstawiono w wyniki z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Koszt leczenia [zł]	11 407,69 ( )	32 016,07 ( )	11 838,85 ( )	32 254,98 ( )
Koszt inkrementalny [zł]	20 608,38 ( )		20 416,13 ( )	
Efekt [QALY]	0,760	0,781	0,760	0,781

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Efekt inkrementalny [QALY]	0,021		0,021	
ICUR [zł/QALY]*	981 351 ( )		972 197 ( )	

\* Wartość obliczona przez Agencję na podstawie danych kosztowych i efektów zdrowotnych przedstawionych przez wnioskodawcę

**Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji pediatrycznej, wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości dla wyników dotyczących dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG. Agencja zdecydowała o prezentacji powyższych wyników w ramach analizy podstawowej, z zastrzeżeniem niskiej wiarygodności uzyskanych danych.**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie infliksymabu w scenariuszu nowym w miejsce leczenia standardowego w scenariuszu istniejącym, jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla pacjentów w wieku 6-17 lat wyniósł 981 351 PLN ( ) z RSS) z perspektywy NFZ oraz 972 197 PLN ( ) z RSS) z perspektywy wnioskodawcy. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

### ➤ Dorośli pacjenci (≥ 18 lat)

**Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. W nawiasie przedstawiono w wyniku z RSS**

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	306,94 ( )	309,13 ( )
Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Inflectra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	143,47 ( )	146,27 ( )

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>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 306,94 PLN ( ) PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 309,13 PLN ( ) PLN z RSS) z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca wykonał ponadto kalkulację UCZ zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Inflectra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 143,47 PLN ( ) PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 146,27 PLN ( ) PLN z RSS) z perspektywy wspólnej.

### ➤ Pacjenci pediatryczni (6-17 lat)

Wnioskodawca nie przedstawił wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy oraz wartości urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inflectra, przy której koszt

<sup>3</sup> 125 955 PLN

jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ zmiany parametrów dotyczących wartości użyteczności oraz masy ciała wykorzystanych w analizie podstawowej na ostateczny wynik analizy. Ponadto, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz E), wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji pediatrycznej, które Agencja zdecydowała się zaprezentować w analizie podstawowej.

Wykaz analizowanych scenariuszy i oszacowane wartości ICUR przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 46. Scenariusze rozważane w ramach analizy wrażliwości**

Scenariusz	Wartość parametru analizy wrażliwości				Źródło
Scenariusz A		brak odpowiedzi	odpowiedź na leczenie	stan pooperacyjny*	Wartości użyteczności na podstawie Archer 2014 (badanie Woehl 2007)
	wartość użyteczności	0,41	0,76	0,70	
Scenariusz B		brak odpowiedzi		odpowiedź na leczenie	Wartości użyteczności na podstawie Archer 2014 (badanie Swinburn 2012)
		postać umiarkowana	postać ciężka		
	wartość użyteczności	0,68	0,45	0,80	
Scenariusz C		brak odpowiedzi	odpowiedź na leczenie	stan pooperacyjny	Wartości użyteczności na podstawie badania Arseneau 2006
	wartość użyteczności	0,32	0,79	0,68	
Scenariusz D	Niższa masa ciała pacjentów – 70 kg				Założenie
Scenariusz E	analiza dla populacji pediatrycznej (niższa wartość masy ciała w modelu dla umiarkowanej postaci WZJG)				Założenie

\*stan pooperacyjny uwzględnia zapalenie zbiornika jelitowego u części pacjentów.

**Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent. W nawiasie przedstawiono w wyniku z RSS**

Scenariusz analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Scenariusz A	1 321 020,37 ( )	1 318 640,85 ( )
Scenariusz B	1 128 014,15 ( )	1 125 982,29 ( )
Scenariusz C	959 746,85 ( )	958 018,08 ( )
Scenariusz D	733 034,67 ( )	731 651,05 ( )

Analiza wrażliwości wykazała istotny wzrost wartości ICUR przy zmianie wartości użyteczności (scenariusz A-C) w porównaniu do scenariusza podstawowego (wyniki dla populacji osób dorosłych z ciężką postacią WZJG).



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. 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?	?	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono populację pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG, która nie została ujęta w zaakceptowanym programie lekowym. Należy podkreślić, że wyniki w analizie ekonomicznej zostały przedstawione oddzielnie dla populacji z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy jako komparator wybrano „brak stosowania infl ksymbabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo)”. W opinii analityków Agencji jest to właściwy wybór w przypadku populacji osób dorosłych, natomiast w przypadku populacji pediatrycznej właściwym komparatorem jest zabieg kolektomi. Aktualnie infliksymab nie jest finansowany w ramach programu lekowego w indukcji remisji u dzieci z ciężką postacią WZJG w związku z tym zabieg kolektomii stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w populacji docelowej. Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Należy zwrócić uwagę, że ze względu na przewlekły charakter choroby i prawdopodobny znaczący wpływ na koszty pośrednie zasadne byłoby również rozpatrzenie wyników z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego nie przedstawiono badań klinicznych wykazujących na <u>przewagę infli ksymbabu</u> nad leczeniem standardowym oraz nad kolektomią we wnioskowanej populacji (tzn. u pacjentów dorosłych odpowiadających na leczenie infliksymabem oraz pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego INF). Skuteczność kliniczna INF w populacji osób dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG oraz w populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG ustalono w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego ( [REDACTED] ).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	<p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono roczny horyzont czasowy, pomimo że sam wnioskodawca wskazał roczny horyzont analizy jako ograniczenie.</p> <p>Zdaniem analityków AOTMiT roczny horyzont czasowy może nie odzwierciedlać wszystkich możliwych kosztów oraz następstw zdrowotnych w przypadku choroby przewlekłej, jaką jest WZJG (m. in. możliwość utraty odpowiedzi na leczenie po okresie terapii infl ksymabem, która mogłaby prowadzić do konieczności zabiegu kolektomii).</p> <p>Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania takie będą obarczone niepewnością, dlatego dłuższy horyzont czasowy należałoby uwzględnić w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że zdaniem ekspertów klinicznych istnieje możliwość ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego, potwierdzają to również dane udostępnione przez NFZ. Podsumowując, zdaniem analityków AOTMiT, roczny horyzont czasowy może być niewystarczający dla uchwycenia wszystkich możliwych kosztów oraz efektów zdrowotnych, nie wprowadza jednak dodatkowej niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji badań.</p>
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?	Nie dotyczy	Roczny horyzont czasowy
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Nie uzasadniono wyboru zestawu użyteczności stanów zdrowia dla populacji pediatrycznej, uzasadnienie zostało przedstawione dla populacji >18 rż.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	<p>Dla populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG nie przeprowadzono analizy wrażliwości, natomiast w przypadku analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych z ciężką postacią WZJG przeprowadzono prostą deterministyczną analizę wrażliwości, dodatkowo pominięto istotne parametry modelu, których zmiana może wpłynąć na wyniki analizy. W ramach analizy wrażliwości nie testowano parametrów dotyczących skuteczności klinicznej i kosztów.</p> <p>Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości pozwoliłoby oszacować prawdopodobieństwo koszt-efektywności. Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział „Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników”) zalecane jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej, natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił jedynie prostą analizę wrażliwości dla jedynie jednej z analizowanych populacji docelowych</p>

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów zgodnych z analizowanym problemem decyzyjnym, których wyniki mogłyby zostać wykorzystane do sparametryzowania części klinicznej niniejszej analizy. Przy czym należy podkreślić, że tak specyficzny problem decyzyjny najczęściej wymaga uwzględnienia wiedzy i doświadczenia eksperta klinicznego, co jest w takich przypadkach akceptowalnym ograniczeniem analizy”.

„W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badania ACT 1 oraz ACT 2, które zostały przeprowadzone w populacji chorych  $\geq 18$  r.ż. z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, przy czym wyniki przedstawione zostały łącznie dla obu stopni ciężkości choroby. Konsultacje z ekspertem klinicznym ( ) wykazały, że schemat postępowania dotyczący leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG w Polsce jest

różny. Podstawową różnicą jest dostępność programu lekowego dot. indukcji remisji infliksymabem u pacjentów z ciężką postacią choroby. Jak wspomniano w rozdz. 1, zgodnie z praktyką kliniczną do programu włączani są wyłącznie chorzy z ciężką postacią choroby lub ciężkim rzutem WZJG. Z tego względu przyjęcie wyników pochodzących z badań z populacją łączoną (postać umiarkowana do ciężkiej) nie jest uzasadnione. W związku z powyższym, parametry kliniczne modelu dot. częstości występowania poszczególnych zdarzeń klinicznych przyjęto na podstawie konsultacji z ekspertem klinicznym. Wydaje się, że przyjęcie ww. danych na podstawie opinii eksperta uwzględnia polską praktykę kliniczną dotyczącą postępowania z pacjentami z WZJG i nie stanowi istotnego ograniczenia niniejszej analizy”.

„Kolejnym ograniczeniem jest brak danych dot. populacji pediatrycznej umożliwiających parametryzację modelu. Zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej badanie Hyams 2012 przeprowadzone zostało w populacji chorych w wieku 6-17 lat z umiarkowaną i ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W badaniu tym chorzy otrzymali infliksymab 5 mg/kg mc w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji), a następnie w 8 tyg. pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na terapię INF randomizowani byli do kontynuacji infliksymabu w terapii podtrzymującej w dawce 5 mg/kg mc co 8 lub 12 tyg. Ze względu na brak danych umożliwiających parametryzację modelu na podstawie wyników z badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej, wartości dotyczące odsetka pacjentów stosujących poszczególne terapie przyjęto analogiczne jak dla populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. Niewątpliwie stanowi to ograniczenie niniejszej analizy, z drugiej strony ze względu na brak danych dedykowanych populacji pediatrycznej bez przyjęcia takiego założenia oszacowanie opłacalności finansowania infliksymabu w tej grupie pacjentów byłoby niemożliwe. Otrzymane wyniki należy interpretować ostrożnie, gdyż wyznaczone wartości CUR stanowią jedynie pewne przybliżenie rzeczywistych wyników dla populacji pediatrycznej”.

„Kolejnym ograniczeniem analizy wydaje się być wykorzystanie uśrednionych danych z badań ACT 1 i ACT 2 do szacowania odsetka pacjentów z remisją wśród chorych z odpowiedzią na leczenie (wykorzystanych do korekty wartości użyteczności w stanie z odpowiedzią na leczenie). Jak wspomniano wcześniej, wyniki przedstawiono łącznie dla obu stopni ciężkości choroby. Wykorzystanie tych danych sprawia, że w populacji pacjentów z ciężką postacią WZJG odsetek pacjentów z remisją wśród chorych z odpowiedzią na leczenie może być nieco wyższy, natomiast w populacji z postacią umiarkowaną nieco niższy niż spodziewany. Ponieważ dane dotyczące wartości użyteczności uwzględnione w raporcie NICE (Archer 2014) również nie wyróżniają postaci umiarkowanej i ciężkiej choroby wydaje się, że przyjęcie danych z badań ACT1 i ACT 2 do wyznaczenia odsetka remisji nie stanowi istotnego ograniczenia niniejszej analizy”.

„Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy jest także przyjęcie rocznego horyzontu, który nie umożliwia oceny pełnych (długoterminowych) korzyści związanych z leczeniem infliksymabem, takich jak utrzymywanie się odpowiedzi po zakończeniu terapii czy uniknięcie zabiegów operacyjnych (kolektomii). Zdarzenia te niewątpliwie mają wpływ na powrót chorych do codziennej aktywności i pracy zawodowej, co z kolei przekłada się na koszty pośrednie. Nie uwzględnienie ich w niniejszej analizie jest zatem założeniem konserwatywnym”.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflectra):

- w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17, w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił odnalezieniem randomizowanych badań klinicznych wykazujących przewagę infliksymabu nad placebo u dorosłych pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Uzasadnienie do wyboru komparatora i długości przyjętego horyzontu analizy zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” oraz w tabeli 48. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej”.

Przyjęta przez wnioskodawcę struktura modelu ekonomicznego (drzewo decyzyjne) narzuciła pewne uproszczenie schematu modelu (brak możliwości pozostania w danym stanie, uwzględnienia większej liczby zależności między stanami) czy ograniczenie długości horyzontu czasowego analizy. W celu ekstrapolowania wyników na dłuższy horyzont czasowy oraz lepszego dostosowania modelu do przebiegu choroby, należałoby rozważyć model markowa.

**Struktura modelu zarówno dla populacji pacjentów dorosłych jak i populacji pediatrycznej opisująca zastosowanie terapii INF w ramach indukcji i podtrzymania („scenariuszu nowym” i „scenariusz istniejący”) wydaje się dostatecznie odwzorowywać możliwe opcje terapeutyczne jak i przebieg choroby.**

#### Populacja pediatryczna z ciężką postacią WZJG

Ograniczeniem modelu jest możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenie prednizolonem i przejście do stanu „leczenie standardowe” 55% pacjentów (w ramach scenariusza istniejącego). Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci między innymi „z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) (...) „gdzie nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi. W związku z powyższym nie uzasadnione jest uwzględnianie pacjentów odpowiadających na leczenie standardowe w strukturze modelu (jest to populacja nie kwalifikująca się do programu lekowego).

Model nie uwzględnia przejścia ze stanów kumulujących pacjentów z odpowiedzią w trakcie leczenia podtrzymującego INF: „kontynuacja leczenia podtrzymującego INF” do stanu „progresja” i „kolektomia”. Z drugiej strony należy podkreślić, że u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie podtrzymujące INF w 33 tygodniu, prawdopodobieństwo wystąpienia progresji w okresie 33 – 54 tydzień jest niewielkie.

W stanach „kolektomia + INF” i „GSK + INF” założono podanie jednej dawki INF, po czym wykonanie zabiegu kolektomii, bez oceny skuteczności/ oceny odpowiedzi po leczeniu INF.

Dodatkowo nie uwzględniono w modelu możliwości powtórnego włączenia do leczenia indukcyjnego w ramach programu lekowego, pacjentów którzy nie utrzymali odpowiedzi w leczeniu podtrzymującym (aktualne zapisy projektu programu nie wykluczają takiej możliwości dodatkowo dane NFZ dotyczące programu lekowego dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG, potwierdzają powtarzalne kwalifikacje pacjentów do programu lekowego).

#### Populacja pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG

Ograniczeniem modelu dla jest brak możliwości przejścia ze stanów kumulujących pacjentów z odpowiedzią w trakcie leczenia standardowego i podtrzymującego INF „kontynuacja leczenia standardowego” i „kontynuacja leczenia podtrzymującego INF” do stanu „progresja” i „kolektomia”.

W modelu uwzględniono możliwość powtórnego włączenia do leczenia indukcyjnego w ramach programu lekowego tylko po progresji w trakcie leczenia standardowego, jednak nie uwzględniając takiej możliwości u pacjentów z progresją w trakcie leczenia podtrzymującego INF.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

**Dane wejściowe do modelu cechuje duża niepewność, w szczególności do danych o efektywności klinicznej i danych kosztowych.**

**W przypadku populacji pediatrycznej krytycznym parametrem wpływającym na niską wiarygodność jest dobór użyteczności oraz brak jakiegokolwiek próby oszacowania zakresu niepewności uzyskanych wyników.**

**Dodatkowo należy podkreślić, że wnioskodawca nie przedstawił badań klinicznych wykazujących skuteczność terapii INF stosowanej w podtrzymaniu oraz w indukcji i podtrzymaniu we wnioskowej populacji.**

Należy podkreślić że wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG, natomiast w przypadku analizy wrażliwości dla populacji osób dorosłych z ciężką postacią WZJG pominięto istotne parametry modelu, których zmiana może wpłynąć na wyniki analizy. W ramach analizy wrażliwości nie testowano parametrów dotyczących skuteczności klinicznej i kosztów.

Skuteczność kliniczna i zużycie zasobów (schematy dawkowania azatiopryny, 6-merkaptopuryny, mesalazyny, budenofalku, prednizolonu, hydrokortyzonu i cyklosporyny oraz schematy leczenia tymi lekami w odpowiednich stanach zdrowia) ustalono w oparciu o opinię jednego eksperta, co nie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęte dane kosztowe odnośnie kosztów jednostkowych są prawidłowe i zgodne ze stanem obowiązującym na dzień przekazania AWA. Jednak na podstawie analizy danych NFZ (pismo znak: DAS.036.35.2015.W.33677.JS, z dnia 27.11.2015 r.) należy stwierdzić, że w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat i >18 lat zdecydowana większość (1 zabieg - 84%; 2 zabiegi - 10%; 3 zabiegi - 4%; 4 zabiegi - 2%; średnia pacjent 6-17 lat miał wykonane 1,24 zabiegu chirurgicznego; 1 zabieg - 75%; 2 zabiegi - 17%; 3 zabiegi - 8%; 4 zabiegi - 0%; średnio pacjent >18 lat miał wykonane 1,33 zabiegu chirurgicznego) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny (na podstawie opinii eksperta autorzy AE wnioskodawcy założyli, że zabieg kolektomii będzie wykonywany w procedurze dwuetapowej - przyjęto, że zabieg wykonywany będzie w ramach dwóch procedur JGP F51 i F52). Wynika z tego, że założenie wnioskodawcy, w stosunku do danych NFZ, może prowadzić do znacznego przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora (koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii przyjęty przez wnioskodawcę - 20 697,18 PLN), natomiast koszt zabiegu chirurgicznego na podstawie danych NFZ oszacowano na 9 425,30 PLN i 8 157,55 PLN odpowiednio w populacji pacjentów w wieku ≥18 i w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat.

#### Populacja pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG

Największe zastrzeżenie budzi przyjęcie prawdopodobieństw przejść między stanami (leczenie podtrzymujące INF -> progresja; leczenie podtrzymujące INF -> kontynuacja leczenia podtrzymującego INF; progresja-> ciężka farmakoterapia (GKS); progresja-> leczenie chirurgiczne (kolektomia); leczenie standardowe->kontynuacja leczenia standardowego; leczenie standardowe->progresja; progresja->ponowne włączenie do programu indukcji INF;) na podstawie opinii jednego eksperta. Wnioskodawca nie testował powyższych wartości w ramach analizy wrażliwości. Alternatywnym źródłem danych w analizie wrażliwości mogły być wyniki randomizowanego badania ACT1 i ATC2 częściowo odpowiadającego wnioskowanej populacji.

#### Populacja pediatryczna z ciężką postacią WZJG

W przypadku testowania prawdopodobieństw przejść między stanami (indukcja infliksymabem-> leczenie podtrzymujące INF-> kontynuacja leczenia podtrzymującego INF; leczenie podtrzymujące INF->progresja-> ciężka farmakoterapia (GKS); progresja-> leczenie chirurgiczne (kolektomia); indukcja infliksymabem->progresja; prednizolon-> leczenie standardowe; prednizolon-> progresja;) przyjętych w oparciu o stanowisko jednego eksperta, można byłoby wykorzystać wyniki badania obserwacyjnego Turner D 2013. W badaniu tym oceniano zastosowanie infliksymabu w populacji pediatrycznych z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG (po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami podawanymi dożylnie).

Zastrzeżenie budzi dobór użyteczności dla stanu „aktywna postać choroby” w populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG, przeprowadzony na podstawie danych pacjentów dorosłych z lekką lub umiarkowaną postacią WZJG a nie ciężką postacią WZJG (0,41 vs 0,742-0,753, patrz Tabela 42. „Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej - dane wejściowe do modelu”).

Biorąc pod uwagę fakt, że u pacjentów pediatrycznych choroba jest bardziej nasilona i charakteryzuje się gorszym rokowaniem (rekomendacje kliniczne ECCO\_ESPGHAN 2012) tym bardziej nieuzasadnione jest przyjmowanie użyteczności dla aktywnej postaci choroby w populacji pediatrycznej na podstawie danych pacjentów dorosłych z lekką lub umiarkowaną postacią WZJG.

Dodatkowe uwagi zamieszczono w rozdziale 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy oraz w „Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej” -> „Rozdział 5.3.Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu przeprowadził jedynie walidację zewnętrzną. Walidacja polegała na wprowadzeniu wartości „0” dla efektu klinicznego i użyteczności oraz wartości „1” dla użyteczności.

Wnioskodawca nie zidentyfikował opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z wnioskowaną technologią oraz nie zidentyfikował analiz

ekonomicznych, przeprowadzonych w wnioskowanej populacji w związku z czym nie przeprowadził walidacji zewnętrznej i konwergencji.

Wnioskodawca walidację zewnętrzną modelu dla populacji (18 rż.<) mógł przeprowadzić w odniesieniu do wyników badania obserwacyjnego Turner D 2013. W badaniu tym oceniano zastosowanie infliksymabu w populacji pediatrycznych z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami podawanymi dożylnie. Natomiast w przypadku modelu dla populacji (≥18 rż.) można byłoby odnieść się do wyników randomizowanego badania ACT1 i ATC2.

Walidację zewnętrzną można byłoby oprzeć o odsetek raportowanych kolektomii i odpowiedź na leczenie. W Tabeli 46 i 47 zestawiono odsetki kolektomii raportowane w badaniach klinicznych z odsetkiem kolektomii przyjętym w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

**Tabela 49. Odsetek kolektomii w badaniu Turner 2010 i badaniach ACT 1 i ACT2**

Odsetek kolektomii	Populacja 18 rż. < (badanie Turner 2010)		Populacja ≥ 18 rż. (badanie ACT 1 i ACT 2)	
	-	INF (indukcja + podtrzymanie)	BSC (indukcja + podtrzymanie)	INF (indukcja + podtrzymanie)
Odsetek kolektomii - całkowity	-	15/33 (45,5%)	15%	12%
Odsetek kolektomii przy braku odpowiedzi na indukację INF /BSC	-	8/8 (100%)	-	-
Odsetek kolektomii po odpowiedzi na indukację INF	-	7/25 (28%)	-	-

Analizując wyniki badania ACT1 i ACT2 zwłaszcza różnicę między ilością zabiegów kolektomii wykonanych w grupie placebo a grupie stosującej INF (15% vs 12%) zaobserwować można niespójność w odniesieniu do wartości przedstawionych w modelu ekonomicznym wnioskodawcy (patrz Tabela 49).

