



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania leku *Remicade (infliksymab)*  
w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-  
Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego *Remicade (infliksymab)* w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, wydawanego [REDACTED] w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków [REDACTED].

**Uzasadnienie**

*Infliksymab* jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie *infliksymabu* umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia *infliksymabem* jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie *infliksymabu* związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznego leczenia dzieci i dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego *Remicade (infliksymab)* 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego *Remicade (infliksymab)* ujętym we wniosku, jest choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych.

Do wniosku dołączono projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Projekt programu w stosunku do aktualnie finansowanego programu lekowego rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów: dorośli z umiarkowaną, czynną postacią ChLC; dzieci od 6 r.ż., z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi. Programy nie różnią się w odniesieniu do celu, klinicznych kryteriów włączenia i wykluczenia, dawkowania i sposobu podawania, zasad monitorowania leczenia oraz kryteriów zakończenia udziału w programie. Wnioskodawca nie zaproponował utworzenia nowej grupy limitowej. Obecnie *infliksymab* należy do grupy limitowej 1050.3, blokery TNF.



## Problem zdrowotny

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią grupę idiopatycznych, przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o charakterystycznym obrazie klinicznym. Wśród nich najbardziej istotne pod względem klinicznym i prognostycznym są: choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny.

Objawy ChLC zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym:

- postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołanym ropniem zakątniczym. U większości chorych dominują bóle brzucha i biegunka;
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego;
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe;
- przełyk – dysfagia, odynofagia;
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika);
- okolica odbytu – wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

Częstość występowania ChLC jest zróżnicowana geograficznie. Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysokorozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r.ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Zapadalność i chorobowość wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej). Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce w 2012 roku w 90 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru zarejestrowano łącznie ponad 5,5 tysiąca pacjentów z ChLC.

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna),
- leczenie immunosupresyjne – pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat, inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus),
- leczenie biologiczne – infliksymab, adalimumab,
- leki przeciwdrobnoustrojowe – metronidazol i ciprofloksacyna,
- leczenie objawowe – leczenie przeciwbólowe (metamizol lub opoidy), leczenie przeciwbiegunkowe (difenoksyilat lub loperamid).

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., podawany dożylnie (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ , tumour necrosis factor), kod ATC L04AB02), zawiera substancję czynną infliksymab, będący chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego TNF $\alpha$ , ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Według ChPL, produkt leczniczy Ramicade jest wskazany w:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)[...].
- Chorobie Crohna u dorosłych w leczeniu
  - umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
  - czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
- Chorobie Crohna u dzieci w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Produkt leczniczy Remicade badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, też u dzieci i młodzieży [...].
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [...].
- Łuszczycowym zapaleniu stawów [...].
- Łuszczycy [...].

Oceniane wskazanie dotyczy choroby Crohna u dzieci i dorosłych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Alternatywną technologią lekową dla infliksymabu, najczęściej rekomendowaną i stosowaną we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne – Humira (adalimumab), grupa limitowa 1050.1, „blokery TNF – adalimumab”.

Zarówno infliksymab, jak i adalimumab znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leki dostępne w ramach programu lekowego, i wydawane są bezpłatnie w ramach programu: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. Wskazanie refundacyjne dla obu leków obejmuje leczenie ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 7 lat do momentu ukończenia 18. roku życia oraz u osób dorosłych.

### **Skuteczność kliniczna**

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu przeprowadzono na podstawie wyników raportu HTA – Dretzke 2011, przygotowanego na potrzeby NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił dwa badania z randomizacją i grupą kontrolną – Ruemmele 2009 i Rutgeerts 2012 (EXTEND; porównanie adalimumabu z placebo).

Badania pierwotne, na których oparto wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu, były wielośrodowymi próbami klinicznymi z randomizacją i grupami kontrolnymi. W większości badań zastosowano podwójne zaślepienie, a ich jakość wewnętrzną wg Jadad oceniono wysoko, średnio na 4,7 pkt. (przy maksymalnej ocenie równej 5 pkt.). Wyjątkiem są badania w populacji dzieci, w których nie stosowano podwójnego zaślepienia, co tym samym obniżyło ich wiarygodność wewnętrzną.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez wnioskodawcę nie przeprowadzono syntezy ilościowej dowodów (z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności między badaniami uznano, że przeprowadzenie metaanalizy obarczone jest zbyt wysokim ryzykiem błędu).

