



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, wydawanego [REDACTED] w ramach [REDACTED], pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków [REDACTED]*

**Uzasadnienie**

*W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infliksymbem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymbu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), dlatego należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Remicade (infliksymb) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.

**Problem zdrowotny**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarniniaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Choroba występuje na całym świecie, ale ze znacznie większą częstością u rasy białej, w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. Szczyt zachorowalności przypada na 20-40 r.ż. W Europie zapadalność na WZJG utrzymuje się na stałym poziomie ok. 10/100 tys. ludzi. Dokładne informacje na temat sytuacji epidemiologicznej w Polsce nie są znane.

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).

Leczenie farmakologiczne WZJG w zależności od ciężkości stanu klinicznego obejmuje:



- Rzut lekki i umiarkowany – jeżeli zmiany są ograniczone do dalszego odcinka jelita grubego, leczenie rzutu lekkiego można prowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Konieczne jest zapewnienie dowozu odpowiedniej ilości kalorii i białka. Należy wyeliminować z diety mleko. Niekiedy konieczne staje się przetoczenie krwi i uzupełnienie niedoborów elektrolitowych drogą dożylną.
- Rzut ciężki – zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) (60 mg/d metyloprednizolonu lub 400 mg/d hydrokortyzonu). U chorych nietolerujących GKS alternatywą jest zastosowanie cyklosporyny. Leczeniem drugiego rzutu jest cyklosporyna (2 mg/kg/d), infliksymab (5 mg/kg jednorazowo) lub takrolimus.

### 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, też u dzieci [...].
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego 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.
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego u dzieci i młodzieży 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.
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa [...].
- Łuszczycowym zapaleniu stawów [...].
- Łuszczycy [...].

Oceniane wskazanie dotyczy leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi i opiniami ekspertów w przypadku ostrego, ciężkiego WZJG w ramach leczenia drugiej linii (WZJG oporna na glikokortykosteroidy dożylnie) komparatorami dla infliksymabu są cyklosporyna lub zabieg kolektomii.

Cyklosporyna znajduje się na wykazie leków refundowanych i jest refundowana w ramach wskazania off-label: Choroby autoimmunizacyjne. Kolektomia jest rozliczana w ramach procedury JGP F51: Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit.

### Skuteczność kliniczna

#### *Porównanie bezpośrednie*

Do analizy, której celem była ocena skuteczności infliksymabu vs placebo, włączono 2 badania (Sands 2001, Jarnerot 2005) z randomizacją. Należy mieć na uwadze, iż we włączonych badaniach zastosowano pojedyncze podanie infliksymabu, co nie jest zgodne ze schematem wynikającym z ChPL i zaproponowanego projektu programu – może to mieć wpływ zarówno na wyniki oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 14 dni; 11 włączonych; podane dawki: 5 mg/kg (wnioskowane dawkowanie), 10 mg/kg, 20 mg/kg) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 3/3 w grupie placebo.

W badaniu Jarnerot 2005 (okres obserwacji 90 dni; 45 włączonych, dawka 5 mg/kg) zabieg kolektomii wykonano u 7 na 24 pacjentów w grupie infliksymabu i 14 na 21 w grupie placebo – ryzyko względne wyniosło 0,44 (95%CI: 0,22; 0,87). W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji 3 lata) zabieg kolektomii został przeprowadzony u 12/24 pacjentów w grupie infliksymabu i 16/21 w grupie placebo ( $p=0,012$ ).

W badaniu Sands 2001 kryteriów odpowiedzi na leczenie nie spełniło 4/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz 3/3 w grupie placebo. W badaniu Jarnerot 2005, u 21 spośród 24 pacjentów, którzy nie przebyli zabiegu kolektomii we wcześniejszej fazie badania, całkowita remisja kliniczna i endoskopowa (drugorzędowy punkt końcowy) wystąpiła u 6/15 pacjentów w grupie infliksymabu i 2/6 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson nie obserwowano różnic pomiędzy grupami infliksymabu i placebo w ocenie jakości życia wg kwestionariusza SF-36 i SHS.