W modelu obserwujemy dużo większą różnicę w wykonanych zabiegach kolektomii pomiędzy ramieniem stosującym i niestosującym INF w potrzymaniu (26,8% vs 13,5%), jak już wyżej zostało wskazane takiej dużej różnicy nie obserwujemy w badaniu ACT 1 i ACT 2 (patrz Tabela 50).

**Tabela 50. Odsetek kolektomii w modelu wnioskodawcy w populacji 18 rż.< i ≥18 rż.**

Odsetek kolektomii	Model ekonomiczny wnioskodawcy			
	Populacja 18 rż. <		Populacja ≥ 18 rż.	
	BSC	INF (indukcja + podtrzymanie)	INF (indukcja) + BSC w podtrzymaniu	INF (indukcja + podtrzymanie)
Odsetek kolektomii - całkowity	13,5%	26,8%	15%	9%
Odsetek kolektomii przy braku odpowiedzi na indukację INF /BSC	13,5%	24%	-	-
Odsetek kolektomii po odpowiedzi na indukację INF	-	2,8%	15%	9%

Natomiast niespójność pomiędzy badaniem Tuner 2010 a modelem możemy zaobserwować w przypadku odsetka pacjentów, którym wykonano zabieg kolektomii po niepowodzeniu terapii indukcyjnej INF, w badaniu Tuner 2010 odsetek ten wyniósł 100% w modelu (dla populacji pediatrycznej) 24%.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak badania RCT w analizie klinicznej wnioskodawcy, wykazującej wyższość ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust.3 ustawy o refundacji oraz w związku z ograniczeniami opisanymi w Rozdziale „6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” oraz w Rozdziale „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” przeprowadzono na nowo kalkulację UCZ produktu leczniczego Inflectra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania

W związku z powyższym przy obliczeniach UCZ zgodnie ww. artykułem ustawy o refundacji, przyjęto brak różnic w wynikach zdrowotnych.

Założenia przyjęte przy kalkulacji UCZ w populacji pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG

Koszty leczenia standardowego w obu ramionach zostały oszacowane w oparciu o opinię ekspertów ankietowanych przez autorów AE dla preparatu REMSIMA (za wykorzystaniem ankiety załączonej do analizy ekonomicznej dla produktu Remsima, przemawiając o dostępie do pełnych kwestionariuszy odpowiedzi). Na podstawie założeń autorów AE przyjęto również koszty diagnostyki i podania leku w programie lekowym. (źródło: *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*, Stawowczyk E., Holko P., Kawalec P., Kraków, wrzesień 2015 r.; AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-46/2015 ->Rozdział „5.3.4. Obliczenia własne Agencji” oraz Tabela 27. „Dane wejściowe do modelu”).

Urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inflectra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (terapia standardowa) nie jest możliwa do oszacowania, ponieważ cena preparatu Inflectra musiała by być niższa od 0 PLN

#### Założenia przyjęte przy kalkulacji UCZ w populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG

W ramach obliczeń własnych wykorzystano model dla analizy ekonomicznej preparatu Remsima (model dla produktu Remsima uwzględniał jako komparator zabieg kolektomii, co było m. in. argumentem za wykorzystywaniem go w obliczeniach własnych). Uwzględniono koszt zabiegu kolektomii na pacjenta równy 8 157,55 PLN (na podstawie danych NFZ) oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia na poziomie 1 664 PLN. Obliczenia przeprowadzono jedynie z perspektywy NFZ i w rocznym horyzoncie czasowym. (źródło: *Analiza ekonomiczna. Infliksymbab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat*. E. Borowiack. M. Garbacka, NUEVO HTA, Kraków 2015 r.; AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-47/2015 ->Rozdział „5.3.4. Obliczenia własne Agencji”).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inflectra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (zabieg kolektomii) nie jest możliwa do oszacowania, ponieważ cena preparatu Inflectra musiała by być niższa od 0 PLN.

Dodatkowo dokonano oszacowania kosztów stosowania infliksymbabu w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu do kosztów jego stosowania w ramach JGP F58. Przyjęto wszystkie założenia dla analizy ekonomicznej preparatu Remsima, poza kosztem kolektomii (przyjęto wartość średnią na podstawie danych NFZ – 8 157,55 zamiast 15 912 PLN) oraz kosztem diagnostyki i monitorowania (przyjęto wartość 1 664 PLN zamiast 832 PLN). Założono, że koszty terapii towarzyszącej, koszty kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych stanowią koszty nieróżnicujące. Koszty różniące stanowią więc koszty infliksymbabu, koszty hospitalizacji z powodu WZJG (JGP F58), koszty podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach proponowanego programu lekowego. Założono, że wszystkie podania infliksymbabu w ramieniu JGP będą rozliczone w ramach procedury F58, natomiast w ramieniu programu lekowego pierwsze podanie będzie rozliczone w ramach JGP F58 (dodatkowo naliczany jest koszt samej substancji czynnej), a następne podania będą rozliczane w ramach programu lekowego (wraz z dodatkowym kosztem podania). Dodatkowo założono, że pierwsze dwie dawki infliksymbabu w ramach ramienia JGP będą podane w ramach pojedynczej procedury F58 (pojedynczy koszt tej grupy obejmuje 2 pierwsze dawki leku).

W powyższych obliczeniach wynika, że w rocznym horyzoncie czasowym koszt stosowania infliksymbabu w ramach programu lekowego jest droższy od kosztu jego stosowania w ramach JGP o █████ PLN bez RSS; █████ PLN z RSS.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie przedstawił badań klinicznych wykazujących przewagę infliksymbabu nad leczeniem standardowym oraz nad kolektomią we wnioskowanej populacji (tzn. u pacjentów dorosłych odpowiadających na leczenie infliksymbabem oraz pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego INF).

Struktura modelu zarówno dla populacji pacjentów dorosłych jak i populacji pediatrycznej opisująca zastosowanie terapii INF w ramach indukcji i podtrzymania („scenariusz nowym” i „scenariusz istniejący”) wydaje się dostatecznie odwzorowywać możliwe opcje terapeutyczne jak i przebieg choroby.

Dane wejściowe do modelu cechuje duża niepewność, w szczególności do danych o efektywności klinicznej i danych kosztowych przyjętych w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego. W przypadku populacji pediatrycznej krytycznym parametrem wpływającym na niską wiarygodność jest niewłaściwy dobór

użyteczności oraz brak jakiegokolwiek próby oszacowania zakresu niepewności uzyskanych wyników. W związku z powyższym przedstawione przez wnioskodawcę wyniki analizy ekonomicznej są nie wiarygodne.

Wnioski z niniejszej AWA są zbieżne z wnioskami z AWA dotyczącego leku Remsima (AW nr AOTMiT-OT-4351-47/2015 i AOTMiT-OT-4351-46/2015).



## 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

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych infliksymabu (Inflectra) w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych oraz ciężkiej postaci choroby u dzieci i młodzieży.

##### Populacja

W analizie wpływu na budżet populację docelową stanowią pacjenci:

- „w wieku 18 lat i powyżej, z rozpoznaną umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe;
- w wieku 6-17 lat, z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.”

Komentarz analityka: Zgodnie z zaakceptowanym programem lekowym do leczenia infliksymabem nie kwalifikują się pacjenci z umiarkowaną postacią WZJG.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (współpłacenie za leki stosowane przez chorych).

##### Horizont czasowy

Dwuletni horyzont czasowy (od początku stycznia 2017 r. do końca grudnia 2018 r.).

##### Scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym.

- Dorośli z ciężką postacią WZJG

W scenariuszu „istniejącym” założono brak finansowania infliksymabu ze środków publicznych w docelowej populacji chorych. Infliksymab stosowany jest jedynie w terapii indukcyjnej pacjentów z ciężką czynną postacią WZJG. Po zakończeniu terapii indukcyjnej, 55% (50-60%) pacjentów z ciężką postacią WZJG w ramach leczenia podtrzymującego przechodzi na terapię standardową (w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną). W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie (70% pacjentów), 100% pacjentów otrzymuje leczenie standardowe. W przypadku progresji choroby (30% pacjentów), pacjenci są leczeni „ciężką farmakoterapią” (glikokortykosteroidy, GKS) – 15%, są ponownie włączani do programu indukcji remisji WZJG – 35% lub są leczeni chirurgicznie (zabieg kolektomii) – 50%.

W scenariuszu „nowym” założono finansowanie preparatu Inflectra w docelowej populacji chorych bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęto, że wszyscy dorośli pacjenci z ciężką postacią choroby, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, tj. 55% (50-60%), będą kontynuować leczenie indukcyjne w ramach terapii podtrzymującej. W scenariuszu nowym nie uwzględniono innych preparatów infliksymabu (Remicade i Remisma). Po zakończeniu terapii indukcyjnej chorzy przechodzą na terapię podtrzymującą z użyciem infliksymabu (INF podt.). W ciągu roku dobrą odpowiedź na leczenie uzyska 90% pacjentów. W dalszym ciągu będą oni leczeni INF podt. Natomiast u ok. 10% pacjentów dochodzi do progresji choroby. Są oni leczeni „ciężką farmakoterapią” (glikokortykosteroidy, GKS) – 10%, lub są leczeni chirurgicznie (zabieg kolektomii) –

90%. Dobrą odpowiedź na leczenie uzyska 90% pacjentów. Ponadto w scenariuszu „nowym” przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania infliksymabu kwalifikacja chorych będzie następować w sposób liniowy w kolejnych miesiącach, co będzie skutkowało tym, że tylko 50% chorych w danym roku otrzyma pełną terapię.

- Dzieci i młodzież z ciężką postacią WZJG

W scenariuszu „istniejącym” założono brak finansowania infliksymabu ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

W scenariuszu „nowym” przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania infliksymabu kwalifikacja chorych będzie następować w sposób liniowy w kolejnych miesiącach, co będzie skutkowało tym, że tylko 50% chorych w danym roku otrzyma pełną terapię. Założono, że wszyscy pacjenci pediatryczni w populacji docelowej są kierowani na leczenie indukcyjne infliksymabem. W badaniu klinicznym Hyams 2012, w którym uczestniczyły dzieci i młodzież z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG odpowiedź na leczenie w 8. tygodniu terapii (po ostatniej dawce infliksymabu) uzyskało 73,3% pacjentów. Przyjęto, że do terapii podtrzymującej (w 14 tygodniu) kwalifikuje się 70% pacjentów.

