



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku HUMIRA (adalimumab)
we wskazaniu:

stosowany w ramach programu lekowego
„Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
(ICD-10 K.51)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-32/2015

Data ukończenia: wrzesień 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Ltd)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Ltd 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: AbbVie Ltd

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

5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
ACG	ang. American College of Gastroenterology Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AI	ang. Activity Index – skala aktywności
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASA	aminosalicylany
AUC	ang. area under curve - pole powierzchni pod krzywą
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
B-MMX	budezonid MMX
BSG	ang. British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
CAI	ang. Clinical Activity Index – skala aktywności klinicznej
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CED	ang. Committee to Evaluate Drugs - Komisja ds. Ewaluacji Leków
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	białko ostrej fazy (ang. C Reactive Protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CYP	cytochrom P450
CZN	cena zbytu netto
DAI	skala aktywności choroby (Disease Activity index)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECCO	–Europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohna (European Crohn's and Colitis Organisation)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESR	Wskaźnik opadania erytrocytów (erythrocyte sedimentation rate)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GCP	Dobra praktyka kliniczna (good clinical practice)

GDIS	Wskaźnik wyczerpania chorego z powodu działań niepożądanych (Side Effects-related General Distress)
GDUR	Wskaźnik długości okresu trwania działań niepożądanych (General Duration of Side Effects)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgG	Immunoglobulina G
IgM	Immunoglobulina M
IL	Interleukina
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem ang. intention-to-treat
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	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.)
LY	Latą życia (life years)
MD	Różnica średnich (mean difference)
MedDRA	System służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (The Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMX	System wielomacierzowy (Multi-Matrix system)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	Liczba pacjentów w grupie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOS	Skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych (The Newcastle-Ottawa Scale)
OB	Odczyn Biernackiego
ODIST	Wskaźnik ogólnego wyczerpania chorego (overall distress)
OR	Iloraz szans (odds ratio)
p	Współczynnik istotności statystycznej (<i>p-value</i>),
pANCA	Przeciwciała przeciwko okołojądrowemu antygenowi granulocytów (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	Placebo

PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	Korzyść względna (relative benefit)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
UCDAI	Skala aktywności WZJG (Ulcerative Colitis Disease Activity Index)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	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)
Ustawa o świadczeniach	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.)
VAS	Wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	61
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	71
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	74
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	76
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	76
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	76
12.	Kluczowe informacje i wnioski	77
13.	Źródła.....	83
14.	Załączniki.....	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.833.3.2015.DD
23.07.2015 r.

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

- <objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Humira (adalimumab)**, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (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:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd
Abbott House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road, Maidenhead,
Berkshire SL6 4XE,
Wielka Brytania

Wnioskodawca

AbbVie Ltd
ul.Postępu 21 B,
02-676 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.07.2015 znak PLR.4600.833.3.2015.DD (data wpływu do AOTMiT 23.07.2015) 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:

- **Humira (adalimumab)**, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.08.2015, znak AOTMiT-OT-4351-32/ET/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.09.2015 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.833.5.2015.DD z dnia 01.09.2015.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Humira (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, [REDAKTOWANE], Warszawa 2015.
- Analiza ekonomiczna dla leku Humira (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, [REDAKTOWANE], Warszawa 2015.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Humira (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, [REDAKTOWANE], Warszawa 2015.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Humira (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, [REDAKTOWANE], Warszawa 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej (zgodnie z pismem z dnia 10.08.2015, znak AOTMiT-OT-4351-32/ET/2015). AOTMiT dokonała stosownych uzupełnień – patrz rozdział 5.3.4. "Obliczenia własne Agencji".

Wnioskodawca w analizie klinicznej w rozdziale 5.1.2 Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie) przedstawił wyniki istotne statystycznie na niekorzyść adalimumabu w indukcji remisji dla następujących punktów końcowych: „remisja kliniczna”, „odpowiedź kliniczna” i „wygojenie błony śluzowej”. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki analizy klinicznej, wnioskodawca nie powinien deklarować braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy adalimumabem a infliksymabem i tym samym wykonywać analizy minimalizacji kosztów. Dodatkowo, wnioskodawca przedstawiając łącznie wyniki dla indukcji remisji i podtrzymania w przypadku porównania terapii adalimumabem i infliksymabem, przyjął że terapia infliksymabem stosowana w leczeniu podtrzymującym jest finansowana w ramach programu lekowego "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego", co nie jest zgodne ze stanem faktycznym. Uzasadnionym wydaje się porównanie do „braku leczenia” bądź technologii medycznej refundowanej ze środków publicznych. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości § 5 Rozporządzenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Humira 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055.
Kod ATC	L04AB04 (Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α))
Substancja czynna	Adalimumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K51)”. Terapia indukcyjna i leczenie podtrzymujące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Humira w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podać w czterech wstrzyknięciach w ciągu jednej doby lub w dwóch wstrzyknięciach na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. W okresie leczenia podtrzymującego, dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w danym kraju. U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości podawania dawki do 40 mg produktu Humira co tydzień. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem Humira u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie czasu.
Droga podania	Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.

Źródło: ChPL Humira

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne postacie i opakowania dla dawki 40 mg/0,8 ml: 1 amp.-strzyk; 2 amp.-strzyk.; 4 amp.- strzyk.; 6 amp.-strzyk.; 1 amp.-strzyk. z igłą; 1 wstrzyk. 0,8 ml + 1 gazik; 2 wstrzyk. 0,8 ml + 2 gaziki; 4 wstrzyk. 0,8 ml + 4 gaziki; 6 wstrzyk. 0,8 ml + 6 gazików; 2 pudełka.

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf [dostęp: 26.08.2015]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	08 września 2003
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, łuszczykowe zapalenie stawów, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd.

Źródło: ChPL Humira

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Humira (adalimumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1050.1, blokery TNF – adalimumab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Lek stosowany w programie lekowym LECZENIE WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (ICD-10 K.51)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Kryteria włączenia</p> <p>Do programu mogą zostać włączeni pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <p>Steroidooporne lub steroidozależne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanej (średniej) aktywności:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan zaawansowania choroby oceniany na 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo oraz 2 lub więcej punktów w endoskopowej skali Mayo; brak dostatecznej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo) <p>lub</p> <p>nietolerancja leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)</p> <p>lub</p> <p>przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</p> <p>Brak uzyskania dostatecznej odpowiedzi na standardowe leczenie dożylnymi steroidami określa się jako niepowodzenie terapii trwającej 3 - 5 dni.</p> <p>Steroidoporność 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> <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</p>

m.c./dobę).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowany program lekowy jest nowym programem, który w porównaniu do aktualnego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” rozszerza populację o pacjentów z umiarkowanym nasileniem WZJG. Wnioskowany lek – adalimumab nie był dotąd finansowany w leczeniu WZJG.

Dodatkowo patrz ograniczenia zidentyfikowane przez analityków – rozdział 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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 (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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

Etiologia i patogenez

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

- genetyczne – rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie (RNF186, OTUD3, PLA2G2E, IFNG, IL26, IL22)
- środowiskowe – bakterie flory jelitowej; flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 r.ż. rzadziej chorują na WZJG. U osób, które zaprzestały palenia choroba rozwija się częściej niż u osób nigdy niepalących.
- Immunologiczne – we WZJG następuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4. W odróżnieniu do ChLC, gdzie istotna jest aktywacja populacji Th1, we WZJG dominuje aktywacja populacji Th2, odpowiedzialnej za produkcję interleukin. Wywołuje to zwiększoną produkcję przeciwciał (dominujący hormonalny typ odpowiedzi immunologicznej). Istota procesu zapalnego jelit jest przewaga cytokin prozapalnych (TNF α , IL1 β , 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 stole. 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 samostannego 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 stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu.

Przewlekły przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego urozmaicają ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. Okresy bezobjawowe przeplatają się z okresami wielkich cierpień, z gorączką, stratami wody i elektrolitów, ze wstrząsem. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebicia 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. Aktywność choroby ustala się według kryteriów klinicznych, laboratoryjnych i endoskopowych. Klasyfikacja kliniczna wg Truelove'a i Wittsa ocenia ciężkość rzutu choroby (Tabela 5). Kliniczna klasyfikacja montrealaska ocenia aktywność choroby, z kolei klasyfikacja Mayo ocenia aktywność choroby i uwzględnia obraz endoskopowy (Tabela 6).

Tabela 5. Kliniczna klasyfikacja rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wg Truelove'a i Wittsa

Objawy	Rzut lekki	Rzut umiarkowany (pomiędzy lekkim i ciężkim)	Rzut ciężki
Liczba krwistych stolców/24h	<4	4 lub więcej	≥6 i
Tętno	<90/min	≤90/min	>90/min lub
Ciepłota ciała	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C lub
Hemoglobina	>11,5 g/dl	≥10,5 g/dl	<10,5 g/dl lub
OB	<20 mm/h	≤30 mm/h	>30 mm/h lub
CRP	prawidłowe	≤30 mg/l	>30 mg/l

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 naczyniowy, niewie ka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyniowego, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)

Objawy	Punkty
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby

Na podstawie Szczeklik 2011, Pawlik 2011, Mowat et al.: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011(5):571-607. Ingrid Ordas, Lars Eckmann, Mark Talamini, Daniel C Baumgart, William J Sandborn. Ulcerative Colitis, Lancet 2012; 380: 1606-19.

Epidemiologia

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą ludzi młodych. Najwięcej zachorowań występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Na podstawie licznych badań przyjmuje się, że częstość występowania WZJG w ostatnich latach jest stabilna i wynosi 1,5-10,0/10⁵ ludności. Częstość występowania i zapadalność na WZJG różni się w zależności od rejonu geograficznego i rasy. Nieswoiste zapalenie jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) występują najczęściej u mieszkańców Skandynawii, Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, znacznie rzadziej u ludności Azji, Afryki i Ameryki Południowej. Zapadalność w Europie wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 2-7/100 000 mieszkańców/rok (Loftus 2000). Zdecydowanie częściej stwierdza się chorobę w populacji rasy białej oraz Żydów w porównaniu z innymi grupami etnicznymi, żyjącymi w tych samych warunkach (Andus 2003). W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania u kobiet i mężczyzn (Barylski). 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.

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 w 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.

Glikokortykoidy są lekami o dość szerokim spektrum potencjalnych działań niepożądanych, z których niektóre mogą być nieodwracalne. Leki te są stosunkowo bezpieczne gdy są używane krótko, podczas gdy długoterminowe stosowanie może powodować poważne działania niepożądane.

- do działań niepożądanych po długotrwałym stosowaniu miejscowym należą: zaburzenia snu i nastroju, niestrawność lub nietolerancja glukozy, zmiany skórne (takie jak trądzik, obrzęk, rozstępy), zespół Cushinga. Ponadto stosowanie steroidów jest związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji po przebytej operacji.
- do działań niepożądanych po długotrwałym stosowaniu ogólnoustrojowym (zwykle > 12 tygodni) należą: zahamowanie czynności nadnerczy, zaćma (katarakta), osteoporoza, martwica głowy kości udowej, miopatia, opóźnienie wzrastania, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i podatność na zakażenia.
- do działań niepożądanych występujących w wyniku nagłego odstawienia sterydów należą: ostra niewydolność nadnerczy, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie, podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.

4. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne - infliksymab.

5. Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

Źródło: Mokrowiecka A. Wrzodzące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa), <http://gastrologia.mp.pl/>, dostęp 9.07.2015. Eaden J, Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003,18 Suppl 2:15-21. Szczeklik 2011, Pawlik 2011, Mowat et al.: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011(5):571-607.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według ekspertów klinicznych oraz danych NFZ populacja pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej WZJG wynosi:

- [REDAKTOWANE]: 500-600 pacjentów;
- dane NFZ (203 pacjentów leczonych infliksymabem przez 10 miesięcy 2014 roku w ciężkiej pacjenci WZJG)

Należy zaznaczyć, że eksperci odnosili się do szerszej populacji z WZJG zgodnej z wnioskiem, natomiast dane NFZ dotyczą wyłącznie populacji z ciężką postacią WZJG.

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 aktywności umiarkowanej do ciężkiej, przeprowadzono dniu 27.08.2015. Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich, z których tylko rekomendacje autorstwa PTGE 2013 oraz ECCO 2012 odnoszą się bezpośrednio do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.

Polskie wytyczne PTGE 2013 podkreślają pojawienie się badań potwierdzających skuteczność adalimumabu u pacjentów z aktywną postacią WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi, natomiast europejskie wytyczne ECCO 2012 rekomendują adalimumab w indukcji remisji WZJG u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami i tiopurynami.

Jako rekomendowane technologie stosowane w indukcji remisji umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG, towarzystwa naukowe najczęściej wymieniają doustną lub dożylną sterydoterapię jako leczenie pierwszego rzutu, a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie/pogorszenie stanu zdrowia, zaleca się zastosowanie tiopuryn (azatiopryna, merkaptopuryna). W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) zalecane jest zastosowanie terapii anty-TNF (infliksymab, adalimumab) lub cyklosporyny. Należy także rozważyć leczenie operacyjne.

Jako rekomendowane leczenie podtrzymujące, pierwszą linią terapii jest sulfasalzyna lub mesalazyna, natomiast lekami drugiego wyboru w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności ww. terapii są tiopuryny. Wytyczne praktyki klinicznej autorstwa CAG 2012, PTG 2013 oraz ECCO 2013, dopuszczają również możliwość leczenia podtrzymującego za pomocą leków biologicznych, natomiast wytyczne BSG nie rekomendują się natomiast leków anty-TNF w leczeniu podtrzymującym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
CAG (Kanada) 2015	<p><u>Konsensus postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z WZJG.</u></p> <p>Stosowanie kortykosteroidów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną UC, zaleca doustne GKS jako leczenie pierwszego rzutu w celu wywołania całkowitej remisji. <p>Stosowanie immunosupresantów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z WZJG, nie zaleca się stosowania tiopuryny w monoterapii w celu wywołania całkowitej remisji. • W wybranych chorych z WZJG, którzy osiągnęli remisję objawów stosując doustne GKS, proponuje się tiopuryny w monoterapii jako opcja, aby utrzymać pełną remisję wolną od GKS. • U chorych z WZJG, nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii w celu wywołania lub utrzymania całkowitej remisji. <p>Stosowanie terapii anty-TNF:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych z WZJG, którzy nie reagują na tiopuryny lub GKS, zaleca terapię anti-TNF do wywołania pełnej remisji wolnej od GKS. • Terapię anti-TNF rekomenduje bardziej się w połączeniu z tiopuryną lub metotreksatem, niż w stosowaniu w monoterapii w celu wywołania całkowitej remisji. • U pacjentów z WZJG steroidozależnym, zaleca się terapię anti-TNF do indukowania i utrzymywania pełnej remisji. • U chorych z WZJG, którzy reagują na leczenie anti-TNF w celu wywołania indukcji remisji, zaleca się kontynuowanie terapii anti-TNF, aby utrzymać całkowitą remisję. • U chorych z WZJG, którzy mają optymalną odpowiedź na terapię anti-TNF w celu indukcji remisji, zalecane dawki nasilenie w celu uzyskania pełnej remisji. • U chorych z WZJG, którzy tracą odpowiedź na anti-TNF terapii podtrzymującej, zaleca się dawkę optymalizacji jest odzyskać całkowitą remisję. • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną WZJG, którzy nie reagują na GKS, tiopuryny lub anti-TNF, zaleca się vedolizumab do wywołania pełnej remisji. <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.</p>
<p>PTGE (Polska) 2013</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><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>Każdy pacjent po osiągnięciu remisji z zastosowaniem preparatów 5-ASA i/lub steroidów powinien być leczony podtrzymująco. Lekami pierwszego wyboru są sulfasalazyna lub mesalazyna (doustnie i/lub doodbytniczo). Standardowa dobową dawką podtrzymującą wynosi 2 g. Lekami drugiego wyboru w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności sulfasalazyny lub mesalazyny są tiopuryny (azatiopryna w dawce dobowej 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce dobowej 1–1,5 mg/kg m.c.).</p> <p><u>Steroidooporność/steroidozależność</u></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.).</p> <p><u>Brak remisji po leczeniu GKS i tiopurynami</u></p> <p>W przypadku braku remisji klinicznej WZJG u chorych leczonych steroidami i preparatami tiopuryn (lub z nietolerancją takiego leczenia) należy rozważyć zastosowanie terapii anti-TNF. Najwięcej danych na temat skuteczności terapeutycznej w omawianej sytuacji klinicznej dotyczy infliksymabu (IFX). 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 IFX 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><u>Leczenie ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</u></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 anti-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. Nie ma jednoznacznych danych wykazujących ewidentną przewagę IFX czy cyklosporyny. Wydaje się, że skuteczność obu leków jest zbliżona. Profil działań niepożądanych jest inny (IFX – głównie pow kłania infekcyjne; cyklosporyna – nadciśnienie tętnicze, parestezje, drżenie kończyn, bóle głowy, infekcje oportunistyczne), ale częstość ich występowania podobna. Przewagą IFX jest prostszy sposób dawkowania (pojedyncza dawka vs ki kudniowa terapia).</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>Leczenie chirurgiczne</u></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>
<p>Aktualizacja wytycznych PTGE (Polska) 2015</p>	<p><u>Brak skuteczności lub nietolerancja wcześniejszego leczenia</u></p> <p>Vedolizumab jest wskazany w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego i / lub leczenia antagonistami TNF-α, 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 wrzodziejącego u pacjentów z opornością lub nietolerancją na standardowe leczenie.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.</p>
<p>NICE (Anglia) 2013</p>	<p><u>Wszystkie postacie WZJG</u></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</p>