#### *Porównanie pośrednie*

Jedynym punktem końcowym raportowanym we wszystkich badaniach w analizie klinicznej (Jarnerot 2005, Sands 2001, Lichtiger 1994, D’Haens 2001) był odsetek przeprowadzonych kolektomii, [REDACTED]

[REDACTED] Dla okresu obserwacji 0-3 miesiące prawdopodobieństwo kolektomii przy uwzględnieniu wszystkich możliwych badań wynosi odpowiednio: dla infliksymabu 0,23 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,58 (95%CI: 0,22; 0,88), dla placebo/metyloprednizolon 0,67 (95%CI: 0,46; 0,85), zaś w przypadku wyłączenia badania D’Haens 2001 (nie spełniającego pierwotnych kryteriów selekcji: nie jest jasne, czy pacjenci włączeni do badania przyjmowali wcześniej z niepowodzeniem glikokortykosteroidy dożylnie) prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,24 (95%CI: 0,05; 0,56), dla cyklosporyny 0,48 (95%CI: 0,09; 0,89), dla placebo 0,67 (0,46; 0,85). W przypadku metaanalizy sieciowej dla okresu 3-12 miesięcy prawdopodobieństwo kolektomii wynosi: dla infliksymabu 0,27 (95%CI: 0,00; 0,92), dla cyklosporyny 0,18 (95%CI: 0,00; 0,70), dla placebo/metyloprednizolon 0,14 (95%CI: 0,00; 0,47).

#### *Informacje dodatkowe*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo dwa abstrakty – Overland 2011 (dot. badania Florholmen 2011) i Laharie 2011 (dotyczy badania CYSIF). Badanie Florholmen 2011 zostało opublikowane po dacie wyszukiwania, ale włączono je do analizy klinicznej. Badanie CYSIF pozostaje nieopublikowane, dostępne są jedynie wyniki z abstraktu Laharie 2011. Dla porównania infliksymabu z cyklosporyną (Laharie 2011) częstość niepowodzenia leczenia wyniosła 60% w grupie cyklosporyny i 54% w grupie infliksymabu ( $p=0,49$ ). Odpowiedź na leczenie w dniu 7 obserwowano u 84% pacjentów w grupie cyklosporyny i 86% pacjentów w grupie infliksymabu ( $p=0,76$ ). Do dnia 98. zabieg kolektomii został przeprowadzony u 10 (18%) pacjentów w grupie cyklosporyny i 13 (21%) pacjentów w grupie infliksymabu. Podczas badania nie odnotowano żadnego zgonu, a poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 9 pacjentów (10 zdarzeń) w grupie cyklosporyny i 16 pacjentów (16 zdarzeń) w grupie infliksymabu.

Dla porównania infliksymabu z prednizolonem (Florholmen 2011) odpowiedź na leczenie lub poprawa po 7 dniach wystąpiły u 13/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu, natomiast kolektomia została przeprowadzona u 0/13 pacjentów w grupie infliksymabu i u 3/13 pacjentów w grupie prednizolonu. Kolektomia późna (w trakcie fazy przedłużonej obserwacji) została wykonana u 6/13 pacjentów pierwotnie randomizowanych do grupy infliksymabu, 0/7 pacjentów którzy zmienili leczenie na infliksymab po 7 dni i u 1/3 pacjentów w grupie prednizolonu, którzy nie zmienili leczenia na infliksymab.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu Sands 2001 (okres obserwacji 12 tygodni) ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu wystąpiły u 2/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz u 2/3 pacjentów w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 0/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (0/3 w grupie 5 mg) oraz

u 1/3 pacjentów w grupie placebo, natomiast zdarzenia niepożądane po infuzji wystąpiły u 1/8 pacjentów w grupie infliksymabu ogółem (1/3 w grupie 5 mg) oraz u 0/3 pacjentów w grupie placebo.