#### Kluczowe założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

- liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych: populacja dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG – opinia [REDACTED]; populacja dzieci i młodzieży z ciężką postacią choroby – opinia [REDACTED].
- Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem rocznych podokresów;
- w scenariuszu istniejącym średnie ceny preparatów szacowano na podstawie udziału w rynku (według danych sprzedażowych NFZ);
- w wariantcie analizy z RSS w scenariuszu nowym uwzględniano cenę podaną przez Wnioskodawcę, natomiast w scenariuszu istniejącym cenę oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL;
- przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania infliksymabu (Inflectra) kwalifikacja chorych będzie następować w sposób liniowy w kolejnych miesiącach, co skutkuje przyjęciem założenia, że 50% chorych w danym roku otrzyma pełną terapię – płatnik poniesie koszty związane z finansowaniem połowy pełnych rocznych terapii;
- w populacji dorosłych chorych schematy leczenia wraz z przewidywanymi odsetkami pacjentów, u których wystąpi odpowiedź na leczenie oszacowano na podstawie opinii [REDACTED];
- na podstawie wyników badania klinicznego Hyams 2012, w którym uczestniczyły dzieci i młodzież z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG (odpowiedź na leczenie w 8. tygodniu terapii uzyskało 73,3% pacjentów) założono, że do terapii podtrzymującej (w 14 tygodniu) kwalifikuje się 70% pacjentów;
- średnią masę ciała dorosłego pacjenta przyjęto na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badań ACT-1 i ACT-223 (do badań włączano pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG), która wyniosła 78,0 kg;
- średnią masę ciała pacjenta pediatrycznego (6-17 lat) przyjęto na podstawie odczytu z siatek centylowych oraz danych GUS dotyczących liczebności populacji dzieci i młodzieży. Za średnią masę ciała dla chorych w wieku 6-17 lat przyjęto 40,8 kg;
- dawkowanie leków przyjęto zgodnie z ChPL i opinią eksperta z uwzględnieniem średniej masy ciała pacjentów oszacowanej na podstawie badań klinicznych, a w populacji pediatrycznej z odczytu z siatek centylowych.
- Urzędową cenę zbytu infliksymabu (Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg) we wnioskowanych wskazaniach przyjęto zgodnie z obowiązującym na dzień złożenia wniosku obwieszczeniem MZ na poziomie [REDACTED] PLN, uwzględniając obowiązujący limit refundacyjny ([REDACTED] PLN za 100 mg).
- W analizie uwzględniono instrument dzielenia ryzyka. W przypadku analizy uwzględniającej zaproponowany RSS przyjęto cenę infliksymabu we wnioskowanym programie lekowym na poziomie [REDACTED] PLN brutto.
- liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego:

- o dorośli chorzy – ciężka postać WZJG: w wariantcie minimalnym analizy uwzględniono 150 osób w pierwszym roku i 175 osób w II roku analizy. W wariantcie maksymalnym analizy uwzględniono 180 osób w pierwszym roku i 210 osób w II roku analizy;
- o dzieci i młodzież - ciężka postać WZJG: nie przeprowadzono analizy w scenariuszu minimalnym i maksymalnym dla dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG z uwagi na niewielką liczebność populacji. Do analizy łącznej włączono dzieci i młodzież w liczebności podanej przez eksperta (100 osób).

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca dokonał oszacowania liczebności populacji docelowej oraz stosowanych schematów leczenia na podstawie opinii ekspertów klinicznych:

- [redacted] (populacja osób dorosłych z ciężkim i umiarkowanym WZJG);
- [redacted] (populacja dzieci z ciężkim WZJG).

W tabeli poniżej przedstawiono etapy oszacowania wnioskowanej populacji wraz z podstawowymi założeniami.

**Tabela 51. Dorośli chorzy – ciężka postać WZJG**

Rok	Liczba chorych w programie lekowym indukowanej remisji WZJG	Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego
I	300	55% (50-60%)	165 (150-180)
II	350	55% (50-60%)	193 (175-210)

**Tabela 52. Dzieci i młodzież – ciężka postać WZJG**

Rok	Liczba chorych w programie lekowym indukowanej remisji WZJG	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia infliksymbabem
I	100	100
II	100	100

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz dodatkowo perspektywę pacjenta ze względu na koszty, które ponosi ubezpieczony z powodu choroby. W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt infliksymbabu
- pozostałych leków stosowanych doustnie lub miejscowo w WZJG
- koszty hospitalizacji podstawowej (niezabiegowej) związanej z przyjęciem chorego z ciężkim rzutem WZJG do szpitala
- koszty kolektomii.

Koszty infliksymbabu w analizie nieuwzględniającej propozycję RSS przyjęto na poziomie wysokości limitu finansowania preparatów zawierających infliksymbab, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015. Na dzień złożenia wniosku w programie lekowym „indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” refundowane były trzy preparaty zawierające infliksymbab (Inflectra, Remicade, Remsima), przy jednakowej wysokości limitu finansowania równej [redacted] PLN.

**Tabela 53. Koszt preparatów zawierających infliksymbab na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015r.**

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do	5909991078881	1050.3, blokery TNF – infliksymbab	1663,58	1508,22	0,00

infuzji, 100 mg					
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990900114	1050.3, blokery TNF – infliksymab	2219,49	1508,22	0,00
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991086305	1050.3, blokery TNF – infliksymab	1508,22	1508,22	0,00

W przypadku analizy uwzględniającej propozycję RSS przyjęto, zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, cenę infliksymabu we wnioskowanym programie lekowym na poziomie [redacted] PLN brutto ([redacted] PLN netto), przy cenie tego leku w programie aktualnym, wynikającą z danych dostępnych w komunikatach DGL za styczeń-maj 2015, w wysokości 1299,90 zł brutto (1146,30 zł netto).

**Tabela 54. Koszt leku Inflectra na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015r. oraz danych sprzedażowych NFZ z okresu styczeń-maj 2015 r.**

Cena	Program aktualny	Program nowy
wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [PLN]	[redacted]	[redacted]
wg komunikatu DGL /RSS [PLN]	1299,90 (wg komunikatu DGL)	[redacted] (RSS)

Podsumowując urzędową cenę zbytu infliksymabu (Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg) we wnioskowanych wskazaniach przyjęto zgodnie z obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2015 na poziomie [redacted] PLN, uwzględniając obowiązujący limit refundacyjny ([redacted] PLN za 100 mg).

W przypadku analizy uwzględniającej zaproponowany mechanizm RSS przyjęto, zgodnie z informacją Wnioskodawcy, cenę infliksymabu we wnioskowanym programie lekowym na poziomie [redacted] PLN brutto ([redacted] PLN netto).

W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia infliksymabem 1 chorego z ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (leczenie indukujące remisję i podtrzymujące oraz leczenie podtrzymujące).

Zgodnie z ChPL infliksymab w leczeniu WZJG, niezależnie od wieku pacjenta i postaci choroby, podaje się w dawce 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach również w postaci infuzji (leczenie indukcyjne). W przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, należy stosować terapię podtrzymującą – infliksymab w postaci infuzji co 8 tygodni (5 dawek).

**Tabela 55. Koszt leczenia infliksymabem 1 chorego z ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (leczenie podtrzymujące)**

Parametr	Koszt leczenia INF	
	analiza bez RSS	analiza z RSS
<b>Dorośli chorzy – ciężka postać WZJG (leczenie podtrzymujące)</b>		
zużycie infliksymabu na 1 chorego, mg	[redacted]	[redacted]
koszt infliksymabu na 1 chorego, PLN	29 410	[redacted]
koszt całkowity terapii infliksymabem 1 chorego, PLN*	38 466	[redacted]
<b>Dzieci i młodzież – ciężka postać WZJG (leczenie indukujące remisję i podtrzymujące)</b>		
zużycie infliksymabu na 1 chorego, mg	[redacted]	[redacted]
koszt infliksymabu na 1 chorego, PLN	24 631	[redacted]
koszt całkowity terapii infliksymabem 1 chorego, PLN*	33 365	[redacted]

\* suma następujących kosztów: hospitalizacji podstawowej, zużycia infliksymabu na 1 chorego, infliksymabu i pozostałych leków na 1 chorego, hospitalizacji związanej z podaniem infliksymabu u 1 chorego, diagnostyki.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Zgodnie z zaakceptowanym programem lekowym do leczenia infliksymabem nie kwalifikują się pacjenci z umiarkowaną postacią WZJG. W analizie uwzględniono jedynie wyniki dla postaci ciężkiej WZJG – dorośli chorzy oraz dzieci i młodzież. Nie przedstawiono wyników dla postaci umiarkowanej WZJG – dorośli chorzy. Wyniki dla postaci umiarkowanej WZJG – dorośli chorzy (NFZ i pacjent) znajdują się w BIA Wnioskodawcy str.63. Dodatkowo nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, które znajdują się w BIA Wnioskodawcy str.77.

**Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok		II rok	
	Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	165 (150-180)*	100**	193 (175-210)*
	265 (250-280)		293 (275-310)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	203		203	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	165 (150-180)*	100**	193 (175-210)*	100**
	265 (250-280)		293 (275-310)	

\*dorośli chorzy z ciężkim WZJG, \*\*dzieci i młodzież z ciężkim WZJG

**Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Postać ciężka WZJG – dorośli chorzy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty Inflectra	152 860	178 800		
Koszty sumaryczne	<b>721 084</b>	<b>825 386</b>		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty Inflectra	2 305 031	2 698 394		
Koszty sumaryczne	<b>2 816 772</b>	<b>3 293 783</b>		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty Inflectra	2 152 171	2 519 594		
Koszty sumaryczne	<b>2 095 687</b>	<b>2 468 397</b>		

Koszty leczenia dorosłych pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym obejmują koszty preparatu Inflectra, koszt hospitalizacji podstawowej, pozostałych leków stosowanych doustnie lub miejscowo w WZJG, koszt podania leków i monitorowania stanu zdrowia oraz koszt leczenia chirurgicznego (hospitalizacje chirurgiczne, zabiegi dodatkowe, monitorowanie chorego).

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji osób dorosłych z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 2,09 mln PLN (■ PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 2,46 mln PLN (■ PLN z RSS) w drugim roku refundacji.

Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego INF po leczeniu indukcyjnym (55% spośród pacjentów leczonych INF w istniejącym programie indukcji remisji WZJG w ramach - scenariusz podstawowy).

**Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Postać ciężka WZJG – dzieci i młodzież**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty Inflectra	839 011	839 011		
Koszty sumaryczne	1 200 612	1 200 621		

Ze względu na fakt, że Inflectra nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, inkrementalne koszty wynikające z jego stosowania, są równe ze scenariuszem nowym.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 1,20 mln PLN (            PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 1,20 mln PLN (            PLN z RSS) w drugim roku refundacji.

Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (70% - odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie indukujące infliksymabem) INF.