	<p>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><u>Indukowaniu remisji w leczeniu ostrego WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla osób przyjmowanych do szpitala z ciężką postacią WZJG rekomenduje się dożylnie podanie GKS i ocenę prawdopodobieństwa potrzeby operacji. • Do terapii dożylnych GKS rekomenduje się dołączenie cyklosporyny lub rozważanie operacji u osób: którzy mają niewystarczającą /brak poprawy w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia terapii GKS dożylnie lub których objawy nasilają się pomimo leczenia GKS. • Cyklosporynę dożylnie w monoterapii lub operację rekomenduje się dla pacjentów: którzy nie tolerują lub dla których dożylnie podanie kortykosteroidów jest przeciwwskazane. • Stosowanie infliksymabu jest rekomendowane dla pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie niewłaściwa. <p><u>Podtrzymanie remisji w leczeniu ostrego WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się azatioprynę lub merkaptopurynę w postaci doustnej • U osób, nie tolerują lub dla których azatiopryna i / lub merkaptopuryna jest przewskazana lub okazała się nieskuteczna, zaleca się aminosalicylany. <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.</p>
<p>ECCO (Europa) 2012</p>	<p><u>Indukcja remisji w umiarkowanej postaci WZJG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab lub infliksymab zalecany jest u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B) i tiopurynami (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B). • Ciężka postać WZJG - w ciężkiej aktywnej postaci choroby z objawami toksycznymi leczenie powinno odbywać się w warunkach szpitalnych (jakość dowodu 5; siła zalecenia D) i polegać na podaniu dożylnym glikokortykosteroidów. W przypadku nietolerancji glikokortykosteroidów podawanych dożylnie, opcją terapeutyczną jest stosowanie dożylnych cyklosporyny (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B), infliksymabu (poziom dowodów 1b, stopień zalecenia B) lub takrolimusu (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C). Takrolimus jest zalecany także u chorych z umiarkowanie aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie doustnymi sterydami (poziom dowodów 2b, stopień zalecenia C) lub tiopurynami (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C). W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii (poziom dowodów 4, stopień zalecenia C). <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą) – jakoś dowodu 1a, siła zalecenia A. Wybór terapii zależy od charakteru i przebiegu choroby, a także wcześniejszego leczenia; • leczenie biologiczne w monoterapii lub w skojarzeniu z tiopurynami zaleca się również w terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (poziom dowodów 1a, stopień zalecenia A).
<p>BSG 2011</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.</p> <p>Nie zaleca się stosowanie cyklosporyny po terapii infliksymabem i odwrotnie.</p> <p>U pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie immunosupresyjnie (azatiopryna, mekaptopuryna), kolejną opcją jest zabieg chirurgiczny.</p> <p>U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jako terapię podtrzymującą rekomenduje się aminosalicylany, azatioprynę, merkaptopurynę w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. W leczeniu podtrzymującym nie rekomenduje się natomiast leków anti-TNF.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.</p>
<p>ACG (USA) 2010</p>	<p><u>Ciężka postać WZJG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (siła zalecenia A); • 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); • Infliksymab może zapobiegać kolektomii u chorych po niepowodzeniu dożylnych sterydów, ale jego długofalowa skuteczność nie jest znana (siła zalecenia A). <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.</p>
<p>WGO 2009</p>	<p><u>Umiarkowana aktywność WZJG</u></p> <p>Rekomendowane preparaty: 5-ASA w postaci wlewk doodbytniczych lub w postaci doustnej, sterydoterapia w postaci wlewk doodbytniczych</p> <p><u>Ciężka aktywność WZJG</u></p> <p>5-ASA w postaci wlewk doodbytniczych lub w postaci doustnej, sterydoterapia podawana dożylnie lub doustnie, cyklosporyna lub infliksymab podawany w postaci wlewk dożylnych.</p>

	Wytyczne nie odnoszą się do stosowania adalimumabu w leczeniu WZJG.
--	---

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych i 1 reprezentanta organizacji pacjentów. Ostatecznie z otrzymanych 3 opinii wykorzystano 1, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANE]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	W obecnym wskazaniu NIE MA żadnej finansowanej technologii medycznej, inflixymab finansowany jest wyłącznie w ramach terapii ratunkowej, co nie jest wystarczającym rozwiązaniem
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Niestety w wielu przypadkach jest to przewlekła sterydoterapia a ze wszystkimi jej niekorzystnymi konsekwencjami dla zdrowia pacjenta i/lub kolektomy a ze wskazań planowych, która jako nieodwracalna procedura znacznie upośledza jakość życia i nie jest przez wielu pacjentów akceptowana. Nie są to jednak technologie stosowane z wyboru, są przykrą koniecznością w przypadku braku dostępu do leczenia biologicznego.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Proktokolektomia
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Wydaje się że na dzień dzisiejszy leczenie biologiczne - inflixymab (również ni sfinansowany w tym wskazaniu) i adalimumab

3.5. Refundowane technologie medyczne

Leczenie biologiczne WZJG w Polsce jest obecnie finansowane wyłącznie w przypadku **indukcji remisji** tej choroby. Finansowaniem objęty jest tylko infliksymab w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” (WZJG) (ICD-10 K51).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Infliximabum							
Inflectra , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1584,36	1663,58	1508,22	bezpłatne	0
Remicade , proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.a 20 ml	5909990900114	2113,8	2219,49	1508,22	bezpłatne	0
Remsima , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,4	1508,22	1508,22	bezpłatne	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest leczenie biologiczne (infliksymab, golimumab i wedolizumab).

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>infliksymab, golimumab i wedolizumab</p>	<p>„Konwencjonalna terapia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmuje zastosowanie specjalnej diety, farmakoterapię przy użyciu aminosalicylanów, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych i interwencję chirurgiczną. Zważywszy, że adalimumab jest zarejestrowany w leczeniu choroby WZJG w przypadku, gdy konwencjonalna terapia zawiodła, a leczenia chirurgiczne zarezerwowane jest dla pacjentów tylko z ciężkim rzutem choroby lub powikłaniami, żadna z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych nie wydaje się stanowić komparatora dla adalimumabu.</p> <p>Spośród dostępnych na rynku preparatów leczniczych tożsame z adalimumabem wskazanie rejestracyjne (dotyczące leczenia WZJG) mają trzy preparaty: infliksymab, golimumab i wedolizumab. Biorąc pod uwagę, iż w analizowanym wskazaniu w chwili składania wniosku żaden z preparatów nie był refundowany, komparatorem dla analizowanej interwencji powinny być wszystkie trzy wymienione powyżej preparaty (tj. infliksymab, golimumab i wedolizumab)”</p>	<p>Wybór nie jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Założenie Wnioskodawcy o braku refundowanego komparatora dla adalimumabu we wskazanym wskazaniu należy uznać za niezasadne, ze względu na częściowo zbieżne kryteria włączenia do leczenia infliksymabem w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), i wnioskowanego programu lekowego obejmującego leczenie adalimumabem. Oznacza to, że część docelowej populacji pacjentów może kwalifikować się również do leczenia infliksymabem, który stanowić będzie w tej sytuacji refundowany komparator dla adalimumabu w leczeniu indukcyjnym.</p> <p>Omówienie zbieżności pomiędzy ww. programami lekowymi przedstawiono w rozdziale 8. <i>Uwagi do zapisów programu lekowego</i></p> <p>Ponadto, kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, obejmują pacjentów z WZJG, których aktywność choroby oceniono na ≥ 6 punktów w zmodyfikowanej skali Mayo*, co klasyfikuje ich do stanu zaawansowania choroby od umiarkowanego do ciężkiego. W związku z powyższym, jako refundowaną technologię alternatywną dla pacjentów z ciężkim rzutem choroby należy uznać zabieg chirurgiczny (kolektomia).</p> <p>Dodatkowo jako potencjalną technologię można potraktować cyklosporynę, stosowaną w ciężkiej postaci WZJG (wskazują na to kryteria włączenia do aktualnego programu lekowego B.55).</p> <p>Ponadto cyklosporyna oraz zabieg kolektomii zostały wybrane jako komparator dla infliksymabu w raporcie HTA dla preparatu Remicade (infliksymab)¹, w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci WZJG).</p> <p>Stanowisko Agencji potwierdza ekspert [REDAKTOWANE], która wskazuje kolektomie, jako technologię, która może zostać zastąpiona przez adalimumab, a także raport ERG NICE, w którym kolektomia została uznana za komparator dla ocenianego leczenia biologicznego (adalimumab, golimumab, infliksymab).</p>

* Interpretacja punktacji zmodyfikowanej skali Mayo, służącej do oceny aktywności WZJG:

0 pkt. - remisja choroby

1 - 4 pkt. - łagodna postać choroby

5 - 8 pkt. - choroba o średniej aktywności

9 - 12 pkt. - ciężki rzut WZJG

[źródło: PTGE 2013]

¹ 081_AWA_OT_4351_19_Remicade_WZJG, 2012.10.18

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 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-MP lub AZA.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku; dzieci. 	<ul style="list-style-type: none"> Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnych oraz ChPL Humira.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> terapia indukcyjna: <ul style="list-style-type: none"> adalimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 160 mg w tygodniu 0, 80 mg w tygodniu 2. i 40 mg w tygodniu 4. i 6.; leczenie podtrzymujące: <ul style="list-style-type: none"> adalimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 40 mg co 2. tydzień. 	Adalimumab podawany w innej dawce niż zarejestrowana.	Dawkowanie, czas trwania terapii zgodny z ChPL Humira.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> terapia indukcyjna: <ul style="list-style-type: none"> placebo (komparator na użytek porównania pośredniego) infl ksymb, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2. i 6.; golimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: pacjenci o m.c. < 80kg – 200 mg w tygodniu 0, 100 mg w tygodniu 2.; pacjenci o m.c. ≥ 80kg – 200 mg w tygodniu 0, 100 mg w tygodniu 2.; wedolizumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 300 mg w tygodniu 0, 300 mg w tygodniu 2. i 6.; terapia indukcyjna: <ul style="list-style-type: none"> placebo (komparator na użytek porównania pośredniego) infl ksymb, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni; golimumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: pacjenci o m.c. < 80kg – 50 mg raz na 4 tygodnie; pacjenci o m.c. ≥ 	<ul style="list-style-type: none"> infliksymb podawany w innej dawce niż zarejestrowana; golimumab podawany w innej dawce niż zarejestrowana; vedolizumab podawany w innej dawce niż zarejestrowana. Leczenie podtrzymujące trwające nie krócej niż 12 miesięcy (zapis wnioskowanego programu lekowego). 	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	80kg – 100 mg raz na 4 tygodnie; <ul style="list-style-type: none"> wedolizumab, schemat dawkowania zgodny z ChPL: 300 mg co 8 tygodni. 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> terapia indukcyjna - skuteczność leczenia oceniana jako: <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z remisją; odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; odsetek pacjentów z wygojeniem błony śluzowej; poprawa jakości życia (IBDQ); leczenie podtrzymujące - skuteczność leczenia oceniana jako: <ul style="list-style-type: none"> utrzymanie remisji klinicznej; utrzymanie odpowiedzi klinicznej; utrzymanie wygojenia błony śluzowej; bezpieczeństwo leczenia - zarówno w terapii indukcyjnej jak i w leczeniu podtrzymującym. 	Brak	Brak
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> opisy przypadków; badania pogładowe; badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane. 	Brak
Inne kryteria	Brak	Brak	Brak

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, Center for Reviews and Dissemination, strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health). Jako datę wyszukiwania podano 03.03.2015.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline; EMBASE; The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (adalimumab) i jednostki chorobowej (WZJG). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18 września 2015 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dwa badania:

- Galván-Banqueri 2015 – przegląd systematyczny badań pierwotnych porównujących infliksymab, adalimumab i golimumab versus placebo u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenie jelita grubego.
- Thorlund 2015 – metaanaliza sieciowa, której celem było porównanie infliksymabu, adalimumabu i golimumabu u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenie jelita grubego.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 3 badania dla adalimumabu – porównujące adalimumab z placebo (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane interwencje	Punkty końcowe
ULTRA 1 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo 94 ośrodki w Stanach Zjednoczonych (34), Portoryko (3), Kanadzie (5), zachodniej Europie (32) i wschodniej Europie (20) Hipoteza: Brak	<u>Kryteria włączenia:</u> Terapia indukcyjna <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu (6-12 punktów Mayo) Nieskuteczne leczenie doustnymi kortykosteroidami lub immunomodulatorami <u>Liczba pacjentów</u> Terapia indukcyjna <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab N=130 160/80 mg Placebo N=130 	Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg, n=130 Adalimumab 80 mg/40 mg, n=130 Placebo, n=130 Czas obserwacji: 8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna po 8 tygodniach Częściowa remisja kliniczna po 8 tyg. Odpowiedź kliniczna po 8 tyg. Wygojenie błony śluzowej po 8 tyg. Ocena aktywności choroby w skali Mayo <ul style="list-style-type: none"> Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1 po 8 tyg. Domena „częstość stolca” ≤ 1 po 8 tyg. Domena „krwawienia z odbyticy” ≤ 1 po 8 tyg. Poprawa jakości życia – kwestionariusz IBDQ*
ULTRA 2 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo 103 ośrodki w Ameryce Północnej, Europie, Australii, Nowej Zelandii i Izraelu Hipoteza: Brak	<u>Kryteria włączenia:</u> Terapia indukcyjna: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu (6-12 punktów Mayo) Nieskuteczne leczenie doustnymi kortykosteroidami lub immunomodulatorami Leczenie podtrzymujące <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 6 punktów Mayo) Nieskuteczne leczenie doustnymi kortykosteroidami lub immunomodulatorami <u>Liczba pacjentów</u> Terapia indukcyjna + leczenie podtrzymujące <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab N=248 160/80/40 mg Placebo N=246 	Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg, n=248 Placebo, n=246 Czas obserwacji: 52 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna po 8 tygodniach Częściowa remisja kliniczna po 8 tyg. Odpowiedź kliniczna po 8 tyg. Wygojenie błony śluzowej po 8 tyg. Ocena aktywności choroby w skali Mayo <ul style="list-style-type: none"> Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1 po 8 tyg. Domena „częstość stolca” ≤ 1 po 8 tyg. Domena „krwawienia z odbyticy” ≤ 1 po 8 tyg. Poprawa jakości życia – kwestionariusz IBDQ*