Analizę skuteczności na podstawie wyników RCT włączonych do raportu NICE (Dretzke 2011) oraz RCT Ruemmele 2009 przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów bez przetok) prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie wg CDAI (wskaźnik aktywności choroby Crohna; punkty końcowe: CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) było istotnie statystycznie (i.s.) wyższe w populacji chorych stosujących leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab) niż w populacji pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo zarówno leczenie infliksymabem, jak i adalimumabem wiązało się z i.s. poprawą jakości życia pacjentów.
- W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów bez przetok) remisję oraz odpowiedź na leczenie wg CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) i.s. częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo. Ponadto odnotowano i.s. poprawę jakości życia w populacji chorych leczonych anty-TNF w zakresie składowej fizycznej.
- W populacji pacjentów z przetokami prawdopodobieństwo całkowitej lub częściowej redukcji liczby przetok było i.s. wyższe w przypadku stosowania infliksymabu w porównaniu z placebo. W trakcie leczenia infliksymabem odnotowano również i.s. poprawę mierzoną w skali CDAI oraz PDAI (wskaźnik aktywności okołoodbytniczej choroby Crohna). Ponadto zarejestrowano i.s. poprawę stanu chorego oraz jakości życia, mierzonych w skalach CDAI oraz IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
- W przypadku populacji chorych  $\leq 18$  roku życia w żadnym z badań nie zastosowano porównania z placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab z uwzględnieniem różnych schematów dawkowania. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w populacji dzieci z chorobą Crohna. Większość pacjentów w fazie podtrzymującej uzyskało remisję oraz odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali PCDAI (pediatryczny wskaźnik aktywności choroby Crohna). W fazie indukcyjnej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 43% pacjentów, natomiast remisja u 14%.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

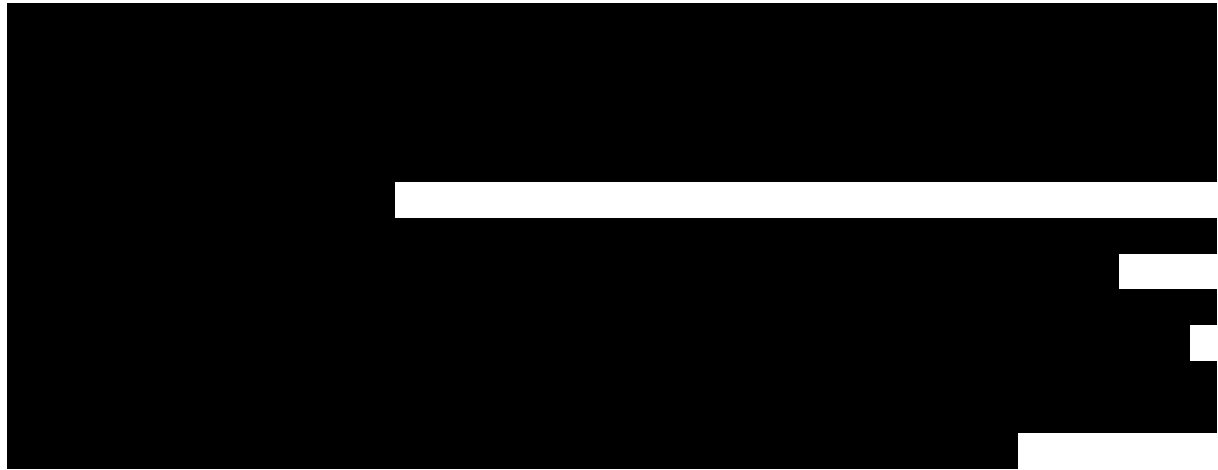
Na podstawie analizy bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu, w oparciu o wyniki RCT włączonych do raportu NICE (Dretzke 2011) oraz na podstawie RCT Ruemmele 2009, można stwierdzić, że częstość działań niepożądanych była porównywalna między infliksymabem i adalimumabem. Obie interwencje charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa zbliżony do wyników uzyskanych w grupach placebo. Jedyne przypadki gruźlicy oraz zespołu rzekomotocznego wystąpiły w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem. Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania nieznacznie częściej występowały w populacji otrzymujących placebo, natomiast zdarzenia związane z podaniem leku – w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem. Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania obejmowały pogorszenie objawów choroby, infekcje oraz zaparcia. Do ciężkich przypadków infekcji zaliczano sepsę, zapalenie okrężnicy, ropień i zapalenie płuc. Reakcje związane z podaniem leku to: uczucie pieczenia, wysypka, ból, podrażnienie, świąd, ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie, zawroty głowy, duszność, podrażnienie miejsca iniekcji oraz nudności.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