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

**Tabela 59. 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/NIE	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych. W przypadku populacji dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG Wnioskodawca założył, że po zakończeniu terapii indukcyjnej, 55% (scenariusz podstawowy) pacjentów z ciężką postacią WZJG przechodzi na terapię podtrzymującą z użyciem infliksymabu (INF podt.). Natomiast zgodnie z badaniem ACT 1 odpowiedź na leczenie indukcyjne w 8 tyg., uzyskało 69,4% badanej populacji. Ponadto jeden z ekspertów wskazał na 300 osób rocznie kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem – patrz rozdział 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”. W związku z powyższym wg AOTMiT populacja docelowa dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG została niedoszacowana. Uwagi dotyczące oszacowań populacji przedstawiono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
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/NIE	Wnioskodawca w scenariuszu „istniejącym” założył brak finansowania infliksymabu ze środków publicznych w docelowej populacji osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG. Pomimo, że aktualnie na wykazie leków refundowanych nie są dostępne preparaty zawierające infliksymab w leczeniu osób dorosłych w ramach podtrzymania oraz dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG w ramach indukcji i podtrzymania, wg AOTMiT preparaty zawierające infliksymab i.v. w populacji docelowej osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży mogą być obecnie rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów (grup JGP). Dodatkowo patrz rozdział 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>Wg AOTMiT obecnie część pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane, z niedostateczną odpowiedzią 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 – jest leczona infliksymabem w ramach hospitalizacji (JGP). U pozostałej części pacjentów stosuje się zabieg kolektomii. Po wejściu na wykaz infliksymabu w uzgodnionym programie lekowym, każdy pacjent (w tym pediatryczny) będzie przechodził kwalifikację do proponowanego programu lekowego, przy tym mogą pojawić się przeciwwskazania do podania infliksymabu u części chorych. Natomiast pacjenci w stanie zagrożenia życia (np. z <i>megacolon toxicum</i>) będą kierowani do pilnego zabiegu kolektomii. W związku z powyższym w ramach scenariusza nowego część chorych otrzyma infliksymab, natomiast u pozostałej części chorych będzie rozważane leczenie operacyjne (kolektomia). Ponadto należy zaznaczyć, że na aktualnej liście refundacyjnej znajduje się preparat Remsima, posiadający wspólną z wnioskowanym preparatem substancję czynną (Infliximabum). Zarówno Inflectra jak i Remsima są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.55 („Załącznik B.55. Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)) i znajdują się we wspólnej grupie limitowej 1050.3, blokery TNF - infliksimab. W związku z powyższym należy uznać za prawdopodobne, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Inflectra we wnioskowanym wskazaniu, finansowaniem może zostać objęty również preparat Remicade (o populację osób dorosłych w ramach terapii podtrzymującej ciężkiej postaci WZJG) oraz Remsima (rozszerzenie o populację dzieci i młodzieży w ramach terapii indukcyjnej i podtrzymującej ciężkiej postaci WZJG), co wiązałoby się z przejęciem udziałów rynkowych leków refundowanych w ramach leczenia ciężkiej postaci WZJG.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	<p>W przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG scenariusz istniejący oraz przyszły nie uwzględnia wszystkich interwencji stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej (infliksymab w ramach hospitalizacji oraz zabieg kolektomii) we wnioskowanej populacji (patrz komentarz rozdział 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę oraz rozdział 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy</i>).</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/NIE	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 – indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” pierwszy raz podano 05.02.2014 r., a ostatni wg dostępnych danych: 16.09.2015 r.) 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 dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG mogłoby się kwalifikować: 170 i 155 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 dawki leku odpowiednio w 2014 r. i 2015 r. (za dostępny okres). Obecnie lek Inflectra (infliksymab) jest refundowany w indukcji remisji pacjentów z ciężkim i umiarkowanym WZJG, w ramach programu lekowego wykluczającego leczenie osób dorosłych w ramach podtrzymania oraz indukcję i podtrzymanie indukcji populacji dzieci i młodzieży. Jednakże wg AOTMiT preparaty zawierające infliksymab i.v. w przedmiotowej populacji dzieci i młodzieży mogą być obecnie rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów (grup JGP). Według AOTMiT brak jednoznacznych przesłanek świadczących o tym, że jedynie połowa pacjentów populacji docelowej otrzyma pełną terapię infliksymabem we wnioskowanych wskazaniach zarówno w pierwszym jak i drugim roku refundacji. W związku z tym założono, że w pierwszym roku refundacji 70% pacjentów otrzyma pełną terapię, natomiast w drugim roku refundacji pełną terapię otrzyma 100% pacjentów. Dodatkowo patrz rozdział 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę, że w ramach obliczeń własnych BIA w populacji dzieci i młodzieży założono, że część pacjentów z populacji docelowej stosuje obecnie infliksymab w ramach leczenia szpitalnego – JGP F58. Analiza kliniczna, co oczywiste, pomija taki „komparator”. Również w ramach analizy ekonomicznej nie porównywano kosztów stosowania infliksymabu w ramach JGP w stosunku do kosztów jego stosowania w ramach proponowanego programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej 1050.3, blokery TNF - infl ksımab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono obliczenia dla scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny).

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych: [REDAKTOWANE] (populacja dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG) oraz [REDAKTOWANE] (populacja dzieci i młodzieży z ciężką postacią choroby).

W przypadku populacji dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG na podstawie opinii ekspertów klinicznych założono, że po zakończeniu terapii indukcyjnej, 55% (50-60%) pacjentów z ciężką postacią WZJG przechodzi na terapię podtrzymującą z użyciem infliksymabu (INF podt.). Zgodnie z badaniem ACT 1 odpowiedź na leczenie indukcyjne w 8 tyg., uzyskało 69,4% badanej populacji. Ponadto jeden z ekspertów wskazał na 300



osób rocznie kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego infliksymabem – patrz rozdział 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”. Powyższe dane wskazują na niedoszacowanie populacji pacjentów ujętej we wniosku.

W analizie Wnioskodawcy przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania infliksymabu (Inflectra) kwalifikacja chorych będzie następować w sposób liniowy w kolejnych miesiącach, co skutkuje przyjęciem założenia, że 50% chorych w danym roku otrzyma pełną terapię. Według AOTMiT brak jednoznacznych przesłanek świadczących o tym, że jedynie połowa pacjentów populacji docelowej otrzyma pełną terapię infliksymabem we wnioskowanych wskazaniach zarówno w pierwszym jak i drugim roku refundacji. W związku z tym w wariantcie I (najbardziej prawdopodobnym) obliczeń własnych założono, że w pierwszym roku refundacji 70% pacjentów otrzyma pełną terapię, natomiast w drugim roku refundacji pełną terapię otrzyma 100% pacjentów. W wariantcie II (maksymalnym) obliczeń własnych założono, że zarówno w pierwszym jak i w drugim roku refundacji 100% pacjentów otrzyma pełną terapię INF podt.

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest również nieuwzględnienie aktualnej praktyki klinicznej u dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG w scenariuszach „istniejącym” oraz „nowym”. W scenariuszu „istniejącym” Wnioskodawca założył brak stosowania infliksymabu w docelowej populacji chorych. Natomiast w scenariuszu „nowym” założył, że wszyscy pacjenci pediatryczni w populacji docelowej są kierowani na leczenie indukcyjne infliksymabem.

Zgodnie z wytycznymi ECCO i ESPGHAN 2012 w indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG w przypadku braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy i.v. należy rozważyć leczenie infliksymabem lub takrolimusem (brak rejestracji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu). Natomiast w leczeniu podtrzymującym, jeżeli choroba ma przewlekłą czynną postać lub występują częste zaostrzenia choroby pomimo odpowiedniego leczenia tiopurynami (azatiopryna, merkaptopuryna) należy rozważyć terapię infliksymabem lub adalimumabem (w przypadku braku odpowiedzi na INF, jako trzecia linia leczenia). Należy jednak podkreślić, że wskazanie rejestracyjne dla adalimumabu nie obejmuje populacji pediatrycznej z WZJG.

Jeżeli leczenie biologiczne jest nieskuteczne należy rozważyć kolektomię. Zgodnie z wytycznymi ECCO i ESPGHAN 2011 u pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką postacią WZJG nieodpowiadających na leczenie dożylnymi dawkami glikokortykosteroidów w 5 dniu leczenia ( $\geq 65$  pkt PUCAI), należy rozpocząć drugą linię leczenia tj. terapię cyklosporyną, takrolimusem, infliksymabem lub rozważyć przeprowadzenie zabiegu kolektomii.

Z kolei według wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku dotyczących postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zabieg kolektomii powinien być rozważany na każdym etapie leczenia.

Dodatkowo w analizie efektywności klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest jednym z ocenianych punktów końcowych. A zatem kolektomia jest nie tylko właściwym komparatorem dla preparatu Inflectra, ale również istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego.

Ponadto, w analizie wpływu na budżet, Wnioskodawca w scenariuszu „istniejącym” założył brak finansowania infliksymabu ze środków publicznych w docelowej populacji osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG. Pomimo, że aktualnie na wykazie leków refundowanych nie są dostępne preparaty zawierające infliksymab w leczeniu populacji docelowej, według AOTMiT preparaty zawierające infliksymab i.v. w przedmiotowej populacji pacjentów mogą być obecnie rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów (grup JGP).

W publikacji *Iwańczak B, Ryzko J, Kierkuś J, Jankowski P. Biological treatment of inflammatory bowel diseases in children in the years 2004-2013 in Poland. Pol Merkur Lekarski. 2014 May;36(215):311-5.*, której celem była ocena dotychczasowego stosowania leków biologicznych w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci, w Polsce w latach 2004-2008 było leczonych infliksymabem 13 dzieci z WZJG, natomiast w latach 2009-2013 - 59 dzieci w wieku od 2 do 18 lat. A zatem pomimo braku finansowania infliksymabu w ramach wykazu leków jest on podawany pacjentom pediatrycznym z WZJG.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości w materiałach Wnioskodawcy zaprezentowano jako skrajne warianty wyników wpływu na budżet. Wartości dla wariantu minimalnego i maksymalnego oparto na podstawie liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego, wskazanych przez ekspertów klinicznych.

W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano zmianę następujących parametrów:

Dorośli chorzy – ciężka postać WZJG

- scenariusz minimalny (liczebność populacji docelowej na poziomie 150 osób w pierwszym roku i 175 osób w II roku analizy);
- scenariusz maksymalny (liczebność populacji docelowej na poziomie 180 osób w pierwszym roku i 210 osób w II roku analizy).

#### Dzieci i młodzież – ciężka postać WZJG

- scenariusz minimalny (zmniejszenie liczebności populacji docelowej o 10% - 90 pacjentów);
- scenariusz maksymalny (powiększenie liczebności populacji docelowej o 10% - 110 pacjentów).

Tabela 60. Wyniki scenariuszy skrajnych analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Postać ciężka WZJG – dorośli chorzy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne - wariant podstawowy</b>				
Koszty Inflectra	2 152 171	2 519 594		
Koszty sumaryczne	2 095 687	2 468 397		
<b>Koszty inkrementalne - wariant minimalny</b>				
Koszty Inflectra	1 956 520	2 286 282		
Koszty sumaryczne	1 905 170	2 237 434		
<b>Koszty inkrementalne - wariant maksymalny</b>				
Koszty Inflectra	2 347 823	2 746 480		
Koszty sumaryczne	2 286 204	2 683 605		

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, wykazały, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w populacji osób dorosłych z ciężką postacią WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariantcie minimalnym: od 1,90 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 2,23 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w drugim roku refundacji.
- w wariantcie maksymalnym: od 2,28 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 2,68 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w drugim roku refundacji.

Tabela 61. Wyniki scenariuszy skrajnych analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Postać ciężka WZJG – dzieci i młodzież

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>wariant podstawowy</b>				
Koszty Inflectra	839 011	839 011		
Koszty sumaryczne	1 200 612	1 200 621		
<b>wariant minimalny</b>				
Koszty Inflectra	755 110	755 110		
Koszty sumaryczne	1 080 552	1 080 563		
<b>wariant maksymalny</b>				
Koszty Inflectra	922 912	922 912		
Koszty sumaryczne	1 320 672	1 320 679		

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, wykazały, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariantcie minimalnym: od 1,08 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 1,08 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w drugim roku refundacji.
- w wariantcie maksymalnym: od 1,32 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 1,32 mln PLN ( [ ] PLN z RSS) w drugim roku refundacji.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych AOTMiT testowano zmianę niepewnych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

W związku z ograniczeniami opisanymi w Rozdziale „6.3.Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy” przyjęto następujące założenia:

#### **Dorośli chorzy – ciężka postać WZJG**

##### Wariant I (najbardziej prawdopodobny)

- po zakończeniu terapii indukcyjnej, 69,4% pacjentów przechodzi na terapię podtrzymującą z użyciem infliksymbabu (INF podt.),
- w pierwszym roku refundacji 70% pacjentów otrzyma pełną terapię, natomiast w drugim roku refundacji pełną terapię otrzyma 100% pacjentów.