W publikacji Gustavsson 2010 (okres obserwacji od 3 miesięcy do 3 lat) liczba pacjentów hospitalizowanych wyniosła 2/24 w grupie infliksymabu i 6/21 w grupie placebo.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych związanych z podaniem infliksymabu występujących często i bardzo często należy wyróżnić: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem Herpes typu B), zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień), neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego, depresja, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja, zapalenie spojówek, tachykardia, kołatania serca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa, bóle brzucha, nudności, krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczyca krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie, bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z infuzją, ból, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.

Dodatkowo FDA informuje o:

- przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowośledzionowego 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 merkapotpuryną,
- przypadkach pneumocystozy (ang. pneumocystis pneumonia, PCP) leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ ,
- przypadkach ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych u dorosłych leczonych infliksymabem,
- ryzyku rozwoju infekcji (inwazyjnych zakażeń grzybiczych) u chorych leczonych infliksymabem.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność stosowania infliksymabu ze stosowaniem [redacted]

[redacted] Analizę przeprowadzono dla 12-miesięcznego horyzontu czasowego.

Wg przedstawionego modelu terapia infliksymabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu oraz dodatkowymi kosztami w porównaniu do [redacted]



Parametr							
Różnica wyników zdrowotnych (QALYG)							
<b>Perspektywa płatnika publicznego – wariant z RSS</b>							
Różnica kosztów [zł]							
ICUR [zł/QALYG]							
<b>Perspektywa płatnika publicznego – wariant bez RSS</b>							
Różnica kosztów [zł]							
ICUR [zł/QALYG]							

W zależności od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka i sposobu liczenia, progowe ceny zbytu netto przedstawiają się następująco:

Komparator	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca proponuje rozwiązanie [redacted]

Niemniej jednak AOTM zwraca uwagę, iż w przedstawionych obliczeniach nie uwzględniono [redacted]

W przypadku uwzględnienia [redacted]

[redacted] prognozowane oszczędności pokryją inkrementalne wydatki tylko w przypadku [redacted], natomiast w przypadku [redacted] i dla całego okresu [redacted] oszczędności nie będą wystarczające, aby pokryć przewidywany wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Remicade (infliksymb) we wnioskowanym wskazaniu w ramach zaproponowanego programu lekowego.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano wydatki związane z wprowadzeniem finansowania infliksymbu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu terapeutycznego (lekowego). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy zakładającej [redacted]

[redacted] Oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remicade w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)(ICD-10 K 51)” spowoduje wzrost nakładów finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia o:

- w wariantcie bez RSS w roku [redacted],
- w wariantcie z RSS w roku [redacted]

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Najnowsze rekomendacje kliniczne światowe (Prescrire 2012, CAG 2011, ACG 2010) i polskie (PTGE 2007) dotyczące WZJG pozytywnie oceniają stosowanie infliksymbu u określonych grup pacjentów (druga linia ostrego, ciężkiego rzutu WZJG).

Rekomendacja refundacyjna NICE zaleca finansowanie infliksymbu u pacjentów z zaostrzeniami ciężkiej, aktywnej postaci WZJG, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub jej stosowanie jest klinicznie niewłaściwe.

### Status i warunki finansowania poza Polską

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Remicade (infliksymb) jest finansowany w [redacted] UE i EFTA (na [redacted], dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany [redacted] odpłatnością. W [redacted] stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w [redacted] o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita. We wspomnianych krajach lek jest finansowany [redacted]

najczęściej [REDAKT] odpłatnością. [REDAKT] odpłatność wynosi [REDAKT] natomiast [REDAKT] refundację ograniczono [REDAKT]. Dodatkowo na Węgrzech i w Słowacji refundację ograniczono [REDAKT]. [REDAKT] stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

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

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

.....  
[REDAKT]  
[REDAKT]

#### **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-4351-19/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymb) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” Warszawa, październik, 2012 r.

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

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