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane interwencje	Punkty końcowe
Suzuki 2014 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc oraz Eisai Co, Ltd	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne, kontrolowane placebo 65 ośrodków w Japonii Hipoteza: Brak	<u>Kryteria włączenia:</u> Terapia indukcyjna: <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 15 lat WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu (6-12 punktów Mayo) Nieskuteczne leczenie doustnymi kortykosteroidami lub immunomodulatorami Leczenie podtrzymujące <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 15 lat WZJG o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 6 punktów Mayo) Nieskuteczne leczenie doustnymi kortykosteroidami lub immunomodulatorami <u>Liczba pacjentów</u> Terapia indukcyjna + leczenie podtrzymujące <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab N=90 160/80/40 mg Placebo N=96 	Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg, n=90 Adalimumab 80 mg/40 mg, n=87 Placebo, n=96 Czas obserwacji: 52 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Remisja kliniczna po 8 tygodniach Częściowa remisja kliniczna po 6 tyg. Odpowiedź kliniczna po 8 tyg. Wygojenie błony śluzowej po 8 tyg. Ocena aktywności choroby w skali Mayo <ul style="list-style-type: none"> domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1 po 8 tyg. domena „częstotliwość stolca” ≤ 1 po 8 tyg. domena „krwawienia z odbytnicy” ≤ 1 po 8 tyg. Poprawa jakości życia – kwestionariusz IBDQ*

* IBDQ (z ang. Irritable Bowel Disease Questionnaire) – poprawa jakości życia określana jako 16-punktowy wzrost punktacji w kwestionariuszu IBDQ.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziałach „Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach”, „Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie”, „Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania”, „Aneks 7. Podsumowanie metodyki badań”, „Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach”. AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
Remisja kliniczna	≤ 2 punkty w skali Mayo i jednocześnie ocena w poszczególnych domenach nie wyższa niż 1;
Odpowiedź kliniczna	redukcja o co najmniej 3 punkty w skali Mayo i co najmniej 30% w porównaniu ze stanem początkowym, i jednocześnie zmniejszenie składowej „krwawienia z odbytnicy” o co najmniej 1 punkt lub ocena w domenie „częstotliwość stolców” nieprzekraczająca 1 punktu;
Wygojenie błony śluzowej	wynik ≤ 1 punkt w domenie zmian endoskopowych skali Mayo
Zmiana wyniku kwestionariusza IBDQ	wzrost o co najmniej 16 punktów w kwestionariuszu IBDQ;
Częściowa remisja kliniczna	zdefiniowana jako ≤ 2 punkty w skali Mayo i jednocześnie ocena w poszczególnych domenach nie wyższa niż 1 (bez oceny domeny zmian endoskopowych)
Ocena aktywności choroby w skali Mayo	<ul style="list-style-type: none"> domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1 – uzyskanie maksymalnie 1 punktu w tej domenie wskazuje na niską aktywność choroby; domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1; domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1.
Ciężkie zdarzenia niepożądane	zdarzenia powodujące przerwanie codziennych czynności i wymagające leczenia (definicja odnosi się do nasilenia dolegliwości związanych z wystąpieniem działania niepożądanego);
Poważne zdarzenia niepożądane	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

Do analizy włączono następujące badania kliniczne porównujące adalimumab z placebo:

- ULTRA 1;
- ULTRA 2;
- Suzuki 2014.

Powyższe badania miały odmienną metodykę. Do badań ULTRA 1 oraz Suzuki 2014 zakwalifikowano pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α lub innymi lekami biologicznymi, natomiast w badaniu ULTRA 2 około 40% pacjentów przyjmowało wcześniej inhibitory TNF- α . Ze względu na niejednorodnie zdefiniowaną populację we włączonych do analizy badaniach klinicznych, analizę skuteczności przeprowadzano w obrębie następujących populacji:

- pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014);
- pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α (ULTRA 2);
- pacjenci nieleczeni i leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad. Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, masa ciała, lokalizacja choroby, wynik w skali Mayo, czas trwania choroby, leczenie w momencie włączenia do badania, wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF),
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa),
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny metodyki prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Szczegółowe wnioski dotyczące jakości badań (dla adalimumabu) włączonych do AKL przedstawiono poniżej.

Terapia indukcyjna

Adalimumab vs placebo

W przypadku badania ULTRA 1 ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Badanie ULTRA 1 otrzymało Maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

Terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym

Adalimumab vs placebo

W przypadku dwóch badań (ULTRA 2, Suzuki 2014) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, oba badania uzyskały 4 punkty w skali Jadad. Przyczyną obniżenia punktacji był brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, co uniemożliwiło w efekcie końcowym weryfikację metody przeprowadzenia zaślepienia.

Tabela 14. Ocena jakości badań wg skali Jadad

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Terapia indukcyjna						
ULTRA 1	1	1	1	1	1	5
Terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym						
ULTRA 2	1	1	1	0	1	4
Suzuki 2014	1	1	1	0	1	4

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak badań bezpośrednio porównujących adalimumab z poszczególnymi komparatorami w analizowanym wskazaniu (badania typu *head-to-head*), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością”;
- „Heterogeniczność badanej populacji:
 - w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym – w badaniach dotyczących adalimumabu oraz wszystkich pozostałych komparatorów (tj. infliksymabu, golimumabu oraz wedolizumabu) objawiająca się poprzez różny odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej; w 2 z 3 badań dotyczących adalimumabu (ULTRA 1, Suzuki 2014) oraz we wszystkich badaniach dotyczących infliksymabu i golimumabu oceniano wyłącznie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , natomiast w pozostałych badaniach (tj. ULTRA 2 i GEMINI 1) pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α stanowili jedynie 50-60 % badanej populacji; w celu zachowania porównywalności analizowanych populacji, skuteczność adalimumabu oceniano wyłącznie w obrębie populacji, w której oceniany był komparator;
 - w leczeniu podtrzymującym - w badaniach dotyczących adalimumabu oraz dwóch uwzględnionych w analizie komparatorów (tj. golimumabu i wedolizumabu) objawiająca się poprzez różny odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w momencie rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (w badaniach dotyczących adalimumabu leczenie podtrzymujące otrzymywali wszyscy pacjenci, którzy ukończyli terapię indukcyjną niezależnie od osiągniętego w tym czasie efektu terapeutycznego, podczas gdy w badaniach dotyczących golimumabu i wedolizumabu leczenie podtrzymujące rozpoczynali wyłącznie Ci pacjenci, u których po zakończeniu terapii indukcyjnej substancją czynną (odpowiednio golimumabem i wedolizumabem) stwierdzono odpowiedź kliniczną); sposób raportowania danych w badaniach dotyczących adalimumabu uniemożliwił przeprowadzenie wiarygodnej analizy skuteczności w obrębie populacji z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej; w związku z powyższym adalimumab oceniano wyłącznie w populacji obejmującej zarówno pacjentów z odpowiedzią jak i bez, co jest założeniem konserwatywnym, jeśli ma się na uwadze w jakiej populacji oceniano dwa pozostałe komparatory”;
- „W przypadku badań dotyczących adalimumabu i infliksymabu włączenie do leczenia podtrzymującego pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w momencie zakończenia terapii indukcyjnej jest niezgodne z zapisem przedstawionym w ChPL obu interwencji; nie przeprowadzono jednak do tej pory w leczeniu podtrzymującym żadnych badań idealnie odpowiadających kryteriom przedstawionym w ChPL, w związku z czym konieczne było uwzględnienie w analizie badań, które w największym stopniu odpowiadają tym kryteriom”;
- „Czas prowadzenia terapii indukcyjnej w badaniu dla golimumabu wynosi 6 tygodni, podczas gdy z zapisu ChPL wynika, że „odpowiedź kliniczną zwykle uzyskuje się w ciągu 12 -14 tygodni leczenia”;
- „Niejednorodne raportowanie jednostek miar uniemożliwiający przeprowadzenie porównania:
 - w badaniach dotyczących adalimumabu poprawa jakości życia określana była poprzez 16-punktowy wzrost punktacji w kwestionariuszu IBDQ, podczas gdy w badaniach dotyczących komparatorów poprawę jakości życia definiowano jako średnią zmianę wyniku IBDQ”;
- „Badanie ACT 2 miało prawie dwukrotnie krótszy okres obserwacji (30 tygodni) względem pozostałych badań (ACT 1 – 54 tygodnie obserwacji, ULTRA 2, Suzuki 2014 – 52 tygodnie obserwacji), dlatego też nie zostało uwzględnione w analizie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu podtrzymującym”;
- „Brak możliwości porównania bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej ze względu na fakt, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym)”;
- „W zakresie oceny bezpieczeństwa brak możliwości wyodrębnienia okresu przypadającego wyłącznie na leczenie podtrzymujące w badaniach dotyczących adalimumabu; w związku z powyższym na

potrzeby porównania z golimumabem i wedolizumabem konieczne było przedstawienie w przypadku adalimumabu wyników z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym); ze względu na fakt, iż porównywane w zakresie bezpieczeństwa czasy prowadzenia terapii nie różniły się między sobą znacząco uznano, że ograniczenie to nie wpłynie istotnie na wyniki analizy”.

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu przeprowadzono wyłącznie w obrębie populacji obejmującej zarówno pacjentów z odpowiedzią kliniczną, jak i bez. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego oraz zapisami ChPL analizę efektywności klinicznej w leczeniu podtrzymującym powinno przeprowadzić się wyłącznie w obrębie populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej.
- W przypadku badań ULTRA 1 i Suzuki 2014 wyniki dla poszczególnych subpopulacji pochodzą z nieopublikowanych źródeł – brak wydzielenia subpopulacji pacjentów ze względu na historię wcześniejszej terapii inhibitorami TNF- α w publikacji źródłowej.
- Brak badań bezpośrednio porównujących (badania typu head-to-head) adalimumab z aktywnym komparatorem, tj. infliksymabem, golimumabem oraz wedolizumabem obniża wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu.
- Brak badań, które stanowiłyby podstawę oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa obniża wiarygodność wnioskowania nt. bezpieczeństwa adalimumabu.
- Z powodu braku bardziej adekwatnych badań, wyniki dla komparatorów analizowano na podstawie badań, w których okresy obserwacji oraz definicje punktów końcowych różniły się od tych w badaniach dla adalimumabu, przez co zestawienie tych wyników w celu wnioskowania jest obciążone dużą niepewnością.
- Brak porównania z udziałem leków immunosupresyjnych, w szczególności cyklosporyną, która stanowi potencjalny komparator dla adalimumabu we wnioskowanej populacji. Ponadto uzgodniony z Ministerstwem Zdrowia program lekowy nie wyklucza stosowania cyklosporyny. Patrz Rozdział „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.
- W raporcie NICE z 2014 roku („Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262)”, ze względu na uczestnictwo w badaniu wyłącznie pacjentów japońskich, do głównej części analizy klinicznej adalimumabu nie włączano wyników badania Suzuki 2014. Analizę oparto na badaniach ULTRA 1 i ULTRA 2. Wyniki badania Suzuki 2014 analizowano w ramach dodatkowej analizy wrażliwości.
- Część danych była odczytywana z wykresów, przez co mogą być obciążone błędem.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w AKL wnioskodawcy. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB (z ang. number needed to treat in order to benefit one person – liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego). Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono również wszystkie wyniki syntezy

danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect model*). Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Microsoft Excel 2013.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność adalimumabu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

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.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. W leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym wśród różnic pomiędzy badaniami dla adalimumabu oraz komparatorów (tj. infliksymabu, golimumabu, wedolizumabu) zidentyfikowano różny odsetek pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α w momencie rozpoczęcia terapii indukcyjnej. W leczeniu podtrzymującym wśród różnic pomiędzy badaniami dla adalimumabu oraz komparatorów (tj. golimumabu, wedolizumabu) zidentyfikowano różny odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w momencie rozpoczęcia leczenia podtrzymującego oraz różny sposób raportowania danych w badaniach dotyczących adalimumabu.

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 randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii budesonid nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

TERAPIA INDUKCYJNA

W przypadku terapii indukcyjnej umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG komparatorami dla adalimumabu są infliksymab, golimumab i wedolizumab. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących adalimumab z komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie (metodą Buchera) poprzez wspólny komparator, placebo.

Adalimumab vs placebo

Do analizy włączono 3 RCT porównujące adalimumab z placebo: ULTRA 1, ULTRA 2, Suzuki 2014.

Remisja kliniczna

Uzyskano wynik istotny statystycznie (IS) na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,80 (95% CI: 1,18; 2,76), p=0,007 i OR=1,73 (95% CI: 1,17; 2,57), p=0,006. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,36 (95% CI: 0,49; 3,80), p=0,560.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			

pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1	24	130	18,5	12	130	9,2	2,23 (1,06; 4,67)	0,034	10,83 (5,70; 109,95)
ULTRA 2	32	150	21,3	16	145	11,0	2,19 (1,14; 4,19)	0,018	9,71 (5,37; 50,18)
Suzuki 2014	9	90	10,0	11	96	11,5	0,86 (0,34; 2,18)	0,749	-
Metaanaliza (fixed model)							1,80 (1,18; 2,76)	0,007	14,29 (8,33; 50,00)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	9	98	9,2	7	101	6,9	1,36 (0,49; 3,80)	0,560	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1	24	130	18,5	12	130	9,2	2,23 (1,06; 4,67)	0,034	10,83 (5,70; 109,95)
ULTRA 2	41	248	16,5	23	246	9,3	1,92 (1,11; 3,31)	0,019	13,92 (7,65; 76,95)
Suzuki 2014	9	90	10,0	11	96	11,5	0,86 (0,34; 2,18)	0,749	-
Metaanaliza (fixed model)							1,73 (1,17; 2,57)	0,006	16,67 (10,00; 50,00)

Odpowiedź kliniczna

Uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,87 (95% CI: 1,39; 2,50), $p<0,0001$, NNTB=6,46 (95% CI: 4,43; 11,92) i OR=1,77 (95% CI: 1,37; 2,30), $p<0,0001$, NNTB=7,13 (95% CI: 4,93; 12,91). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,44 (95% CI: 0,79; 2,61), $p=0,229$.

Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1	71	130	54,6	58	130	44,6	1,49 (0,92; 2,44)	0,107	-
ULTRA 2	89	150	59,3	56	145	38,6	2,32 (1,45; 3,70)	0,0004	4,83 (3,14; 10,47)
Suzuki 2014	45	90	50,0	34	96	35,4	1,82 (1,01; 3,28)	0,045	6,86 (3,49; 198,62)
Metaanaliza (fixed model)							1,87 (1,39; 2,50)	<0,0001	6,46 (4,43; 11,92)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 2	36	98	36,7	29	101	28,7	1,44 (0,79; 2,61)	0,229	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF- α									
ULTRA 1	71	130	54,6	58	130	44,6	1,49 (0,92; 2,44)	0,107	-
ULTRA 2	125	248	50,4	85	246	34,6	1,92 (1,34; 2,76)	0,0004	6,31 (4,09; 13,80)
Suzuki 2014	45	90	50,0	34	96	35,4	1,82 (1,01; 3,28)	0,045	6,86 (3,49; 198,62)
Metaanaliza (fixed model)							1,77 (1,37; 2,30)	<0,0001	7,13 (4,93; 12,91)

Wygojenie błony śluzowej

Uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,58 (95% CI: 1,18; 2,12), $p=0,002$, NNTB=8,94 (95% CI: 5,49; 24,09) i OR=1,48 (95% CI: 1,14; 1,93), $p=0,004$, NNTB=10,72 (95% CI: 6,45; 31,76). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,10 (95% CI: 0,59; 2,04), $p=0,772$.

Tabela 17. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	61	130	46,9	54	130	41,5	1,24 (0,76; 2,03)	0,382	-
ULTRA 2	74	150	49,3	51	145	35,2	1,79 (1,12; 2,86)	0,014	7,06 (3,95; 33,26)
Suzuki 2014*	40	90	44,4	29	96	30,2	1,85 (1,01; 3,38)	0,046	7,02 (3,57; 217,03)
Metaanaliza (fixed model)							1,58 (1,18; 2,12)	0,002	8,94 (5,49; 24,09)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	28	98	28,6	27	101	26,7	1,10 (0,59; 2,04)	0,772	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	61	130	46,9	54	130	41,5	1,24 (0,76; 2,03)	0,382	-
ULTRA 2	102	248	41,1	78	246	31,7	1,50 (1,04; 2,18)	0,030	10,61 (5,60; 102,41)
Suzuki 2014*	40	90	44,4	29	96	30,2	1,85 (1,01; 3,38)	0,046	7,02 (3,57; 217,03)
Metaanaliza (fixed model)							1,48 (1,14; 1,93)	0,004	10,72 (6,45; 31,76)

Poprawa jakości życia (IBDQ)

Uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α, jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α) – odpowiednio OR=1,41 (95% CI: 1,05; 1,89), p=0,02 i OR=1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), p=0,01, NNTB=13,00 (95% CI: 6,92; 108,34). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,30 (95% CI: 0,73; 2,29), p=0,37.