##### Wariant II (maksymalny)

- po zakończeniu terapii indukcyjnej, 100% pacjentów przechodzi na terapię podtrzymującą z użyciem infliksymbabu (INF podt.),
- zarówno w pierwszym jak i w drugim roku refundacji 100% pacjentów otrzyma pełną terapię INF podt.

#### **Dzieci i młodzież – ciężka postać WZJG**

- z uwagi na szereg wątpliwości odnośnie kluczowych struktur modelu Wnioskodawcy (patrz rozdział 6.3.) przyjęto założenia uwzględnione w modelu dla leku Infliksymbab (Remsima) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 października 2015 r.), w tym m.in:
  - w ramach scenariusza istniejącego założono, że produkt leczniczy Inflectra nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG. Natomiast preparaty zawierające infliksymbab i.v. w przedmiotowej populacji pacjentów mogą być obecnie rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów (grup JGP);
  - w ramach scenariusza istniejącego założono, że około 20% pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG jest leczonych infliksymbabem. U pozostałej części pacjentów zostanie wykonany zabieg kolektomii (80%);
  - w ramach scenariusza nowego założono, że o około 95% chorych otrzyma infliksymbab (średnia na podstawie opinii dwóch ekspertów medycznych tj. 90% oraz 100%). Natomiast pacjenci w stanie zagrożenia życia są kierowani do pilnego zabiegu kolektomii.

Z powodu rozbieżności pomiędzy założeniami odnośnie zabiegów kolektomii przyjętymi przez autorów BIA wnioskodawcy, a danymi udostępnionymi przez NFZ analitycy AOTMiT wykonali obliczenia uwzględniające koszt zabiegu na podstawie danych NFZ. Jako koszt kolektomii przyjęto średni, ważony odsetkami koszt zabiegu chirurgicznego oszacowany na podstawie danych NFZ.

Na podstawie analizy danych NFZ (pismo znak: DAS.036.35.2015.W.33677.JS, z dnia 27.11.2015 r.) należy stwierdzić, że:

- w populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat zdecydowana większość pacjentów (1 zabieg - 75%; 2 zabiegi – 17%; 3 zabiegi – 8%; 4 zabiegi – 0%; średnio pacjent miał wykonane 1,33 zabiegu chirurgicznego) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny;
- w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat zdecydowana większość pacjentów (1 zabieg - 84%; 2 zabiegi – 10%; 3 zabiegi – 4%; 4 zabiegi – 2%; średnio pacjent miał wykonane 1,24 zabiegu chirurgicznego) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny;

Na podstawie opinii eksperta autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że zabieg kolektomii będzie wykonywany w procedurze dwuetapowej – przyjęto, że zabieg wykonywany będzie w ramach JGP F51, która zostanie rozliczona dwukrotnie na każdego pacjenta). Dodatkowo dane NFZ wskazują, że większość zabiegów rozliczana była w ramach JGP F52 – 93% w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat i 61% w populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat, natomiast JGP F51 – 7% w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat i 39% w populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat.

Wynika z tego, że założenie wnioskodawcy, w stosunku do danych NFZ, może prowadzić do znacznego przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora:

- w populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$ : dwukrotne rozliczenie grupy JGP F51 - koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii – 20 697 PLN; natomiast średni koszt zabiegu na podstawie danych NFZ oszacowano na 9 425,30 PLN.
- w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat: dwukrotne rozliczenie grupy JGP F51 - koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii – 15 912 PLN; natomiast średni koszt zabiegu na podstawie danych NFZ oszacowano na 8 157,55 PLN.

Powyższe prowadzi do przeszacowania kosztów w ramach scenariusza istniejącego, a co za tym idzie do zaniżenia kosztów inkrementalnych związanych z refundacją infliksymbabu.

W strukturze i założeniach modelu wnioskodawcy dla leku Infliksymbab (Remsima) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 października 2015 r.) nie odnaleziono błędów. Ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych do modelu, dotyczy się to w szczególności wielkości populacji docelowej oraz przyjętych założeń odnośnie zabiegów kolektomii. Założenia związane z zabiegami kolektomii bazują na opinii eksperta klinicznego, lecz nie są one zgodne z danymi udostępnionymi przez NFZ (szczegóły patrz powyżej). Dodatkowe ograniczenie stanowi niepewność związana z odsetkami pacjentów poddawanych zabiegowi kolektomii w ramach scenariusza istniejącego oraz z zastępowaniem tej interwencji przez interwencję wnioskowaną w ramach scenariusza nowego. Ponadto wpływ na ograniczenie wiarygodności analizy ma rozbieżność założeń odnośnie zabiegów kolektomii przyjętych przez autorów analizy w porównaniu z danymi NFZ.

W ramach obliczeń własnych w przypadku populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat również przyjęto założenie, że infliksymbab zastępować będzie jedynie zabieg kolektomii (oraz stosowanie INF w ramach JGP, poza pierwszą hospitalizacją, związaną z kwalifikacją do programu). Odsetek przejścia zabiegów kolektomii przez terapię infliksymbabem przyjęto na podstawie opinii ekspertów, co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy. Brak jest jednak bardziej wiarygodnych danych w tej materii. Dodatkowo założono, że część pacjentów z populacji docelowej stosuje obecnie infliksymbab w ramach lecznictwa szpitalnego – JGP F58.

Również należy zauważyć, że koszt ryczałtu za diagnostykę przyjęty przez autorów BIA wnioskodawcy dla leku Infliksymbab (Remsima) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat dotyczy programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymbabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy dla leku Remsima obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę. Trudno jednoznacznie oszacować jaką wartość tego parametru należy przyjąć, jednak wartość przyjęta przez wnioskodawcę wydaje się być zaniżona, co będzie miało wpływ na niedoszacowanie kosztów w ramieniu ocenianej interwencji. Przyjęty koszt za diagnostykę i leczenie obejmuje 12 tygodni terapii (świadczeniodawca musi dokonać monitorowania leczenia nie rzadziej niż w 2, 6 i 12 tygodniu od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy dla leku Remsima zakłada terapię trwającą 12 miesięcy, a świadczeniodawca musi dokonać monitorowania leczenia nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku, natomiast podczas terapii podtrzymującej należy wykonywać badania nie rzadziej niż co 8 tygodni. Zatem w proponowanym programie lekowym dla leku Remsima monitorowanie leczenia wykonywane będzie co najmniej 7 razy (2, 6, 14, 22, 30, 38 i 46 tydzień). Dla celów oszacowań własnych zasadnym wydaje się więc przyjęcie tego parametru na poziomie 2 razy wyższym niż zakłada wnioskodawca (przyjęto wartość 1 664 PLN zamiast wartość uwzględnionej przez wnioskodawcę 832 PLN).

W ramach obliczeń własnych AOTMiT uwzględniono cenę [REDAKED] ( [REDAKED] z RSS) zł za 100 mg leku Inflectra oraz perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo uwzględniono koszt zabiegu kolektomii oszacowanego na podstawie danych NFZ i przyjęto, że jego średnia wartość na 1 pacjenta wynosi 8 157,55 PLN w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat oraz 9 425,30 PLN w populacji pacjentów w wieku  $\geq 18$ . Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (obliczenia z wykorzystaniem modelu dla leku Remsima) przyjęto na poziomie 1 664 PLN (zamiast 832 PLN).

**Tabela 62. Dorośli chorzy – ciężka postać WZJG. Oszacowania AOTMiT. Wariant I i II**

Rok	Liczba chorych w programie lekowym indukowanej remisji WZJG	Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego
<b>Wariant I</b>			

I	300	69,4%	208
II	350	69,4%	243
<b>Wariant II</b>			
I	300	100%	300
II	350	100%	350

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT. Postać ciężka WZJG – dorośli chorzy. Wariant I

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty Inflectra	269 775	450 242		
Koszty sumaryczne	1 026 427	1 667 571		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty Inflectra	4 068 031	6 793 777		
Koszty sumaryczne	4 823 469	8 051 227		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty Inflectra	3 798 257	6 343 535		
Koszty sumaryczne	<b>3 797 042</b>	<b>6 383 656</b>		

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji osób dorosłych z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 3,797 mln PLN ( ) mln PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 6,383 mln PLN ( ) PLN z RSS) w drugim roku refundacji.

Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego INF po leczeniu indukcyjnym (69,4% spośród pacjentów leczonych INF w istniejącym programie indukcji remisji WZJG - scenariusz najbardziej prawdopodobny).

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT. Postać ciężka WZJG – dorośli chorzy. Wariant II

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty Inflectra	555 854	648 497		
Koszty sumaryczne	2 114 890	2 401 852		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty Inflectra	8 381 933	9 778 921		
Koszty sumaryczne	9 938 466	11 594 877		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty Inflectra	7 826 078	9 130 425		
Koszty sumaryczne	<b>7 823 576</b>	<b>9 193 025</b>		

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji osób dorosłych z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 7,823 mln PLN ( ) PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 9,193 mln PLN ( ) PLN z RSS) w drugim roku refundacji.

Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego INF po leczeniu indukcyjnym (100% spośród pacjentów leczonych INF w istniejącym programie indukcji remisji WZJG - scenariusz maksymalny).

**Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT. Postać ciężka WZJG – dzieci i młodzież**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty Inflectra	0	0	■	■
Koszty sumaryczne	1 669 758	1 670 209	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty Inflectra	2 444 031	2 444 690	■	■
Koszty sumaryczne	4 233 327	4 234 470	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty Inflectra	2 444 031	2 444 690	■	■
Koszty sumaryczne	2 563 569	2 564 261	■	■

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 2,563 mln PLN (■ PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 2,564 mln PLN (■ PLN z RSS) w drugim roku refundacji.

Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego INF.

## 6.4. Komentarz Agencji

W toku oceny analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zweryfikowano szereg ograniczeń – patrz rozdział 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oraz 6.3.3. "Obliczenia własne Agencji".

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją preparatu Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji osób dorosłych z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 2,09 mln PLN (■ PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 2,46 mln PLN (■ PLN z RSS) w drugim roku refundacji. Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego INF po leczeniu indukcyjnym (55% spośród pacjentów leczonych INF w istniejącym programie indukcji remisji WZJG w ramach - scenariusz podstawowy). Ze względu na fakt, że Inflectra nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, inkrementalne koszty wynikające z jego stosowania, są równe ze scenariuszem nowym.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 1,20 mln PLN (■ PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 1,20 mln PLN (■ PLN z RSS) w drugim roku refundacji. Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (70% - odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie indukujące infliksymabem) INF.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji, tj. trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji (28 sierpień 2015 r.), w związku z czym według wnioskodawcy oszczędności będą generowane od 2016 r.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku będącego przedmiotem niniejszej analizy. Wybrany lek stosowany jest w programach lekowych, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, obniżenie limitu finansowania leku ze środków publicznych nie spowoduje jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat. Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach. Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leku, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia. Roczne koszty refundacji trastuzumabu przyjęto zgodnie z komunikatami DGL za okres czerwiec 2014-maj 2015.