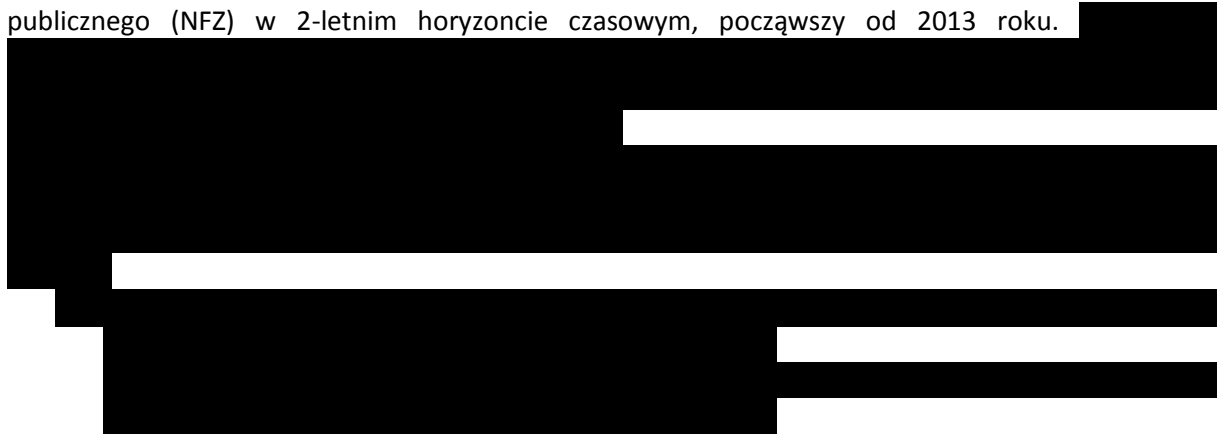
### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W celu oceny kosztów stosowania infliksymabu (Remicade) w porównaniu z adalimumabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów powyżej 18 roku życia, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.



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

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca oszacował wydatki związane z prowadzeniem programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna przy rozszerzeniu populacji o pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, zgodnie z projektem programu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 2013 roku.



### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**



### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie sześć pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatu Remicade (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna: Prescrire 2012, ACG 2009, CAG 2009, ECCO 2009, PTGE 2007, BSG 2004. W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC są przeciwciała anti-TNF. Infliksymab może być alternatywą dla azatiopryny – w skojarzeniu z nią lub w monoterapii jest od niej skuteczniejszy w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej ChLC.

Odnaleziono łącznie siedem pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu infliksymabu w leczeniu dzieci i dorosłych z ciężką, czynną ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej: NICE 2012; NICE 2011; CADTH 2010; HAS 2009; SMC 2008; PBAC 2007\_dorośli; PBAC 2007\_dzieci. Natomiast w rekomendacji szkockiej SMC 2011 infliksymab nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Natomiast w oparciu o wytyczne NICE infliksymab jest zalecany u dorosłych w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna.

Status i warunki finansowania poza Polską

[Redacted]

[Redacted]

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada Przejrzystości uważa, że [Redacted] powinien być dostosowany do obecnie istniejących zasad rozliczeniowych w NFZ.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr: AOTM-OT-4351-18/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” Warszawa, październik 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 29.10.2012r.