Tabela 18. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia określaną jako co najmniej 16-punktowa poprawa w kwestionariuszu IBDQ w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	79	130	60,8	75	130	57,7	1,14 (0,69; 1,86)	0,614	-
ULTRA 2	102	150	68,0	75	145	51,7	1,98 (1,24; 3,18)	0,005	6,14 (3,66; 19,10)
Suzuki 2014	38	90	42,2	38	96	39,6	1,12 (0,62; 2,00)	0,715	-
Metaanaliza (fixed model)							1,41 (1,05; 1,89)	0,02	12,50 (6,67; 100,00)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	42	98	42,9	37	101	36,6	1,30 (0,73; 2,29)	0,370	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	79	130	60,8	75	130	57,7	1,14 (0,69; 1,86)	0,614	-
ULTRA 2	144	248	58,1	112	246	45,5	1,66 (1,16; 2,36)	0,005	7,98 (4,70; 26,37)
Suzuki 2014	38	90	42,2	38	96	39,6	1,12 (0,62; 2,00)	0,715	-
Metaanaliza (fixed model)							1,38 (1,07; 1,79)	0,01	13,00 (6,92; 108,34)

Częściowa remisja kliniczna

Uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α, jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych

wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,33 (95% CI: 1,54; 3,52), $p<0,0001$, NNTB=5,60 (95% CI: 3,81; 10,56) i OR=2,20 (95% CI: 1,63; 2,97), $p<0,0001$, NNTB=6,79 (95% CI: 4,95; 10,83).

Tabela 19. Odsetek pacjentów z częściową remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	46	130	35,4	22	130	16,9	2,69 (1,50; 4,81)	0,001	5,42 (3,46; 12,48)
Suzuki 2014**	46	90	51,1	33	96	34,4	2,00 (1,11; 3,60)	0,022	5,98 (3,25; 37,00)
Metaanaliza (fixed model)							2,33 (1,54; 3,52)	<0,0001	5,60 (3,81; 10,56)
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	46	130	35,4	22	130	16,9	2,69 (1,50; 4,81)	0,001	5,42 (3,46; 12,48)
ULTRA 2*	71	248	28,6	40	246	16,3	2,07 (1,34; 3,20)	0,001	8,08 (5,09; 19,63)
Suzuki 2014**	46	90	51,1	33	96	34,4	2,00 (1,11; 3,60)	0,022	5,98 (3,25; 37,00)
Metaanaliza (fixed model)							2,20 (1,63; 2,97)	<0,0001	6,79 (4,95; 10,83)

Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1

Uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,81 (95% CI: 1,36; 2,43), $p<0,0001$, NNTB=6,78 (95% CI: 4,57; 13,10). W pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=0,90 (95% CI: 0,48; 1,67), $p=0,731$.

Tabela 20. Odsetek pacjentów z oceną domeny „PGA” ≤ 1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	78	130	60,0	61	130	46,9	1,70 (1,04; 2,77)	0,035	7,65 (3,98; 94,76)
ULTRA 2	88	150	58,7	63	145	43,4	1,85 (1,16; 2,93)	0,009	6,57 (3,77; 25,38)
Suzuki 2014	55	90	61,1	43	96	44,8	1,94 (1,08; 3,47)	0,027	6,13 (3,28; 46,23)
Metaanaliza (fixed model)							1,81 (1,36; 2,43)	<0,0001	6,78 (4,57; 13,10)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	26	98	26,5	29	101	28,7	0,90 (0,48; 1,67)	0,731	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	78	130	60,0	61	130	46,9	1,70 (1,04; 2,77)	0,035	7,65 (3,98; 94,76)
ULTRA 2	114	248	46,0	92	246	37,4	1,42 (0,99; 2,04)	0,054	-
Suzuki 2014	55	90	61,1	43	96	44,8	1,94 (1,08; 3,47)	0,027	6,13 (3,28; 46,23)
Metaanaliza (fixed model)							1,59 (1,23; 2,06)	0,001	8,82 (5,67; 19,83)

Domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1

Uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,68 (95% CI: 1,24; 2,26), $p=0,0007$, NNTB=8,16 (95% CI: 5,20; 18,86) i OR=1,51 (95% CI: 1,16; 1,98), $p=0,003$, NNTB=10,58 (95% CI: 6,43; 29,82). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=0,94 (95% CI: 0,50; 1,77), $p=0,844$.

Tabela 21. Odsetek pacjentów z oceną domeny „częstotliwość oddawania stolca” ≤1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	63	130	48,5	49	130	37,7	1,55 (0,95; 2,55)	0,080	-
ULTRA 2	69	150	46,0	43	145	29,7	2,02 (1,25; 3,26)	0,004	6,12 (3,67; 18,38)
Suzuki 2014	36	90	40,0	31	96	32,3	1,40 (0,77; 2,55)	0,275	-
Metaanaliza (fixed model)							1,68 (1,24; 2,26)	0,0007	8,16 (5,20; 18,86)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	25	98	25,5	27	101	26,7	0,94 (0,50; 1,77)	0,844	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	63	130	48,5	49	130	37,7	1,55 (0,95; 2,55)	0,080	-
ULTRA 2	94	248	37,9	70	246	28,5	1,53 (1,05; 2,24)	0,026	10,58 (5,65; 84,28)
Suzuki 2014	36	90	40,0	31	96	32,3	1,40 (0,77; 2,55)	0,275	-
Metaanaliza (fixed model)							1,51 (1,16; 1,98)	0,003	10,58 (6,43; 29,82)

Domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1

Uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α, jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α) – odpowiednio OR=1,78 (95% CI: 1,30; 2,45), p=0,0004, NNTB=8,49 (95% CI: 5,07; 26,00) i OR=1,60 (95% CI: 1,21; 2,10), p=0,001, NNTB=9,85 (95% CI: 6,22; 23,70). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,12 (95% CI: 0,64; 1,97), p=0,695.

Tabela 22. Odsetek pacjentów z oceną domeny „krwawienia z odbytnicy” ≤1 w 8. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	101	130	77,7	86	130	66,2	1,78 (1,03; 3,09)	0,040	8,67 (4,47; 142,01)
ULTRA 2	116	150	77,3	86	145	59,3	2,34 (1,41; 3,88)	0,001	5,55 (3,51; 13,17)
Suzuki 2014	64	90	71,1	65	96	67,7	1,17 (0,63; 2,19)	0,615	-
Metaanaliza (fixed model)							1,78 (1,30; 2,45)	0,0004	8,49 (5,07; 26,00)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	58	98	59,2	57	101	59,4	1,12 (0,64; 1,97)	0,695	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 1*	101	130	77,7	86	130	66,2	1,78 (1,03; 3,09)	0,040	8,67 (4,47; 142,01)
ULTRA 2	174	248	70,2	143	246	58,1	1,69 (1,17; 2,46)	0,006	8,31 (4,90; 27,48)
Suzuki 2014	64	90	71,1	65	96	67,7	1,17 (0,63; 2,19)	0,615	-
Metaanaliza (fixed model)							1,60 (1,21; 2,10)	0,001	9,85 (6,22; 23,70)

Przerwanie terapii kortykosteroidami

W populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α) odsetek pacjentów przerywających terapię kortykosteroidami był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem a placebo - OR=0,39 (95% CI: 0,10; 1,53), p=0,176.

Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla adalimumabu: ULTRA 1; ULTRA 2; Suzuki 2014;
- dla infliksymabu: ACT 1; ACT 2.

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie remisji klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,34 (95% CI: 0,13; 0,87).

Tabela 23. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,80 (1,18; 2,76)	5,28 (2,30; 12,09)	0,34 (0,13; 0,87)

Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,74).

Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,87 (1,39; 2,50)	4,10 (2,81; 5,99)	0,46 (0,28; 0,74)

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,48 (95% CI: 0,30; 0,77).

Tabela 25. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 8. tygodniu obserwacji wśród pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF- α – adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,58 (1,82; 2,12)	3,29 (2,27; 4,77)	0,48 (0,30; 0,77)

Adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla adalimumabu: ULTRA 1; ULTRA 2; Suzuki 2014;
- dla infliksymabu: PURSUIT-SC.

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,64 (95% CI: 0,33; 1,24).

Tabela 26. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab

1,80 (1,18; 2,76)	2,82 (1,69; 4,69)	0,64 (0,33; 1,24)
-------------------	-------------------	-------------------

Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,87 (95% CI: 0,57; 1,35).

Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,87 (1,39; 2,50)	2,14 (1,55; 2,94)	0,87 (0,57; 1,35)

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,91 (95% CI: 0,58; 1,41).

Tabela 28. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu obserwacji wśród pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,58 (1,18; 2,12)	1,74 (1,25; 2,41)	0,91 (0,58; 1,41)

Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)

Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,54 (95% CI: 0,20; 1,41).

Tabela 29. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,92 (1,11; 3,31)	3,58 (1,62; 7,92)	0,54 (0,20; 1,41)

Odpowiedź kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,74 (95% CI: 0,41; 1,32).

Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu obserwacji terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,92 (1,34; 2,76)	2,60 (1,66; 4,09)	0,74 (0,41; 1,32)

Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,72 (95% CI: 0,40; 1,29).

Tabela 31. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,50 (1,04; 2,18)	2,09 (1,33; 3,31)	0,72 (0,40; 1,29)

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

W przypadku leczenia podtrzymującego u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG komparatorami dla adalimumabu są trzy preparaty lecznicze tj. infliksymab, golimumab i wedolizumab. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących adalimumab z którymkolwiek z komparatorów (badania typu head-to-head) przeprowadzono porównanie pośrednie (metodą Buchera) poprzez wspólny komparator, placebo.

Adalimumab vs placebo

Do analizy włączono 2 RCT porównujące adalimumab z placebo: ULTRA 2, Suzuki 2014.

Utrzymanie remisji klinicznej

W zakresie utrzymania remisji klinicznej wynik IS na korzyść adalimumabu uzyskano wyłącznie w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – OR=2,18 (95% CI: 1,01; 4,74), p=0,048, NNTB=22,71 (95% CI: 11,55; 672,28). W przypadku dwóch pozostałych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α odnotowano wynik nieistotny statystycznie (NS) na korzyść adalimumabu – odpowiednio OR=5,38 (0,62; 46,88), p=0,128 i 1,80 (0,77; 4,22), p=0,174.

Tabela 32. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	16	150	10,7	9	145	6,2	1,80 (0,77; 4,22)	0,174	-
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	5	98	5,1	1	101	1,0	5,38 (0,62; 46,88)	0,128	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	21	248	8,5	10	246	4,1	2,18 (1,01; 4,74)	0,048	22,71 (11,55; 672,28)

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu w obrębie wszystkich analizowanych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej obejmującej pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – odpowiednio OR=2,86 (95% CI: 1,06; 7,71), p=0,038, NNTB=10,68 (95% CI: 5,60; 114,14); OR=2,09 (95% CI: 1,19; 3,67), p=0,01, NNTB=7,82 (95% CI: 4,49; 30,20) i OR=2,25 (95% CI: 1,39; 3,64), p=0,001, NNTB=8,62 (95% CI: 5,47; 20,40).

Tabela 33. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									

ULTRA 2	44	150	29,3	24	145	16,6	2,09 (1,19; 3,67)	0,01	7,82 (4,49; 30,20)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	15	98	15,3	6	101	5,9	2,86 (1,06; 7,71)	0,038	10,68 (5,60; 114,14)
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	59	248	23,8	30	246	12,2	2,25 (1,39; 3,64)	0,001	8,62 (5,47; 20,40)

Utrzymanie wygojenia błony śluzowej

W zakresie utrzymania wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,97 (95% CI: 1,08; 3,61), p=0,027, NNTB=9,80 (95% CI: 5,25; 73,37) i OR=1,93 (95% CI: 1,15; 3,23), p=0,013, NNTB=12,53 (95% CI: 7,06; 55,51). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,80 (95% CI: 0,63; 5,16), p=0,274.

Tabela 34. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej i które utrzymywało się w trakcie całego okresu leczenia podtrzymującego (ocena w 8. i 52. tygodniu obserwacji) – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	36	150	24,0	20	145	13,8	1,97 (1,08; 3,61)	0,027	9,80 (5,25; 73,37)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	10	98	10,2	6	101	5,9	1,80 (0,63;5,16)	0,274	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	46	248	18,5	26	246	10,6	1,93 (1,15; 3,23)	0,013	12,53 (7,06; 55,51)

Remisja kliniczna

W zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,32 (95% CI: 1,38; 3,89), p=0,001, NNTB=9,14 (95% CI: 5,76; 22,16) i OR=2,47 (95% CI: 1,53; 3,97), p=0,0002, NNTB=10,17 (95% CI: 6,73; 20,79). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=3,71 (95% CI: 0,99; 13,92), p=0,052.

Tabela 35. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	33	150	22,0	18	145	12,4	1,99 (1,06; 3,72)	0,031	10,43 (5,52; 94,64)
Suzuki 2014	18	90	20,0	7	96	7,3	3,18 (1,26; 8,03)	0,014	7,87 (4,45; 33,97)
Metaanaliza (fixed model)							2,32 (1,38; 3,89)	0,001	9,14 (5,76; 22,16)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	10	98	10,2	3	101	3,0	3,71 (0,99; 13,92)	0,052	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	43	248	17,3	21	246	8,5	2,25 (1,29; 3,92)	0,004	11,36 (6,82; 34,04)

Suzuki 2014*	18	90	20,0	7	96	7,3	3,18 (1,26; 8,03)	0,014	7,87 (4,45; 33,97)
Metaanaliza (fixed model)							2,47 (1,53; 3,97)	0,0002	10,17 (6,73; 20,79)

Wygojenie błony śluzowej

W zakresie wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,01 (95% CI: 1,31; 3,08), p=0,001, NNTB=7,98 (95% CI: 4,98; 20,13) i OR=1,92 (95% CI: 1,31; 2,81), p=0,001, NNTB=9,51 (95% CI: 6,04; 22,36). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,64 (95% CI: 0,70; 3,86), p=0,253.

Tabela 36. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w 52. tygodniu obserwacji – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR(95% CI)	Wartość p	NNTB
	n	N	%	n	N	%			
pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	47	150	31,3	28	145	19,3	1,91 (1,11; 3,26)	0,019	8,32 (4,58; 45,34)
Suzuki 2014	26	90	28,9	15	96	15,6	2,19 (1,07; 4,48)	0,031	7,54 (3,98; 70,77)
Metaanaliza (fixed model)							2,01 (1,31; 3,08)	0,001	7,98 (4,98; 20,13)
pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	15	98	15,3	10	101	9,9	1,64 (0,70; 3,86)	0,253	-
pacjenci leczeni i nieleczeni wcześniej inhibitorami TNF-α									
ULTRA 2	62	248	25,0	38	246	15,4	1,82 (1,16; 2,86)	0,009	10,47 (6,03; 39,66)
Suzuki 2014	26	90	28,9	15	96	15,6	2,19 (1,07; 4,48)	0,031	7,54 (3,98; 70,77)
Metaanaliza (fixed model)							1,92 (1,31; 2,81)	0,001	9,51 (6,04; 22,36)

Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla adalimumabu: ULTRA 2; Suzuki 2014;
- dla infliksymabu: ACT 1.

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,52 (95% CI: 0,16; 1,71).

Tabela 37. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
1,80 (0,77; 4,22)	3,49 (1,50; 8,14)	0,52 (0,16; 1,71)

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,23; 1,25).

Tabela 38. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)	Porównanie pośrednie (OR 95% CI)

Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
2,09 (1,19; 3,67)	3,89 (2,07; 7,29)	0,54 (0,23; 1,25)

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego - OR=0,87 (95% CI: 0,39; 1,93).

Tabela 39. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab
2,32 (1,38; 3,89)	2,68 (1,46; 4,93)	0,87 (0,39; 1,93)

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,54 (95% CI: 0,26; 1,11).

Adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania:

- dla adalimumabu: ULTRA 2; Suzuki 2014;
- dla golimumabu: PURSUIT-M.