Zgodnie z komunikatami DGL łączne koszty refundacji trastuzumabu wyniosły 263 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą 198 mln PLN. Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 66 mln PLN, jest to kwota przekraczająca szacowany roczny wzrost kosztów związanych z finansowaniem infliksymabu w docelowej populacji chorych w kolejnych latach analizy.

**Tabela 66. Roczne koszty refundacji trastuzumabu oraz prognozowane oszczędności**

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 mies., PLN	Kwota refundacji po redukcji cen, PLN	Oszczędności, PLN
trastuzumab	25%	263 379 852	197 534 889	65 844 963

Według wnioskodawcy oszacowane oszczędności pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem infliksymabu. Wygenerowane oszczędności przekroczą środki niezbędne do pokrycia obciążeń budżetowych w analizowanym horyzoncie czasowym.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 67. Uwagi do zapisów uzgodnionego programu lekowego według opinii ekspertów klinicznych

<p><b>Dr hab. Elżbieta Poniewierka</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>„Uważam że w ciężkim rzucie WZJG powinna być możliwość, w uzasadnionych przypadkach, włączenia leczenia biologicznego na początku choroby”.</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej</p>	<p>„Proponuję wydłużenie czasu terapii, bowiem wiadomo już, iż proponowany okres leczenia 12-czny jest za krótki i ilość reterapii jest znaczna.”</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>„Korzystny jest dłuższy okres prowadzenia leczenia biologicznego niż 12 miesięcy.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>„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. Albo 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 indukcja 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).”</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>„Po raz kolejny proszę o uporządkowanie listy badań diagnostycznych zgodnie z jakąś logiką oraz zwracam uwagę na to, że krwinki są policzalne”.</p>

### Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zidentyfikowane przez AOTMiT

W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego zapis: „Do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 6 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (...)” sugeruje włączenie pacjentów z ciężką postacią WZJG. Jednocześnie te same kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, ale odnoszące się do skali Mayo mogą wskazywać na postać od umiarkowanej do ciężkiej WZJG: „ocena > 6 punktów w skali Mayo”. Według interpretacji najczęściej stosowanej, zmodyfikowanej skali Mayo z oceną endoskopową, pacjenci z ciężką postacią choroby mają od 9 do 12 pkt, a z umiarkowaną od 5 do 8 pkt. [PTGE 2013]. Z kolei według skali Mayo bez oceny endoskopowej postać ciężka choroby rozpoczyna się od 6 pkt. Tym samym wg AOTMiT należałoby rozważyć niniejszą nieścisłość.

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.

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. Wytocznych „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.

## 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. Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych.

W przypadku populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2015, PBAC 2014, AWMSG (updated 2015), 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami HAS 2013/2015, SMC 2014/2015 i PTAC 2014. CADTH 2009 nie rekomenduje Infliksymabu.

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 rekomenduje infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Agencja zdecydowała się na przedstawienie wszystkich odnalezionych rekomendacji dotyczących wnioskowanej substancji (produkty lecznicze: Remicade, Remsima i Inflectra).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 68. 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>Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ma na celu złagodzenia objawów zaostrzeń a następnie podtrzymanie remisji.</u></p> <p>Infliksymab, adalimumab i golimumab zaleca się jako opcje terapeutyczne w leczeniu ciężkiego wrzodziejącego zapalenie jelita grubego u dorosłych, a także u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, 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, natomiast w przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, jeśli brak jest odpowiedzi na leczenie w przebiegu pierwszych 8 tygodni terapii.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2014 <sup>1</sup> (Australia)	Pozytywna	<u>Infiksymab</u> (zaleca się jako opcje terapeutyczne w leczeniu ciężkiego wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych, a także u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, 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 pacjenci zakwalifikowanych do leczenia Infiksymabem aktywność choroby w skali MAYO powinna być $\geq 6$ , a w przypadku dzieci aktywność choroby wg klasyfikacji PUCAL powinna być $\geq 30$ .
AWMSG 2012 <sup>1</sup> /2015 <sup>1</sup> AWMSG 2014 <sup>3</sup> (Walia)	Pozytywna	Początkowo Agencja wydała negatywną ocenę dla substancji czynnej infliksymab (produkt leczniczy Remicade), jednakże <u>została ona zastąpiona przez rekomendację NICE z 2015</u> .  W 2014 r. Agencja AWMSG wydała rekomendację pozytywną dotyczącą stosowania produktu leczniczego Inflectra 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>1,2</sup> (Francja)	Pozytywna z ograniczeniami	<u>Rekomendacje dotyczą preparatu Remicade z substancją czynną Infiksymab</u> . HAS rekomenduje włączenie infliksymabu <u>na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego</u> zarówno u dorosłych jak i u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, 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.  <u>Ponadto HAS także rekomenduje włączenie Remsima (Infiksymab) na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego u dzieci i dorosłych z ciężkim WZJG</u> którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.
SMC 2015 <sup>1,3</sup> (Szkocja)	Pozytywna	Dorośli: 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) (Inflectra 2015) przeprowadzoną przez NICE we wskazaniu WZJG i na tej podstawie wydano pozytywną rekomendacją (patrz rekomendacja NICE)</u> .
	Pozytywna z ograniczeniami	Infiksymab <u>został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland</u> w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Ograniczone stosowanie obejmuje stosowanie w ostrym zaostrzeniu choroby (ang. acute exacerbation; terapia ratunkowa), jako alternatywa dla cyklosporyny.
PTAC 2014 <sup>1,2,3</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.

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2009<sup>1</sup></b> <b>(Kanada)</b>	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 69. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Belgia	100%	Brak	NIE
Bułgaria	100%	Brak	NIE
Chorwacja	100%	Brak	NIE
Cypr	100%	Brak	NIE
Czechy	100%	Brak	NIE
Dania	nie refundowana	Brak	NIE
Estonia	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Finlandia	nie refundowana	Brak	NIE
Francja	100%	Brak	NIE
Grecja	100%	Brak	NIE
Hiszpania	100%	Brak	NIE
Holandia	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Irlandia	100%	Brak	NIE
Islandia	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Liechtenstein	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Litwa	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Luksemburg	100%	Brak	NIE
Łotwa	100%	Brak	NIE
Malta	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Niemcy	100%	Brak	NIE
Norwegia	nie refundowana, cena urzędowo zatwierdzana	Brak	NIE
Portugalia	100%	Brak	NIE
Rumunia	100%	Brak	NIE
Słowacja	100%	Brak	NIE
Słowenia	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Szwajcaria	Nie dotyczy (brak sprzedaży)	Brak	NIE
Szwecja	100%	Brak	NIE
Węgry	100%	Brak	NIE
Wielka Brytania	100%	Brak	NIE
Włochy	100%	Brak	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Inflectra jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

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

**Tabela 70. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii - populacja pacjentów pediatrycznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka- Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Populacja pediatryczna (wiek 6–17 lat) – indukcja i leczenie podtrzymujące</b>			
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„Wiek pacjentów jest w tej grupie istotnym złym czynnikiem rokowniczym. WZJG o początku w dzieciństwie w 60-80% przypadków jest rozległe, dwukrotnie częściej niż u osób dorosłych - w populacji pediatrycznej choroba ma niekorzystny przebieg z 30-40% odsetkiem kolektomii w ciągu pierwszych 10 lat trwania choroby; -około 20-30% dzieci z WZJG wymaga hospitalizacji z powodu ostrego zaostrzenia; - lokalizacja zmian w UC pozostaje niezmienna tylko u 49% pacjentów pediatrycznych, u ponad połowy pacjentów choroba zwiększa zasięg.”	„Ujawnienie się wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży wiąże się z ciężkim przebiegiem klinicznym, większą rozległością zmian jelitowych, często jest oporny na leczenie konwencjonalne i wymaga intensyfikacji leczenia. -Terapia biologiczna anty TNF-alfa u dzieci z ciężką ostrą postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest terapią pozwalającą na uzyskanie remisji klinicznej i wygojenie śluzówki oraz zmniejszenie liczby zabiegów operacyjnych ratujących życie dziecka. Terapia biologiczna anty TNF-alfa u dzieci z oporną na leczenie immunosupresyjne i steroidoterapię ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego pozwala na zredukowanie lub odstawienie leczenia konwencjonalnego i uzyskanie remisji klinicznej i śluzówkowej.”	„Terapia skuteczna u dzieci przy nieskuteczności innych terapii, możliwość uchronienia dzieci przed okaleczającym zabiegiem kolektomii. Umożliwia prawidłowy rozwój fizyczny dziecka. Terapia bezpieczna i skuteczna w większości przypadków.”
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	<i>Ekspert nie podał argumentów przeciw – przypis analityka Agencji</i>	<i>Ekspert nie podał argumentów przeciw – przypis analityka Agencji</i>	„Brak argumentów”
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	„Coraz częściej obserwuje się nieskuteczność leczenia standardowego, nierzadko związaną ze sterydozależnością i sterydoopornością. Ponadto leczenie immunosupresyjne (udokumentowana wartość azatiopryny i takrolimus,	„Stosowanie leków biologicznych pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji klinicznej, a także wygojenia chorej śluzówki jelita. Jest to szczególnie ważne u dzieci i młodzieży gdyż zapobiega zahamowaniu rozwoju fizycznego dziecka, pozwala na poprawę jakości życia, możliwość nauki. Ponadto ogranicza liczbę długich	„Produkt finansowany w populacji dorosłych. Brak finansowania dzieci jest nierównym traktowaniem pacjentów”.

metotreksat nie ma dobrych wyników skuteczności) często jest wystarczające do podtrzymania remisji.”	hospitalizacji, zabiegów operacyjnych oraz ogranicza koszty leczenia.”	
--	--	--

Tabela 71. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii - populacja pacjentów dorosłych

<b>Ekspert</b>	<b>Dr hab. Elżbieta Poniewierka</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	<b>Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
<b>Populacja dorosłych (18 lat i powyżej) – leczenie podtrzymujące</b>		
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„Korzyści i ogólne zalecenia wynikają z zastosowania infliksimabu w postaci oryginalnego leku o nazwie Remicade”	„Brak leczenia podtrzymującego po skutecznym leczeniu indukcyjnym było kompletnie niezrozumiałe a nawet szkodliwe. Chorzy, u których uzyskano poprawę <b>KONIECZNIE</b> powinni mieć kontynuowane leczenie inaczej dochodzi do nawrotu(ów), których leczenie będzie coraz trudniejsze”
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	<i>Ekspert nie podał argumentów przeciw – przypis analityka Agencji</i>	„Nie ma takich argumentów”
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	„Popieram stosowanie, w uzasadnionych przypadkach formy „step down” leczenia finansowanego ze środków publicznych i w razie potrzeby kontynuowanie tego leczenia jako podtrzymującego.”	„Całkowicie pozytywne”

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

### Opinia [REDACTED]:

„Towarzystwo „J-elita” od dawna postulowało konieczność finansowania leczenia przeciwciałami przeciw TNF-a zarówno u dzieci i dorosłych z WZJG. Wprowadzenie proponowanego programu będzie krokiem w dobrym kierunku.”