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej - OR=1,08 (95% CI: 0,37; 3,18).

Tabela 40. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
1,80 (0,77; 4,22)	1,66 (0,86; 3,20)	1,08 (0,37; 3,18)

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej - OR=1,01 (95% CI: 0,50; 2,03).

Tabela 41. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
2,09 (1,19; 3,67)	2,07 (1,37; 3,11)	1,01 (0,50; 2,03)

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego OR=1,31 (95% CI: 0,66; 2,60).

Tabela 42. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
2,09 (1,19; 3,67)	2,07 (1,37; 3,11)	1,01 (0,50; 2,03)

2,32 (1,38; 3,89)	1,77 (1,13; 2,78)	1,31 (0,66; 2,60)
-------------------	-------------------	-------------------

Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)

Do porównania pośredniego włączono następujące badania :

- dla adalimumabu: ULTRA 2; Suzuki 2014;
- dla wedolizumabu: GEMINI 1.

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,81 (95% CI: 0,27; 2,40).

Tabela 43. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
2,18 (1,01; 4,74)	2,69 (1,26; 5,76)	0,81 (0,27; 2,40)

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,26; 1,12).

Tabela 44. Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź kliniczną w trakcie trwania leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
2,25 (1,39; 3,64)	4,17 (2,42; 7,18)	0,54 (0,26; 1,12)

Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – OR=0,59 (95% CI: 0,26; 1,34).

Tabela 45. Odsetek pacjentów z remisją kliniczną w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
2,25 (1,29; 3,92)	3,81 (2,09; 6,92)	0,59 (0,26; 1,34)

Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , uzyskano wynik IS na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,42 (95% CI: 0,20; 0,87).

Tabela 46. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wygojenie błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
1,82 (1,16; 2,86)	4,31 (2,45; 7,58)	0,42 (0,20; 0,87)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

TERAPIA INDUKCYJNA

Adalimumab vs placebo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,02 (95% CI: 0,75; 1,40), p=0,89;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,16 (95% CI: 0,58; 2,31), p=0,68;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,32 (95% CI: 0,54; 3,23), p=0,539;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,13 (95% CI: 0,57; 2,23), p=0,728;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,53 (95% CI: 0,27; 1,07), p=0,08;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,00 (95% CI: 0,65; 1,54), p=1,00;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,04 (95% CI: 0,02; 52,65), p=0,98;
- infekcje oportunistyczne, OR=3,12 (95% CI: 0,32; 30,21), p=0,33;
- nowotwór złośliwy, OR=0,68 (95% CI: 0,11; 4,09), p=0,68.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały IS rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu - OR=2,35 (95% CI: 1,05; 5,23), p=0,04, NNTH=28,44 (95% CI: 14,75; 397,49).

Tabela 47. Analiza bezpieczeństwa w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Zdarzenia niepożądane ogółem								
ULTRA 1	112	223	50,2	108	223	48,4	1,07 (0,74; 1,56)	0,705
Suzuki 2014	40	90	44,4	45	96	46,9	0,91 (0,51; 1,62)	0,740
Metaanaliza (fixed model)							1,02 (0,75; 1,40)	0,89
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia								
ULTRA 1	12	223	5,4	12	223	5,4	1,00 (0,44; 2,28)	1,00
Suzuki 2014	6	90	6,7	4	96	4,2	1,64 (0,45; 6,02)	0,454
Metaanaliza (fixed model)							1,16 (0,58; 2,31)	0,68
Zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy								
Suzuki 2014	12	90	13,3	10	96	10,4	1,32 (0,54; 3,23)	0,539
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
ULTRA 1	19	223	8,5	17	223	7,6	1,13 (0,57; 2,23)	0,728
Poważne zdarzenia niepożądane								
ULTRA 1	9	223	4,0	17	223	7,6	0,51 (0,22; 1,17)	0,112
Suzuki 2014	4	90	4,4	7	96	7,3	0,59 (0,17; 2,09)	0,415
Metaanaliza (fixed model)							0,53 (0,27; 1,07)	0,08
Infekcyjne zdarzenia niepożądane								
ULTRA 1	32	223	14,3	35	223	15,7	0,90 (0,54; 1,51)	0,691
Suzuki 2014	17	90	18,9	15	96	15,6	1,26 (0,59; 2,70)	0,556
Metaanaliza (fixed model)							1,00 (0,65; 1,54)	1,00
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane								
ULTRA 1	0	223	0,0	3	223	1,3	0,14 (0,01; 2,74)	0,196
Suzuki 2014	3	90	3,3	0	96	0,0	7,72 (0,39; 151,58)	0,179

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Metaanaliza (random model)							1,04 (0,02; 52,65)	0,98
Infekcje oportunistyczne								
ULTRA 1	1	223	0,4	0	223	0,0	3,01 (0,12; 74,37)	0,500
Suzuki 2014	1	90	1,1	0	96	0,0	3,23 (0,13; 80,43)	0,474
Metaanaliza (fixed model)							3,12 (0,32; 30,21)	0,33
Reakcje w miejscu iniekcji								
ULTRA 1	13	223	5,8	7	223	3,1	1,91 (0,75; 4,88)	0,176
Suzuki 2014	7	90	7,8	2	96	2,1	3,96 (0,80; 19,61)	0,091
Metaanaliza (fixed model)							2,35 (1,05; 5,23) NNTH (95% CI) = 28,44 (14,75; 397,49)	0,04
Nowotwór złośliwy								
ULTRA 1	0	223	0,0	2	223	0,9	0,20 (0,01; 4,15)	0,297
Suzuki 2014	1	90	1,1	0	96	0,0	3,23 (0,13; 80,43)	0,474
Metaanaliza (fixed model)							0,68 (0,11; 4,09)	0,68

Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

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

Adalimumab vs golimumab

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Tabela 48. Analiza bezpieczeństwa w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
Zdarzenia niepożądane ogółem		
1,02 (0,75; 1,40)	0,97 (0,71; 1,33)	1,05 (0,68; 1,64)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		
1,16 (0,58; 2,31)	0,33 (0,03; 3,19)	3,52 (0,31; 40,07)
Poważne zdarzenia niepożądane		
0,53 (0,27; 1,07)	0,43 (0,19; 0,97)	1,23 (0,42; 3,58)
Infekcyjne zdarzenia niepożądane		
1,00 (0,65; 1,54)	0,97 (0,61; 1,55)	1,03 (0,55; 1,95)
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane		
1,04 (0,02; 52,65)	0,16 (0,02; 1,37)	6,50 (0,07; 567,33)

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
Reakcje w miejscu iniekcji		
2,35 (1,05; 5,23)	2,23 (0,77; 6,50)	1,05 (0,28; 4,00)

Adalimumab vs wedolizumab

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Tabela 49. Analiza bezpieczeństwa w trakcie terapii indukcyjnej – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
Zdarzenia niepożądane ogółem		
1,02 (0,75; 1,40)	0,77 (0,51; 1,17)	1,32 (0,79; 2,23)
Poważne zdarzenia niepożądane		
0,53 (0,27; 1,07)	0,32 (0,11; 0,94)	1,66 (0,46; 5,93)
Infekcyjne zdarzenia niepożądane		
1,00 (0,65; 1,54)	0,92 (0,51; 1,66)	1,09 (0,52; 2,26)
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane		
1,04 (0,02; 52,65)	0,22 (0,02; 2,11)	4,73 (0,05; 458,77)

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Adalimumab vs placebo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,36 (95% CI: 0,60; 3,09), p=0,46;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,25 (95% CI: 0,30; 5,18), p=0,76;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,72 (95% CI: 0,90; 3,28), p=0,10;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,14 (95% CI: 0,71; 1,85), p=0,585;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,95 (95% CI: 0,60; 1,50), p=0,82;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,25 (95% CI: 0,88; 1,78), p=0,204;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,81 (95% CI: 0,21; 3,04), p=0,75;
- infekcje oportunistyczne, OR=1,70 (95% CI: 0,40; 7,19), p=0,471;
- nowotwór złośliwy, OR=5,10 (95% CI: 0,24; 106,71), p=0,294.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały IS rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu – OR=3,43 (95% CI: 1,64; 7,15), p=0,001, NNTH=12,17 (95% CI: 7,79; 27,79).

Tabela 50. Analiza bezpieczeństwa w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs placebo

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Zdarzenia niepożądane ogółem								
ULTRA 2	213	257	82,9	218	260	83,8	0,93 (0,59; 1,48)	0,768
Suzuki 2014	75	90	83,3	67	96	69,8	2,16 (1,07; 4,38) NNTH=7,38	0,032

Badanie	Adalimumab			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
							(3,92; 64,26)	
Metaanaliza (random model)							1,36 (0,60; 3,09)	0,46
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia								
ULTRA 2	23	257	8,9	34	260	13,1	0,65 (0,37; 1,14)	0,136
Suzuki 2014	12	90	13,3	5	96	5,2	2,80 (0,94; 8,30)	0,063
Metaanaliza (random model)							1,25 (0,30; 5,18)	0,76
Zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy								
ULTRA 2	101	257	39,3	86	260	33,1	1,31 (0,91; 1,88)	0,141
Suzuki 2014	32	90	35,6	17	96	17,7	2,56 (1,30; 5,06) NNTH=5,60 (3,30; 18,68)	0,007
Metaanaliza (random model)							1,72 (0,90; 3,28)	0,10
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
ULTRA 2	41	257	16,0	37	260	14,2	1,14 (0,71; 1,85)	0,585
Poważne zdarzenia niepożądane								
ULTRA 2	31	257	12,1	32	260	12,3	0,98 (0,58; 1,66)	0,932
Suzuki 2014*	10	90	11,1	12	96	12,5	0,88 (0,36; 2,14)	0,770
Metaanaliza (fixed model)							0,95 (0,60; 1,50)	0,82
Infekcyjne zdarzenia niepożądane								
ULTRA 2	116	257	45,1	103	260	39,6	1,25 (0,88; 1,78)	0,204
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane								
ULTRA 2	4	257	1,6	5	260	1,9	0,81 (0,21; 3,04)	0,75
Infekcje oportunistyczne								
ULTRA 2	5	257	1,9	3	260	1,2	1,70 (0,40; 7,19)	0,471
Reakcje w miejscu iniekcji								
ULTRA 2	31	257	12,1	10	260	3,8	3,43 (1,64; 7,15) NNTH=12,17 (7,79; 27,79)	0,001
Nowotwór złośliwy								
ULTRA 2	2	257	0,8	0	260	0,0	5,10 (0,24; 106,71)	0,294

Adalimumab vs infliksymab

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i infliksymabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Tabela 51. Analiza bezpieczeństwa w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Adalimumab vs infliksymab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Infl ksymbab vs placebo	Adalimumab vs infl ksymbab
Zdarzenia niepożądane ogółem		
1,36 (0,60; 3,09)	1,23 (0,59; 2,58)	1,11 (0,37; 3,33)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		
1,25 (0,30; 5,18)	0,90 (0,37; 2,21)	1,39 (0,26; 7,46)
Poważne zdarzenia niepożądane		
0,95 (0,60; 1,50)	0,79 (0,44; 1,44)	1,20 (0,57; 2,54)
Infekcyjne zdarzenia niepożądane		
1,25 (0,88; 1,78)	1,23 (0,74; 2,05)	1,02 (0,55; 1,89)
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane		
0,81 (0,21; 3,04)	0,59 (0,14; 2,52)	1,37 (0,19; 9,83)

Adalimumab vs golimumab

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Tabela 52. Analiza bezpieczeństwa w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs golimumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs golimumab
Zdarzenia niepożądane ogółem		
1,36 (0,60; 3,09)	1,39 (0,92; 2,11)	0,98 (0,39; 2,45)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		
1,25 (0,30; 5,18)	1,12 (0,52; 2,43)	1,12 (0,22; 5,64)
Poważne zdarzenia niepożądane		
0,95 (0,60; 1,50)	1,54 (0,77; 3,06)	0,62 (0,27; 1,41)
Infekcyjne zdarzenia niepożądane		
1,25 (0,88; 1,78)	1,62 (1,07; 2,47)	0,77 (0,45; 1,33)
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane		
0,81 (0,21; 3,04)	1,71 (0,46; 6,31)	0,47 (0,07; 3,08)

Adalimumab vs wedolizumab

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Tabela 53. Analiza bezpieczeństwa w trakcie 52 tygodniowej terapii – adalimumab vs wedolizumab

Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
Adalimumab vs placebo	Wedolizumab vs placebo	Adalimumab vs wedolizumab
Zdarzenia niepożądane ogółem		
1,36 (0,60; 3,09)	1,01 (0,71; 1,44)	1,35 (0,55; 3,29)
Poważne zdarzenia niepożądane		
0,95 (0,60; 1,50)	0,91 (0,60; 1,39)	1,04 (0,56; 1,94)
Infekcyjne zdarzenia niepożądane		
1,25 (0,88; 1,78)	1,15 (0,87; 1,54)	1,09 (0,69; 1,71)
Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane		
0,81 (0,21; 3,04)	0,66 (0,27; 1,63)	1,23 (0,25; 6,14)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dwa badania:

- Galván-Banqueri 2015 – przegląd systematyczny badań pierwotnych porównujących infliksymab, adalimumab i golimumab versus placebo u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenie jelita grubego.
- Thorlund 2015 – metaanaliza sieciowa, której celem było porównanie infliksymabu, adalimumabu i golimumabu u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (brak dostępu do pełnotekstowej publikacji).

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa z badań odnalezionych przez analityków Agencji.

Galván-Banqueri 2015

Cel: pośrednie porównanie infliksymabu, adalimumabu i golimumabu poprzez wspólny komparator placebo u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenie jelita grubego.

Metodologia: przegląd systematyczny baz: MEDLINE (przez OVID), EMBASE, Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination (CRD) i Web of Science (WOS). Data wyszukiwania: badań z lat od 2005 do październik 2013.

Kryteria włączenia badań do przeglądu:

- Populacja: dorośli pacjenci dotychczas nieleczeni lekami biologicznymi z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
- Interwencja: infliksymab, adalimumab, golimumab.
- Komparator: inne przeciwciała anty-TNF (bezpośrednie porównanie pomiędzy wyżej wymienionymi interwencjami) lub placebo.
- Punkty końcowe: remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, gojenie śluzówki.
- Rodzaj badań: randomizowane z grupą kontrolną (RCT).

Wyniki:

Do przeglądu włączono 6 RCT, w tym: 2 RCT dla infliksymabu (ACT 1, ACT 2), 2 RCT dla adalimumabu (ULTRA 1, ULTRA 2) i 2 RCT dla golimumabu (PURSUIT-SC, PURSUIT-M). Wszystkie badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskały 6 pkt. na 6 możliwych do uzyskania w skali Critical Appraisal Skills Programme (CASP).

W celu dokonania oceny względnej skuteczności leków biologicznych w okresach indukcji i podtrzymania, wybrano wspólny punkt końcowy dla trzech analizowanych leków, w tym: remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna i gojenie śluzówki, mierzone w 6-8 (indukcja) i 52-54 (konserwacji) tygodniu.

W okresie indukcji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między 3 lekami pod względem w odniesieniu do remisji klinicznej. W odniesieniu do odpowiedzi klinicznej i gojenia śluzówki, odnotowano istotne statystycznie różnice między Infliksymabem a adalimumabem.

W okresie podtrzymania, nie było istotnych statystycznie różnic między 3 lekami w odniesieniu do remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej i wyleczenie błony śluzowej.

Tabela 54. Wyniki skuteczności klinicznej w okresie indukcji (8 tyd. dla infliksymabu i adalimumabu; 6 tyd. dla golimumabu)

	Remisja kliniczna			Odpowiedź kliniczna			Gojenie śluzówki		
	Interwencja	PLC	RR (95%CI)	Interwencja	PLC	RR (95%CI)	Interwencja	PLC	RR (95%CI)
Infliksymab (5 mg/kg tydz. 0, 2, 6)									
Rutgeerts 2005 (ACT 1)	47/121	18/121	2.61 (1.61-4.23)	84/121	45/121	1.87 (1.44-2.42)	75/121	41/121	1.83 (1.38-2.43)
Rutgeerts 2005 (ACT 2)	41/121	7/123	5.95 (2.78-12.75)	78/121	36/123	2.2 (1.62-2.99)	73/121	38/123	1.95 (1.44-2.64)
Metaanaliza	---	---	3.3 (2.19-4.96)	---	---	2 (1.64-2.44)	---	---	1.88 (1.53-2.32)
Adalimumab (160 mg w 1 tyg., 80 mg w 2 tyg., 40 mg w 4 i 6 tyg.)									
Reinisch 2011 (ULTRA 1)	24/130	12/130	2 (1.05-3.83)	71/130	58/130	1.22 (0.96-1.57)	61/130	54/130	1.13 (0.86-1.49)
Sandborn 2012 (ULTRA 2)	32/150	16/145	1.93 (1,11-3,37)	89/150	56/145	1.54 (1.20-1.96)	74/150	51/145	1.4 (1.07-1.84)
Metaanaliza	---	---	1.96 (1.29-2.99)	---	---	1.37 (1.15-1,63)	---	---	1.26 (1.04-1,53)
Golimumab (200 mg w 0 tyg., 100 mg w 2 tyg.)									
Sandborn 2013 (PURSUIT-SC)	48/257	16/256	2.99 (1.74-5.12)	133/257	76/256	1.74 (1.40-2.18)	111/257	73/256	1.51 (1.19-1.92)

Tabela 55. Wyniki skuteczności klinicznej w okresie podtrzymania (54 tyg. dla infliksymabu i golimumabu; 52 tyg. dla adalimumabu)

	Remisja kliniczna			Odpowiedź kliniczna			Gojenie śluzówki		
	Interwencja	PLC	RR (95%CI)	Interwencja	PLC	RR (95%CI)	Interwencja	PLC	RR (95%CI)
Infliksymab (5 mg/kg co 8 tygodni)									
Rutgeerts 2005 (ACT 1)	42/121	20/121	2.1 (1.31-3.36)	55/121	24/121	2.29 (1.52-3.45)	55/121	22/121	2.5 (1.63-3.83)
Adalimumab (40 mg co 2 tyg.)									
Sandborn 2012 (ULTRA 2)	33/150	18/145	1.77 (1.05-3)	55/150	35/145	1.52 (1.06-2.17)	47/150	28/145	1.62 (1.08-2.44)
Golimumab (50 mg co 4 tyg.)									
Sandborn 2013 (PURSUIT-M)	50/151	34/154	1,50 (1.03-2.18)	---	---	---	---	---	---
Golimumab (100 mg co 4 tyg.)									
Sandborn 2013 (PURSUIT-M)	50/151	34/154	1,53 (1.06-2.22)	---	---	---	---	---	---

Thorlund 2015 (abstrakt)

Cel: porównanie skuteczności klinicznej infliksymabu, adalimumabu i golimumabu w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Metodyka: dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej w celu przeprowadzenia metaanalizy sieciowej. Wśród ocenianych punktów końcowych były: odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, gojenie śluzówki, trwała odpowiedź kliniczna i trwała remisja kliniczna.

Wyniki: zidentyfikowano 5 RCT: w tym 1 RCT dla golimumabu, 2 RCT dla infliksymabu i 2 RCT dla adalimumabu.

W przypadku indukcji nie odnotowano istotnych statystycznie (IS) różnic między golimumabem i adalimumabem oraz golimumabem i infliksymabem. Natomiast infliksymab był IS lepszy od adalimumabu po indukcji we wszystkich analizowanych punktach końcowych.

Golimumab i infliksymab charakteryzowały się podobną skutecznością w przypadku osiągnięcia i utrzymywania remisji klinicznej, natomiast adalimumab nie był IS lepszy od placebo w przypadku uzyskania trwałej remisji klinicznej.

Golimumab i infliksymab charakteryzowały się również podobną skutecznością w przypadku osiągnięcia i utrzymywania odpowiedzi klinicznej, trwałej odpowiedzi klinicznej i gojenia śluzówki.

Golimumab 50 i 100 mg był IS lepszy od adalimumabu w przypadku odpowiedzi klinicznej i trwałej odpowiedzi klinicznej. Ponadto golimumab 100 mg był IS lepszy od adalimumabu w przypadku gojenia śluzówki.

Wnioski: Wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, że infliksymab jest IS lepszy od adalimumabu po indukcji oraz, że golimumab jest IS lepszy od adalimumabu w stosunku do obserwowanych długotrwałych efektów.

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocnicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie

Zgłaszane działania niepożądane wymienione są według częstości ich występowania, jak następuje: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 56. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem Humira

UKład/narząd	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), • zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), • zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), • zakażenia ucha, • zakażenia w obręb jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), • zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), • zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), • zakażenia grzybicze, • zakażenia stawów

Układ/narząd	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), • zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), • zakażenia bakteryjne, • zakażenia oka, • zapalenie uchyłków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	Często	<ul style="list-style-type: none"> • rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), • nowotwór łagodny
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniak, • nowotwór narządów twardych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), • czerniak
	Rzadko	białaczka
	Częstość nieznaną	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy, • rak z komórek Merkla (neuroendokrynny nowotwór złośliwy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), • niedokrwistość
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • leukocytoza, • zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość, • alergię (w tym alergię sezonową)
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • sarkoidoza, • zapalenie naczyń
	Rzadko	anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • hipokaliemia, • zwiększenie stężenia kwasu moczowego, • nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, • hipokalcemia, • hiperglikemia, • hipofosfatemia, • odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany nastroju (w tym depresja), • niepokój, • bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	bóle głowy
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • parestezje (w tym niedoczulica), • migrena, • ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • udar mózgu, • drżenia mięśniowe, • neuropatia
	Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> • stwardnienie rozsiane, • zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)
Zaburzenia oka	Często	<ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie widzenia, • zapalenie spojówek, • zapalenie powiek, • obrzęk oka
	Niezbyt często	podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • głuchota, • szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	tachykardia
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • zawał mięśnia sercowego, • zaburzenia rytmu serca,

Układ/narząd	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
		<ul style="list-style-type: none"> • zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> • zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze, • zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, • krwiak
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • tętniak aorty, • zwężenie naczyń tętniczych, • zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	<ul style="list-style-type: none"> • astma, • duszność, • kaszel
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • zator tętnicy płucnej, • śródmiąższowa choroba płuc, • przewlekła obturacyjna choroba płuc, • zapalenie płuc, • wysięk opłucnowy
	Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> • zwłóknienie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • bóle brzucha, • nudności i wymioty
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • krwotok z przewodu pokarmowego, • dyspepsja, • choroba refluksowa przełyku, • zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie trzustki, • utrudnienie połykania, • obrzęk twarzy
	Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> • perforacja jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, • stłuszczenie wątroby, • zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu, • autoimmunologiczne zapalenie wątroby
	Częstość nieznana	<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp), • pokrzywka, • siniaczenie (w tym plamica), • zapalenie skóry (w tym wyprysk), • łamliwość paznokci, • nadmierne pocenie się, • łysienie, • świąd
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • poty nocne, • blizna
	Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> • rumień wielopostaciowy, • zespół Stevensa-Johnsona, • obrzęk naczynioruchowy, • zapalenie naczyń skóry
	Częstość nieznana	<ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • rabdomioliza, • toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> • zespół toczniopodobny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia czynności nerek, • krwimocz
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • oddawanie moczu w nocy

Układ/narząd	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> • odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	<ul style="list-style-type: none"> • bóle w klatce piersiowej, • obrzęki, • gorączka
	Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie
Badania diagnostyczne	Często	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), • dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), • zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia gojenia

Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

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

European Medicines Agency (EMA)

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

Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska agencja Food and Drug Administration w listopadzie 2009 roku donosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Humira, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i nieziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.

W maju 2012 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira niewydolność wątroby, sarkoidozę, choroby demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), udar mózgu, zatorowość płucną, łysienie oraz zakrzepicę żył głębokich.

W maju 2013 amerykańska agencja donosiła o odnotowaniu przypadków reaktywacji gruźlicy i wykrycia początków zakażeń gruźlicą u pacjentów stosujących lek Humira, w tym pacjentów którzy wcześniej zostali poddani leczeniu utajonej lub czynnej gruźlicy. Raport uwzględniał przypadki płucnej i pozapłucnej gruźlicy. W przypadku nadwrażliwości po podaniu leku Humira odnotowano reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy. Do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira dodano jako zaburzenie ogólne gorączkę, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merkela (rak neuroendokryny skóry). Produkt Humira nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi

lekami biologicznymi (np. anakinra, abatacept), czy też innymi blokerami TNF- α . Należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu Humira kobietom karmiącym piersią oraz dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym.

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

4.3. Komentarz Agencji

1. Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych odnalazł 7 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, w tym: Danese 2014, Sidham 2014, Thorlund 2014, Song 2015, Yang 2015, Huang 2011, Fiorino 2011. Dwa zidentyfikowane przeglądy systematyczne (Yang 2015, Fiorino 2011) dotyczyły wyłącznie adalimumabu i koncentrowały się na ocenie jego skuteczności i bezpieczeństwa w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych leków biologicznych – obejmującą takie substancje, jak infliksymab, golimumab i wedolizumab.

W większości analizowanych punktów końcowych, wyniki / wnioski z odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych przeglądów systematycznych były zbieżne z wynikami / wnioskami z badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę w analizie klinicznej:

- adalimumab, golimumab, infliksymab i wedolizumab wykazały podobną przewagę nad placebo zarówno w przypadku indukcji jak i podtrzymaniu remisji u pacjentów z WZJG o średniej i dużej aktywności.
- w ramach metaanalizy sieciowej *Danese 2014* wykazano, że infliksymab jest bardziej skuteczny przy indukowaniu odpowiedzi klinicznej i wygojeniu śluzówki niż adalimumab.

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adalimumabem przedstawiono poniżej.

Tabela 57. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej Humiry.

Badanie	Przeszukane bazy	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie oraz metodyka	Wnioski																														
Danese 2014	Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Przeszukano również bazy danych ClinicalTrials.gov, oraz strony internetowe Europejskiej Agencji Leków i Żywności ds. Leków (w USA).	Ocena skuteczności oraz szkodliwości leków biologicznych (adalimumab, infliksymab, golimumab, wedolizumab), stosowanych u dorosłych pacjentów w terapii WZJG o średniej i dużej aktywności.	Badacze zidentyfikowali 6 publikacji, w których przedstawione były wyniki 7 badań (ULTRA 1 i ULTRA 2 (adalimumab), ACT 1 i ACT 2 (infliksymab), PURSUIT-SC i PURSUIT-M (golimumab), GEMINI 1 (wedolizumab)). W wyniku przeszukania baz danych ClinicalTrials.gov badacze zidentyfikowali dodatkowo badanie NCT00853099 (badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu, przeprowadzone wśród japońskich pacjentów).	<p>Wyniki</p> <p>Wszystkie leki biologiczne (adalimumab, golimumab, infliksymab i wedolizumab) w wyniku przeprowadzonej metaanalizy, wykazały przewagę nad placebo zarówno w indukcji odpowiedzi klinicznej, remisji oraz wygojeniu śluzówki (wyjątek stanowił adalimumab, w przypadku gdy ocenianym punktem końcowym była remisja kliniczna). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Porównanie skuteczności leków biologicznych z placebo (terapia indukcyjna)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Lek biologiczny vs grupa kontrolna</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Odpowiedź kliniczna</td> <td>ADA (160/80/40 mg SC)</td> <td>1,76 (1,19; 2,56)</td> </tr> <tr> <td>GLM (200/100 mg SC)</td> <td>2,11 (1,18; 3,28)</td> </tr> <tr> <td>IFX (5 mg/kg IV)</td> <td>4,13 (2,39; 7,16)</td> </tr> <tr> <td>VDZ (300 mg IV)</td> <td>3,23 (1,42; 7,42)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Remisja kliniczna</td> <td>ADA (160/80/40 mg SC)</td> <td>1,91 (0,98; 3,72)</td> </tr> <tr> <td>GLM (200/100 mg SC)</td> <td>2,90 (1,19; 6,54)</td> </tr> <tr> <td>IFX (5 mg/kg IV)</td> <td>5,33 (2,28; 13,63)</td> </tr> <tr> <td>VDZ (300 mg IV)</td> <td>4,51 (1,13; 20,76)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Wygojenie śluzówki</td> <td>ADA (160/80/40 mg SC)</td> <td>1,64 (1,18; 2,31)</td> </tr> <tr> <td>GLM (200/100 mg SC)</td> <td>1,84 (1,18; 2,81)</td> </tr> <tr> <td>IFX (5 mg/kg IV)</td> <td>3,31 (2,07; 5,32)</td> </tr> <tr> <td>VDZ (300 mg IV)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Lek biologiczny vs grupa kontrolna	OR (95% CI)	Odpowiedź kliniczna	ADA (160/80/40 mg SC)	1,76 (1,19; 2,56)	GLM (200/100 mg SC)	2,11 (1,18; 3,28)	IFX (5 mg/kg IV)	4,13 (2,39; 7,16)	VDZ (300 mg IV)	3,23 (1,42; 7,42)	Remisja kliniczna	ADA (160/80/40 mg SC)	1,91 (0,98; 3,72)	GLM (200/100 mg SC)	2,90 (1,19; 6,54)	IFX (5 mg/kg IV)	5,33 (2,28; 13,63)	VDZ (300 mg IV)	4,51 (1,13; 20,76)	Wygojenie śluzówki	ADA (160/80/40 mg SC)	1,64 (1,18; 2,31)	GLM (200/100 mg SC)	1,84 (1,18; 2,81)	IFX (5 mg/kg IV)	3,31 (2,07; 5,32)	VDZ (300 mg IV)	-
			Punkt końcowy	Lek biologiczny vs grupa kontrolna	OR (95% CI)																													
			Odpowiedź kliniczna	ADA (160/80/40 mg SC)	1,76 (1,19; 2,56)																													
				GLM (200/100 mg SC)	2,11 (1,18; 3,28)																													
IFX (5 mg/kg IV)	4,13 (2,39; 7,16)																																	
VDZ (300 mg IV)	3,23 (1,42; 7,42)																																	
Remisja kliniczna	ADA (160/80/40 mg SC)	1,91 (0,98; 3,72)																																
	GLM (200/100 mg SC)	2,90 (1,19; 6,54)																																
	IFX (5 mg/kg IV)	5,33 (2,28; 13,63)																																
	VDZ (300 mg IV)	4,51 (1,13; 20,76)																																
Wygojenie śluzówki	ADA (160/80/40 mg SC)	1,64 (1,18; 2,31)																																
	GLM (200/100 mg SC)	1,84 (1,18; 2,81)																																
	IFX (5 mg/kg IV)	3,31 (2,07; 5,32)																																
	VDZ (300 mg IV)	-																																