„Leczenie biologiczne w NZJ jest od ponad dekady z powodzeniem stosowane, zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i w WZJG. Dostęp polskich pacjentów do tej terapii jest bardzo ograniczony dotyczy to szczególnie osób z WZJG i dzieci. (...) Opłacalność leczenia przy uwzględnieniu kosztów pośrednich została wykazana w wielu badaniach. Mam nadzieję, że również w Polsce licząc koszty terapii uwzględnione będą straty społeczne wynikające z nieskutecznego leczenia. Należy z zadowoleniem przyjąć możliwość kontynuowania leczenia po leczeniu „ratunkowym”, smuci jednak konieczność zmiany leku, co nadal nie jest zalecane przez EMA i grono ekspertów.”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inflectra (infliksymbab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881 w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” wpłynął do AOTMiT dnia 19.10.2015 r., pismem znak: PLA.4600.393.2015.4.LP, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

### Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarnin). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

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.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

- 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 postacie 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
- 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 wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego 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.
- 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.
- W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciała monoklonalne - infliksymbab.
- 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla infliksymbabu w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wnioskodawca przyjął brak stosowania infliksymbabu (kontynuacja dotychczasowego leczenia/placebo). W opinii Agencji, zasadne wydaje się uznanie ponadto zabiegu kolektomii jako refundowanego komparatora dla infliksymbabu w indukcji remisji u dzieci z ciężką postacią WZJG ze względu na brak finansowania infliksymbabu w ramach programu lekowego we wskazanej subpopulacji.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania Hyams 2012 (populacja pediatryczna) oraz ACT 1 i ACT (populacja pacjentów dorosłych), jednakże powyższe badania obejmują pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką WZJG, co stanowi populację niezgodną z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej z zastosowaniem infliksymbabu.

W związku z powyższym, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych na podstawie, których można wnioskować o skuteczności INF w porównaniu do:



- terapii standardowej w leczeniu podtrzymującym u pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG.
- zabiegu kolektomii w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym u dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG.

W badaniu Hyams, oceniającym skuteczność INF w populacji pediatrycznej, odpowiedź na leczenie uzyskaną w 8 tyg. (terapia indukcyjna) obserwowano u 73,3% chorych, natomiast wygojenie śluzówkowe w 8 tyg. leczenia zaobserwowano u 68,3% dzieci, które zostały poddane leczeniem INF. Remisję choroby ocenianą w skali Mayo w 8 tyg. obserwowano u 40% chorych, natomiast remisję choroby ocenianą w skali PUCAI – u 33,3% chorych. Remisja choroby oceniana w skali PUCAI w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące) wystąpiła odpowiednio u 40 i 38% pacjentów.

W populacji pacjentów dorosłych, utrzymującą się odpowiedź na leczenie w 8. i 30. tygodniu miało ok. 45% pacjentów w grupie INF 5 mg/kg w porównaniu z ok. 19% pacjentów w grupie PLC, natomiast utrzymującą się odpowiedź w 8., 30. i 54. tygodniu miało ok. 39% pacjentów stosujących INF 5 mg/kg w porównaniu z 14% pacjentów stosujących PLC.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniach ACT i ACT 2 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86% pacjentów otrzymujących INF w okresie obserwacji do 54 tyg, natomiast w badaniu *Hyams 2012* co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 95% pacjentów otrzymujących INF w okresie obserwacji do 54 tyg (przyjmujących dowolną dawkę infliksymbabu).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Inflectra 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 naskórka) oraz infekcji.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem niniejszej analizy według wnioskodawcy jest ocena ekonomicznej opłacalności finansowania w ramach środków publicznych infliksymbabu (Inflectra) między innymi:

- w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17, w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę kosztów-użyteczności w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie przedstawił badań klinicznych wykazujących przewagę infliksymbabu nad leczeniem standardowym oraz nad kolektomią we wnioskowanej populacji (tzn. u pacjentów dorosłych odpowiadających na leczenie infliksymbabem oraz pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego INF).

Struktura modelu zarówno dla populacji pacjentów dorosłych jak i populacji pediatrycznej opisująca zastosowanie terapii INF w ramach indukcji i podtrzymania („scenariuszu nowym” i „scenariusz istniejący”) wydaje się dostatecznie odwzorowywać możliwe opcje terapeutyczne jak i przebieg choroby.

Dane wejściowe do modelu cechuje duża niepewność, w szczególności do danych o efektywności klinicznej i danych kosztowych przyjętych w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego. W przypadku populacji pediatrycznej krytycznym parametrem wpływającym na niską wiarygodność jest niewłaściwy dobór użyteczności oraz brak jakiegokolwiek próby oszacowania zakresu niepewności uzyskanych wyników. W związku z powyższym przedstawione przez wnioskodawcę wyniki analizy ekonomicznej są nie wiarygodne.

Ze względu na brak badania RCT w analizie klinicznej wnioskodawcy, wykazującej wyższość ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust.3 ustawy o refundacji. W związku powyższym wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inflectra obliczona przez analityków AOTMiT, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (terapia standardowa i zabieg kolektomii odpowiednio w

populacji 18 rż. i populacji 18 rż.<) nie jest możliwa do oszacowania, ponieważ cena preparatu Inflectra musiała by być niższa od 0 PLN.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W toku oceny analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zweryfikowano szereg ograniczeń – patrz rozdział 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy oraz 6.3.3. "Obliczenia własne Agencji".

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją preparatu Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji osób dorosłych z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 2,09 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 2,46 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w drugim roku refundacji. Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego INF po leczeniu indukcyjnym (55% spośród pacjentów leczonych INF w istniejącym programie indukcji remisji WZJG w ramach - scenariusz podstawowy). Ze względu na fakt, że Inflectra nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, inkrementalne koszty wynikające z jego stosowania, są równe ze scenariuszem nowym.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Inflectra w ramach uzgodnionego programu lekowego w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 1,20 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 1,20 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w drugim roku refundacji. Wzrost kosztów w I i II roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (70% - odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie indukujące infliksymbabem) INF.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wnioskowany program lekowy jest zgodny z zapisami ChPL Inflectra, jednak w programie lekowym populacja została zawężona do pacjentów „u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane”, ograniczono też maksymalny czas trwania terapii do 12 miesięcy (w ChPL brak ograniczeń czasowych odnośnie stosowania wnioskowanej terapii).

Należy rozważyć dodanie badania w kierunku infekcji CMV w ramach badań przy kwalifikacji.

Dwóch ekspertów klinicznych zwróciło uwagę, że korzystne byłoby wydłużenie możliwości leczenia w ramach proponowanego programu lekowego powyżej 12 miesięcy. Dodatkowo jeden z ekspertów zwrócił uwagę, aby w uzasadnionych przypadkach w ciężkim rzucie WZJG włączyć leczenie biologiczne na początku choroby.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych. W przypadku populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2015, PBAC 2014, AWMSG (aktualizacja 2015), 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami HAS 2013/2015, SMC 2014/2015 i PTAC 2014. CADTH 2009 nie rekomenduje Infliksymbabu.

Infliksymbab 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 (aktualizacja 2015). Agencje HAS 2013/2015, PTAC 2014 wydały pozytywne rekomendacje z ograniczeniami. Natomiast CADTH 2009 nie zaleca Infliksymbabu.

Odnalezione rekomendacje dotyczą wnioskowanej substancji ogółem (produkty lecznicze: Remicade, Remsima i Inflectra).

### **Uwagi dodatkowe**

Brak dodatkowych uwag.

## 13. Źródła

Analiza weryfikacyjna		
<b>Eaden 2003</b>	Eaden J, Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2003,18 Suppl 2:15-21	
<b>Eder 2013</b>	Eder P., Łodyga M., Łykowska-Szuber L. i in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> , <i>Prz Gastroenterol</i> 2013, 8 (1): 1-20	
<b>Iwańczak 2011</b>	Iwańczak B., Iwańczak F.: Leczenie ciężkiego ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. <i>Pediatrica Współczesna</i> 2011,13(3):175-180.	
<b>Ordas 2012</b>	<i>Ordas I. et al., Ulcerative Colitis, Lancet 2012; 380: 1606-19.</i>	
<b>Pawlik 2011</b>	Pawlik M, Rydzewska G. <i>Wie ka Interna. Gastroenterologia. Część II. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</i> Wydaw: Medical Tribune Polska, Warszawa 2011	
<b>Szczeklik 2011</b>	Szczeklik A, et al. <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.</i> Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011	
Badania pierwotne		
Populacja dorosłych		
ACT 1 i ACT 2	<b>Rutgeerts 2005</b>	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Influximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
	<b>Sandborn 2009</b>	Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or influximab. <i>Gastroenterology.</i> 2009 Oct;137(4):1250-60.
	<b>Reinisch 2012</b>	Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johans J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term influximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2012 Feb;18(2):201-11.
	<b>Feagan 2007</b>	Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, Bala M, Johans J, Olson A, Hanauer SB. The effects of influximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2007 Apr;102(4):794-802.
	<b>Adedokun 2014</b>	Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, Johans J, Zhou H, Davis HM, Cornillie F, Reinisch W. Association between serum concentration of influximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. <i>Gastroenterology.</i> 2014 Dec;147(6):1296-1307.
	<b>Colombel 2011</b>	Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with influximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. <i>Gastroenterology.</i> 2011 Oct;141(4):1194-201
	<b>Fasanmade 2009</b>	Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johans J, Hu C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetic analysis of influximab in patients with ulcerative colitis. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2009 Dec;65(12):1211-28.
	<b>Fasanmade 2010</b>	Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of influximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2010 May;48(5):297-308.
	<b>Lichtenstein 2009</b>	Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, Johans J, Lang Y, Sandborn WJ. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance influximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Aug;30(3):210-26.
	<b>Reinisch 2007</b>	Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, Radford-Smith G, Xu S, Eisenberg D, Olson A, Colombel JF. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2007 Sep;13(9):1135-40.
Populacja dzieci i młodzieży		
<b>Hyams 2012</b>	Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johans J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Mar-kowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with influximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2012 Apr;10(4):391-9.	
<b>Turner 2013</b>	Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johans J, Damaraju L, Blank M, Hyams J. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with influximab. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2013 Nov;11(11):1460-5.	
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne		
<b>WGO 2009</b>	Bernstein C., Fried M., Krabshuis J i in., <i>Inflammatory bowel disease: a global perspective</i> , 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., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> , Prz Gastroenterol 2013, 8 (1): 1-20
<b>NICE 2013</b>	<i>Ulcerative colitis – management in adults, children and young people</i> , 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., <i>Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2012, 6, 991–1030
<b>BSG 2011</b>	Mowat C., Cole A., Windsor A. i in., <i>Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , Gut 2011, <a href="http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf">http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf</a>
<b>ACG 2010</b>	Kornbluth A. Sacher D. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, <i>Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee</i> , The American Journal of Gastroenterology 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>
<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>AWMSG 2012</b>	AWMSG. Infliximab (Remicade®) Reference No. 931. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/931">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/931</a>
<b>AWMSG 2015</b>	AWMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA329), Infliximab (Remicade®)
<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>

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Inflectra (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [REDACTED], Warszawa, 2015.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Inflectra (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [REDACTED], Warszawa, 2015.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Inflectra (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [REDACTED], Warszawa, 2015.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Inflectra (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [REDACTED], Warszawa, 2015.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Inflectra (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [REDACTED], Warszawa, 2015.
- Zał. 6. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Inflectra (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [REDACTED], Warszawa, 2015.
- Zał. 7. Strategia wyszukiwania Agencji
- Zał. 8. Uzgodniony projekt programu lekowego