Badanie	Przeszukane bazy	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie oraz metodyka	Wnioski																								
				<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że infliksymab jest bardziej skuteczny przy indukowaniu odpowiedzi klinicznej (OR = 2,36 (95% CI (1,22; 4,63)) i wygojeniu śluzówki (OR = 2,02 (95% CI (1,13; 3,59)) niż adalimumab.</p> <p>Występowanie zdarzeń niepożądanych nie różniło się pomiędzy inhibitorami TNF-α a placebo.</p> <p>Wnioski</p> <p>Według autorów przeglądu leki biologiczne dają skuteczne efekty w leczeniu WZJG, jednak w celu ustalenia najlepszych opcji terapeutycznych, pożądane są badania bezpośrednio porównujące inhibitory TNF-α.</p>																								
Stidham 2014	Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase.	Porównanie skuteczności inhibitorów TNF-α (adalimumab, infliksymab, golimumab) stosowanych w terapii WZJG.	Do analizy włączono 7 badań (ULTRA 1 i ULTRA 2 (adalimumab), ACT 1 i ACT 2 (infliksymab), PURSUIT-SC i PURSUIT-M (golimumab)) obejmujących 1823 uczestników – terapia indukcyjna oraz 1070 uczestników – terapia podtrzymująca. Wszystkie włączone badania stanowiły porównanie różnych inhibitorów TNF-α z placebo.	<p>Wyniki</p> <p>Tradycyjna metaanaliza wykazała, że inhibitory TNF-α w porównaniu z placebo, skutkują wyższym prawdopodobieństwem indukcji remisji i odpowiedzi (RR = 2,45 (95% CI (1,72; 3,47)) i RR = 1,65 (95% CI (1,37; 1,99)) odpowiednio) jak również podtrzymaniem remisji i odpowiedzi (RR = 2,00 (95% CI (1,52; 2,62)) i RR = 1,76 (95% CI (1,46; 2,14)) odpowiednio).</p> <p>Wykonane metaanalizy sieciowe zarówno w przypadku terapii indukcyjnej jak i w przypadku leczenia podtrzymującego nie wykazały istotnych statystycznie różnic przy porównaniu poszczególnych leków biologicznych.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Porównywana para</th> <th>Terapia indukcyjna RR (95% CI)</th> <th>Leczenie podtrzymujące RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Remisja</td> <td>IFX vs. ADA</td> <td>2,08 (0,32;12,03)</td> <td>1,18 (0,19;8,02)</td> </tr> <tr> <td>IFX vs. GLM</td> <td>1,18 (0,13; 10,63)</td> <td>1,22 (0,18;8,43)</td> </tr> <tr> <td>ADA vs GLM</td> <td>1,75(0,17;16,86)</td> <td>1,04 (0,16;6,96)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Odpowiedź</td> <td>IFX vs. ADA</td> <td>2,15 (0,73;5,80)</td> <td>1,70 (0,17;16,59)</td> </tr> <tr> <td>IFX vs. GLM</td> <td>1,48 (0,38;4,69)</td> <td>1,47 (0,15;14,43)</td> </tr> <tr> <td>ADA vs. GLM</td> <td>1,46 (0,42;5,38)</td> <td>1,14 (0,11;10,92)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski</p> <p>Leki biologiczne (infliksymab, adalimumab i golimumab) w porównaniu z placebo są skuteczne zarówno w przypadku indukcji jak i podtrzymaniu remisji u pacjentów ze zdiagnozowanym WZJG. Uzyskane wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że żaden pojedynczy lek nie jest klinicznie lepszy od pozostałych, dlatego też przy wyborze konkretnych inhibitorów TNF-α należy brać pod uwagę inne czynniki (koszt, bezpieczeństwo, preferencje pacjentów).</p>	Punkt końcowy	Porównywana para	Terapia indukcyjna RR (95% CI)	Leczenie podtrzymujące RR (95% CI)	Remisja	IFX vs. ADA	2,08 (0,32;12,03)	1,18 (0,19;8,02)	IFX vs. GLM	1,18 (0,13; 10,63)	1,22 (0,18;8,43)	ADA vs GLM	1,75(0,17;16,86)	1,04 (0,16;6,96)	Odpowiedź	IFX vs. ADA	2,15 (0,73;5,80)	1,70 (0,17;16,59)	IFX vs. GLM	1,48 (0,38;4,69)	1,47 (0,15;14,43)	ADA vs. GLM	1,46 (0,42;5,38)	1,14 (0,11;10,92)
Punkt końcowy	Porównywana para	Terapia indukcyjna RR (95% CI)	Leczenie podtrzymujące RR (95% CI)																									
Remisja	IFX vs. ADA	2,08 (0,32;12,03)	1,18 (0,19;8,02)																									
	IFX vs. GLM	1,18 (0,13; 10,63)	1,22 (0,18;8,43)																									
	ADA vs GLM	1,75(0,17;16,86)	1,04 (0,16;6,96)																									
Odpowiedź	IFX vs. ADA	2,15 (0,73;5,80)	1,70 (0,17;16,59)																									
	IFX vs. GLM	1,48 (0,38;4,69)	1,47 (0,15;14,43)																									
	ADA vs. GLM	1,46 (0,42;5,38)	1,14 (0,11;10,92)																									
Thorlund 2014	Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Embase, Centralny Rejestr Badań Kontrolowanych Biblioteki Cochrane.	Porównanie skuteczności adalimumabu i infliksymabu w terapii WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Badacze zidentyfikowali 5 publikacji, w których przedstawiono wyniki 4 badań (dwa badania oceniające adalimumab (ULTRA 1, ULTRA 2,) i dwa badania oceniające infliksymab (ACT 1, ACT 2)).	<p>Wyniki</p> <p>Wyniki uzyskane z przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że infliksymab jak i adalimumab są skuteczniejsze niż placebo, zarówno w terapii indukcyjnej, jak i leczeniu podtrzymującym (wyjątek stanowił adalimumab w przypadku wygojenia śluzówki po 8 tygodniach, adalimumab w przypadku przedłużonej remisji i infliksymab w przypadku kolektomii po 52 tygodniach).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt Końcowy</th> <th>ADA OR (95% CI)</th> <th>IFX OR (95% CI)</th> <th>ADA vs IFX OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Wyniki po 8 tygodniach</td> </tr> <tr> <td>Remisja kliniczna</td> <td>2,22 (1,23;3,98)</td> <td>5,26 (2,94;9,99)</td> <td>0,42 (0,17;0,97)</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź kliniczna</td> <td>1,87 (1,18;2,97)</td> <td>4,15 (2,53;6,82)</td> <td>0,45 (0,23;0,89)</td> </tr> <tr> <td>Wygojenie śluzówki</td> <td>1,51 (0,96;2,39)</td> <td>3,26 (2,21;0,84)</td> <td>0,46 (0,25;0,86)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt Końcowy	ADA OR (95% CI)	IFX OR (95% CI)	ADA vs IFX OR (95% CI)	Wyniki po 8 tygodniach				Remisja kliniczna	2,22 (1,23;3,98)	5,26 (2,94;9,99)	0,42 (0,17;0,97)	Odpowiedź kliniczna	1,87 (1,18;2,97)	4,15 (2,53;6,82)	0,45 (0,23;0,89)	Wygojenie śluzówki	1,51 (0,96;2,39)	3,26 (2,21;0,84)	0,46 (0,25;0,86)				
Punkt Końcowy	ADA OR (95% CI)	IFX OR (95% CI)	ADA vs IFX OR (95% CI)																									
Wyniki po 8 tygodniach																												
Remisja kliniczna	2,22 (1,23;3,98)	5,26 (2,94;9,99)	0,42 (0,17;0,97)																									
Odpowiedź kliniczna	1,87 (1,18;2,97)	4,15 (2,53;6,82)	0,45 (0,23;0,89)																									
Wygojenie śluzówki	1,51 (0,96;2,39)	3,26 (2,21;0,84)	0,46 (0,25;0,86)																									

Badanie	Przeszukane bazy	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie oraz metodyka	Wnioski																																
				<table border="1"> <tr> <td>Odpowiedź IBDQ*</td> <td>1,98 (1,24;3,18)</td> <td>2,36 (1,72;3,25)</td> <td>0,84 (0,48;1,50)</td> </tr> <tr> <td>Kolektomia</td> <td>-</td> <td>4,86 (1,37;17,2)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Wyniki po 52 tygodniach</td> </tr> <tr> <td>Remisja kliniczna</td> <td>1,99 (1,08; 3,89)</td> <td>2,73 (1,50; 5,14)</td> <td>0,72 (0,31;1,76)</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź kliniczna</td> <td>1,81 (1,09; 3,05)</td> <td>3,39 (1,94; 6,06)</td> <td>0,54 (0,25;1,13)</td> </tr> <tr> <td>Wygojenie śluzówki</td> <td>1,91 (1,12;3,31)</td> <td>3,77 (2,12;6,89)</td> <td>0,50 (0,23;1,11)</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź IBDQ*</td> <td>1,73 (1,02;2,92)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Kolektomia</td> <td>-</td> <td>1,32 (0,78;2,25)</td> <td>-</td> </tr> </table> <p>W przypadku zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniki uzyskane dla adalimumabu i infliksymabu były podobne do wyników uzyskanych dla grupy kontrolnej.</p>	Odpowiedź IBDQ*	1,98 (1,24;3,18)	2,36 (1,72;3,25)	0,84 (0,48;1,50)	Kolektomia	-	4,86 (1,37;17,2)	-	Wyniki po 52 tygodniach				Remisja kliniczna	1,99 (1,08; 3,89)	2,73 (1,50; 5,14)	0,72 (0,31;1,76)	Odpowiedź kliniczna	1,81 (1,09; 3,05)	3,39 (1,94; 6,06)	0,54 (0,25;1,13)	Wygojenie śluzówki	1,91 (1,12;3,31)	3,77 (2,12;6,89)	0,50 (0,23;1,11)	Odpowiedź IBDQ*	1,73 (1,02;2,92)	-	-	Kolektomia	-	1,32 (0,78;2,25)	-
Odpowiedź IBDQ*	1,98 (1,24;3,18)	2,36 (1,72;3,25)	0,84 (0,48;1,50)																																	
Kolektomia	-	4,86 (1,37;17,2)	-																																	
Wyniki po 52 tygodniach																																				
Remisja kliniczna	1,99 (1,08; 3,89)	2,73 (1,50; 5,14)	0,72 (0,31;1,76)																																	
Odpowiedź kliniczna	1,81 (1,09; 3,05)	3,39 (1,94; 6,06)	0,54 (0,25;1,13)																																	
Wygojenie śluzówki	1,91 (1,12;3,31)	3,77 (2,12;6,89)	0,50 (0,23;1,11)																																	
Odpowiedź IBDQ*	1,73 (1,02;2,92)	-	-																																	
Kolektomia	-	1,32 (0,78;2,25)	-																																	
Song 2015	Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Web of Science, Embase i Cochrane Badania Kliniczne.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksymab, golimumab) stosowanych w terapii WZJG.	Badacze zidentyfikowali 9 badań (4 badania: porównanie infliksymabu z placebo, 2 badania: porównanie infliksymabu z kortykosteroidami, 2 badania: porównanie adalimumabu z placebo, 1 badanie: porównanie golimumabu z placebo).	<p>Wyniki</p> <p>Odpowiedź krótkoterminowa, krótkoterminowa remisja, długoterminowa remisja i wygojenie błon śluzowych miały lepszy wynik w grupie z inhibitorami TNF-α niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że infliksymab (OR = 3,87 (95% CI 2,80; 5,34)), adalimumab (OR = 1,63 (95% CI 1,27; 2,09)) i golimumab (OR = 2,71 (95% CI 1,97; 3,73)) są skuteczniejsze w przypadku osiągnięcia krótkoterminowej odpowiedzi niż placebo. W przypadku wygojenia śluzówki, adalimumab (OR = 1,23 (95% CI 0,96; 1,59)) nie osiągnął lepszych wyników niż grupa kontrolna.</p> <p>W przypadku krótkoterminowej remisji oraz długoterminowej remisji (OR = 2,49 (95% CI, 1,60; 3,89), OR = 2,71 (95% CI, 1,97; 3,73), odpowiednio) uzyskane wyniki analizy potwierdziły, że inhibitorzy TNF-α są skuteczniejsze niż grupa kontrolna.</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że inhibitory TNF-α przyczyniają się do zmniejszenia wskaźnika kolektomii oraz liczby reakcji niepożądanych ($p < 0,05$) (OR = 0,32 (95% CI, 0,18; 0,58), OR = 0,69 (95% CI 0,53; 0,88), odpowiednio).</p> <p>Wnioski</p> <p>Inhibitory TNF-α dają lepsze wyniki niż grupa kontrolna w przypadku krótkoterminowej odpowiedzi/remisji klinicznej, długoterminowej remisji, gojenia śluzówki oraz zmniejszają wskaźnik kolektomii i liczbę reakcji niepożądanych.</p>																																
Yang 2015	Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Embase, Centralny Rejestr Badań Kontrolowanych Biblioteki Cochrane, Ovid, Biosis, artykuły z konferencji.	Ocena skuteczności i działań niepożądanych adalimumabu w porównaniu z placebo. Podstawowym ocenianym punktem była indukcja remisji WZJG.	Badacze zidentyfikowali 2 randomizowane, kontrolowane badania, obejmujące 754 uczestników, z których 378 otrzymało adalimumab, a 376 otrzymało placebo.	<p>Wyniki</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że adalimumab jest skuteczniejszy w indukcji remisji niż placebo. W przypadku remisji klinicznej łączne ryzyko względne wyniosło RR = 1,85 (95% CI 1,26; 2,72)), w przypadku odpowiedzi klinicznej RR = 1,40 (95% CI 1,19; 1,65), w przypadku wygojenia śluzówki RR = 1,23 (95% CI 1,03 – 1,47)), natomiast w przypadku działań niepożądanych RR = 1,00 (95% CI 0,93; 1,09)).</p> <p>Wnioski</p> <p>W porównaniu z placebo, podanie adalimumabu może zwiększyć odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną, odpowiedź kliniczną i wygojenie śluzówki w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>																																
Huang 2011	Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Cochrane Library, PubMed, OVID Evidence	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksymab) stosowanych w terapii WZJG.	Do przeglądu włączono 9 badań klinicznych, które objęły populację 1226 pacjentów, z których 806 otrzymało inhibitorzy TNF- α .	<p>Wyniki</p> <p>Z analizy wynika, że terapia anti-TNF charakteryzuje się lepszym działaniem we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu niż grupa kontrolna. Inhibitory TNF-α (adalimumab i infliksymab) mają istotny wpływ na indukcję odpowiedzi krótkoterminowej, pozwalają na utrzymanie odpowiedzi długoterminowej. Ponadto, zmniejszają odsetek kolektomii i poważnych zdarzeń niepożądanych. Metaanaliza wykazała, że inhibitory TNF-α porównywalnie do kontroli wpływają na ogólną liczbę</p>																																

Badanie	Przeszukane bazy	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie oraz metodyka	Wnioski																		
	Based Medicine Database, EMBASE, pełnotekstowa baza czasopism chińskich, VIP, baza Wanfang.		a 420 kontrolę, którą były leki lub placebo. W ośmiu badaniach pacjenci przyjmowali infliksymab, jedno badanie dotyczyło adalimumabu. W 7 badaniach kontrolą było placebo, w pozostałych dwóch prednizolon lub metylprednizolon.	<p>zdarzeń niepożądanych, a także na wygojenie śluzówki i jakość życia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>OR (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Odpowiedź krótkoterminowa</td> <td>2,36 (1,34; 4,15)</td> </tr> <tr> <td>Remisja krótkoterminowa</td> <td>2,42 (1,22, 4,81)</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź długoterminowa</td> <td>3,22 (2,28; 4,55)</td> </tr> <tr> <td>Remisja długoterminowa</td> <td>2,82 (1,91, 4,16)</td> </tr> <tr> <td>Odsetek kolektomii</td> <td>0,31 (0,20; 0,48)</td> </tr> <tr> <td>Wygojenie śluzówki</td> <td>1,59 (0,91; 2,78)</td> </tr> <tr> <td>Zdarzenia niepożądane</td> <td>1,07 (0,55, 2,09)</td> </tr> <tr> <td>Poważne zdarzenia niepożądane</td> <td>0,65 (0,48; 0,89)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	OR (95 % CI)	Odpowiedź krótkoterminowa	2,36 (1,34; 4,15)	Remisja krótkoterminowa	2,42 (1,22, 4,81)	Odpowiedź długoterminowa	3,22 (2,28; 4,55)	Remisja długoterminowa	2,82 (1,91, 4,16)	Odsetek kolektomii	0,31 (0,20; 0,48)	Wygojenie śluzówki	1,59 (0,91; 2,78)	Zdarzenia niepożądane	1,07 (0,55, 2,09)	Poważne zdarzenia niepożądane	0,65 (0,48; 0,89)
Punkt końcowy	OR (95 % CI)																					
Odpowiedź krótkoterminowa	2,36 (1,34; 4,15)																					
Remisja krótkoterminowa	2,42 (1,22, 4,81)																					
Odpowiedź długoterminowa	3,22 (2,28; 4,55)																					
Remisja długoterminowa	2,82 (1,91, 4,16)																					
Odsetek kolektomii	0,31 (0,20; 0,48)																					
Wygojenie śluzówki	1,59 (0,91; 2,78)																					
Zdarzenia niepożądane	1,07 (0,55, 2,09)																					
Poważne zdarzenia niepożądane	0,65 (0,48; 0,89)																					
Fiorino 2011	Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane i Ovid. Do przeglądu włączono również abstrakty z następujących konferencji: United European Gastroenterology Week, Digestive Disease Week and European Crohn's Colitis Organization Congress.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa a adalimumabu stosowanego w terapii WZJG.	W toku przeszukiwań zidentyfikowano jedno randomizowane (ULTRA 1), kontrolowane badanie kliniczne, 5 badań otwartych, dwa badania retrospektywne i jedną publikację opisującą przypadek dwóch pacjentów.	<p>Wyniki</p> <p>Autorzy nie przeprowadzili analizy ilościowej. Na podstawie danych przeanalizowanych ze zidentyfikowanych publikacji, autorzy w podsumowaniu podkreślili, że adalimumab może być opcją terapeutyczną w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zarówno wśród pacjentów leczonych, jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-α.</p>																		

- 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 adalimumab (w szczególności w porównaniu z aktywnym komparatorem, tj. infliksymab, golimumab i wedolizumab), należy traktować z dużą ostrożnością.
- Wyniki badań ULTRA 1 ULTRA 2 oraz Suzuki 2014 w których porównano preparat adalimumab z placebo były ze sobą zbieżne. W ocenianych punktach końcowych uzyskiwano wyniki IS lub NS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów leczonych jak i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α). W przypadku terapii indukcyjnej u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α i w populacji mieszanej (Suzuki 2014) lub leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α (ULTRA 2) nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo w przypadku uzyskania remisji klinicznej.

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 analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem adalimumabu, golimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Porównywane interwencje

Interwencja wnioskowaną jest adalimumab, natomiast komparatory stanowią infliksymab, golimumab oraz wedolizumab, stosowane w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym.

Perspektywa

Ze względu na brak współpłacenia, analizę przeprowadzono tylko dla perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił brakiem różnic w efektywności klinicznej i profilach bezpieczeństwa poszczególnych terapii, co zostało przez Wnioskodawcę założone na podstawie wyników analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, infliksymabu, golimumabu oraz wedolizumabu w terapii WZJG.

Populacja

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z WZJG. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 40 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 59,3% pacjentów stanowią mężczyźni

Podstawowe założenia modelu

W analizie uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii lekami biologicznymi zdefiniowane w programie lekowym tj. prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie oceniane wg kryteriów Mayo (uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu). Prawdopodobieństwa odejścia/pozostania w programie oparto na wynikach odpowiedzi uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej, w poszczególnych momentach leczenia zdefiniowanych przez program (8 tydzień, 21 tydzień, 34 tydzień oraz 47 tydzień, przyjmując, że tydzień w którym pacjent otrzymuje pierwszą dawkę to tydzień 0). Ze względu na przyjęcie przez Wnioskodawcę założenia o porównywalnej skuteczności leków biologicznych w terapii WZJG założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków.

Tabela 58. Zestawienie oszacowanych prawdopodobieństw pozostania w programie dla poszczególnych momentów kontroli (wartości względne).

Moment kontroli [tydzień]	Podstawowe	Minimalne	Maksymalne
8	0,55	0,48	0,61
21	0,73	0,63	0,84
34	0,56	0,54	0,58
47	0,48	0,41	0,56

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z WZJG, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie danych Medline (Pubmed). Zdecydowano o przyjęciu wartości średnich dla obu analizowanych stanów zdrowia: dla aktywnego WZJG wartości równej 0,59, zaś dla odpowiedzi na leczenie wartości równej 0,76.

Wartości użyteczności w poszczególnych okresach leczenia obliczono zakładając, że wszyscy pacjenci u których nie zaobserwowano odpowiedzi mają wartość użyteczności odpowiadającą aktywnemu WZJG. Wartość QALY obliczono biorąc pod uwagę horyzont analizy oraz udział pacjentów leczonych pomiędzy poszczególnymi kontrolami, uwzględniając ryzyko zgonu, kontrola w tygodniu 52 jest zakończeniem udziału w programie).

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2013 r.), korygując je o rozkład płci w populacji pacjentów z WZJG na podstawie średniej ważonej z badań dotyczących fazy indukcyjnej włączanych do analizy klinicznej (mężczyźni stanowią 59,6% pacjentów). Przyjęto również założenie, że średni wiek pacjentów wynosi 40 lat, co również związane jest z danymi pochodzącymi ze zidentyfikowanych badań klinicznych.

W modelu Wnioskodawcy przyjęto tygodniowy cykl analizy, co związane jest z założonym monitorowaniem leczenia co 13 tygodni zgodnie z zaproponowanym programem lekowym.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 59. Dane wejściowe do modelu przekazanego przez Wnioskodawcę

Podanie leku		
adalimumab	liczba dawek w roku	26
infliksymab	liczba infuzji w ciągu roku (bez dawek początkowych)	6,5
	w którym tygodniu pierwsza dawka początkowa	0
	w którym tygodniu druga dawka początkowa	2
	w którym tygodniu trzecia dawka początkowa	6
golimumab	liczba dawek w ciągu roku (bez dawek początkowych)	13
	w którym tygodniu pierwsza dawka początkowa	0
	w którym tygodniu druga dawka początkowa	2
wedolizumab	lek nie jest obecnie dostępny w Polsce	-
Skuteczność leczenia - % braku odpowiedzi		
w 8 tygodniu - po fazie indukcji		45%
w 21 tygodniu		27%
w 34 tygodniu		44%
w 47 tygodniu		52%
po ilu tygodniach ocena odpowiedzi po fazie indukcji		8
co ile tygodni kolejne oceny odpowiedzi		13
Koszty leczenia		
adalimumab - koszt leku (40 mg) z RSS		
adalimumab - koszt leku (40 mg) bez RSS		
RSS typu		
infliksymab - koszt leku (za 100 mg) z komunikatu DGL		1 404,90 zł
infliksymab - koszt leku (za 100 mg) z obwieszczenia		1 508,22 zł
golimumab - koszty leku (50 mg) z komunikatu DGL		3 477,79 zł
golimumab - koszty leku (50 mg) z obwieszczenia		3 881,68 zł
koszt podania (ada, gol)	pierwszego	104,00 zł
	kolejnych	0 zł
koszt podania infliksymabu	pierwszego	468,00 zł
	kolejnych	468,00 zł
koszt monitorowania (wszystkie leki)		2 808,00 zł
Współczynniki demograficzne		
średnia masa ciała [kg]		74,3

pleć męska	60%
udział pacjentów z wagą poniżej 80 kg	63%
wiek	40
Przyjęte wartości użyteczności	
Aktywne WZJG	0,59
Remisja	0,76

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak danych pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu z lekami biologicznymi zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, wykonano porównanie pośrednie przy użyciu metody Buchera.

Indukcja

Porównanie pośrednie **adalimumabu i infliksymabu** wykazało, że adalimumab uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik dla takich punktów końcowych, jak:

- remisja kliniczna;
- odpowiedź kliniczna;
- wygojenie błony śluzowej.

Dla pozostałych punktów końcowych, obie analizowane grupy były porównywalne.

Porównanie pośrednie **adalimumabu i golimumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i wedolizumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Podtrzymanie

Porównanie pośrednie **adalimumabu i infliksymabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i golimumabu** wykazało, że obie grupy były porównywalne pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa).

Porównanie pośrednie **adalimumabu i wedolizumabu** wykazało, że adalimumab uzyskał istotnie statystycznie mniej korzystny wynik pod względem wygojenia błony śluzowej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego, oraz był porównywalny do wedolizumabu pod względem wszystkich pozostałych punktów końcowych.

Uwzględnione koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (adalimumab, infliksymab, golimumab),
- podaniem leków,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Założenia:

- Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi, koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy.
- W analizie nie uwzględniono kosztów wedolizumabu, gdyż lek ten nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu w Polsce i nie jest znana jego cena.
- Zużycie adalimumabu przyjęto zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego, w którym określono, że pierwsza dawka leczenia indukcyjnego wynosi 160 mg podana w tygodniu 0, druga dawka wynosi 80 mg podana po 14 dniach od podania pierwszej dawki (w tygodniu 2), trzecia i czwarta dawka wynoszą 40 mg i podane są po każdym kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 8 tygodnia terapii adalimumabem włącznie (w tygodniach 4 i 6). W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnie co 14 dni (co 2 tygodnie).
- Zużycie golimumabu i infliksymabu szacowano w oparciu o dawkowanie zarejestrowane w ChPL:

- golimumab 200 mg w tygodniu 0, 100 mg w tygodniu 2, a następnie w zależności od masy ciała pacjenci o masie mniejszej niż 80 kg 50 mg raz na 4 tygodnie, pacjenci o masie większej niż 80 kg 100 mg raz na 4 tygodnie (wszystkie dawki we wstrzyknięciu podskórnym);
- infliksymab 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0, 2 i 6) w infuzji dożylniej;
- Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie adalimumabu i golimumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu, podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej.
- Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem.

Dyskontowanie

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 60. Wyniki analizy podstawowej - w nawiasie przedstawiono w wyniku z RSS

Parametr	ADALIMUMAB	INFLIKSYMAB	GOLIMUMAB
Koszt leczenia [zł]*	[redacted]	28 636,40	45 394,79
Koszt inkrementalny [zł]	-	6 069,86	-10 688,54
Efekt [QALY]	0,635	0,635	0,635
Efekt inkrementalny [QALY]	0	0	0
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	[redacted]	45 066,42	71 439,87

* Koszt leczenia (suma kosztów leku na podstawie komunikatu DGL, kosztu podania i monitorowania) w przeliczeniu na jednego pacjenta, uwzględniająca podstawowy wariant skuteczności leczenia.

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest tańsze w porównaniu ze stosowaniem golimumabu, natomiast droższe w porównaniu z infliksymabem, zarówno w wariantach z RSS jak i bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 61. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego - w nawiasie przedstawiono w wyniku z RSS

Porównanie	Progowa cena zbytu netto na podstawie § 5 ust. 4 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań]
adalimumab vs infliksymab	2 992,23 zł ([redacted])
adalimumab vs golimumab	4 834,82 zł ([redacted])

Cena zbytu netto dla preparatu Humira (adalimumab) przedstawiona we wniosku refundacyjnym wynosi [redacted] zł.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania adalimumab vs infliksymab, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Humira przy jest wyższa niż cena zbytu netto zaproponowana we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania adalimumab vs golimumab, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Humira przy jest niższa niż cena zbytu netto zaproponowana we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości został poddany ocenie wpływ zmiany założeń klinicznych związanych z odejściem z programu, wagą pacjentów oraz zmiany w sposobie podania leków:

Testowano następujące zmienne:

- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po kolejnych kontrolach z powodu braku odpowiedzi (obliczenia przedstawiono w rozdziale 2.2):
 - Scenariusz A1 – maksymalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi;
 - Scenariusz A2 – minimalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi.
- Średnia waga pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający ze średniej ważonej liczbą pacjentów odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT dotyczących fazy indukcji):
 - Scenariusz B1 – 57,6 kg (jednocześnie 91% pacjentów ma wagę niższą niż 80 kg),
 - Scenariusz B2 – 91,0 kg (jednocześnie 26% pacjentów ma wagę niższą niż 80 kg).
- Różne sposoby podania leków:
 - Scenariusz C1 – wszystkie podania adalimumabu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym,
 - Scenariusz C2 - pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym.
- Zakres zmienności wartości użyteczności dla aktywnego WZJG (zakres zmienności wynikający ze odchylenia standardowego wartości zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie):
 - Scenariusz A1: wartość równa 0,48;
 - Scenariusz A2: wartość równa 0,70;
- Zakres zmienności wartości użyteczności dla odpowiedzi na leczenie (zakres zmienności wynikający ze odchylenia standardowego wartości zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie):
 - Scenariusz B1: wartość równa 0,72;
 - Scenariusz B2: wartość równa 0,80;
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po kolejnych kontrolach z powodu braku odpowiedzi (obliczenia przedstawiono w rozdziale 2.2):
 - Scenariusz C1 – maksymalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi;
 - Scenariusz C2 – minimalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, koszty terapii prowadzonej z wykorzystaniem adalimumabu przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostają wyższe od kosztów terapii infliksymabem i niższe od kosztów terapii golimumabem.

Analiza przeprowadzona z wykorzystaniem ceny uwzględniającej RSS wykazała, że przy założeniach niemalże wszystkich scenariuszy, koszt terapii adalimumabem pozostaje wyższy od kosztów terapii infliksymabem oraz niższy od kosztów terapii golimumabem. Jedynym parametrem mogącym mieć wpływ na wnioski płynące z analizy jest średnia waga pacjentów przyjmujących leki biologiczne (scenariusze B). Scenariusz B2 zakłada większą średnią wagę leczonych pacjentów, w którym koszty terapii adalimumabem są niższe zarówno od kosztów terapii infliksymabem jak i golimumabem.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 62. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu przeprowadzono wyłącznie w obrębie populacji obejmującej zarówno pacjentów z odpowiedzią kliniczną, jak i bez. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego oraz zapisami ChPL analizę efektywności klinicznej w leczeniu podtrzymującym powinno przeprowadzić się wyłącznie w obrębie populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Jako technologie alternatywne Wnioskodawca wskazał infl ksymb i golimumab. Analitycy Agencji przyjęli założenie o braku refundowanego komparatora jako błędne, ponadto wskazano zasadność przyjęcia zabiegu kolektomii / cyklosporyny jako dodatkowego komparatora (patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów ze względu na założoną przez Wnioskodawcę porównywalną skuteczność leczenia i bezpieczeństwa leków biologicznych. Patrz rozdz. 2.2. <i>Kompletność dokumentacji.</i>
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizie przyjęto perspektywę NFZ ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał jedynie stosowanie technologii wnioskowanej oraz komparatorów do placebo. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących adalimumab z infl ksymbem/golimumabem/wedolizumabem
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu analizy nie dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Analiza jednokierunkowa

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

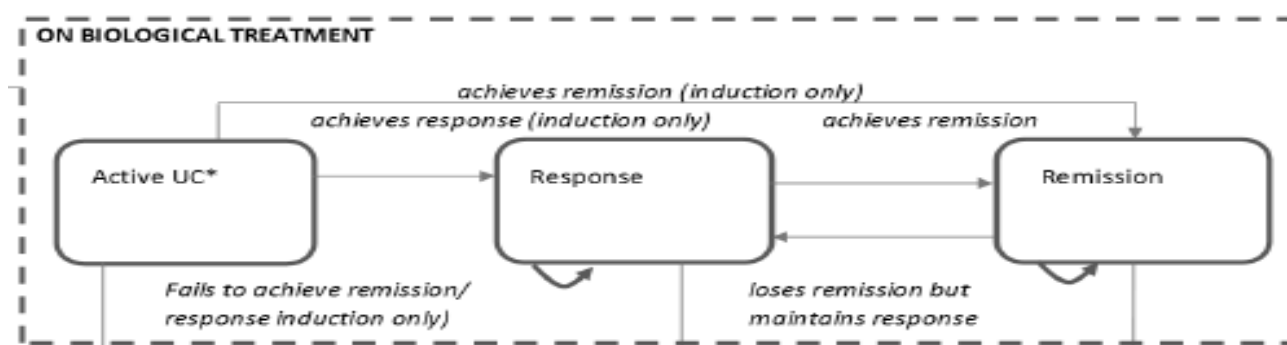
W analizie ekonomicznej, Wnioskodawca przyjął założenie, że „obecnie w Polsce nie ma programu lekowego obejmującego pacjentów, którzy wymagają leczenia biologicznego ze względu na brak wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie (istniejący program lekowy Indukcja Remisji Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego przeznaczony jest dla pacjentów w cięższym stanie i obejmuje jedynie indukcyjną fazę leczenia).” W opinii Agencji, powyższe założenie jest błędne ponieważ kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, wskazują, że adalimumab może być stosowany u pacjentów z ciężką aktywnością WZJG. Wynika z tego, że infliksymb stanowi refundowany komparator dla subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia adalimumabem w zakresie terapii indukującej remisję (patrz: komentarz Agencji w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę* oraz rozdz. 2.2. *Kompletność dokumentacji.*

Wnioskodawca przedstawił szacowanie prawdopodobieństwa przerwania leczenia wspólnie dla wszystkich analizowanych leków na podstawie założenia o braku istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu, infliksymabu i wedolizumabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie. Założenie jest nieprawidłowe w kontekście leczenia indukcyjnego, gdyż porównanie pośrednie adalimumab vs infliksymab wykazało, że w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano **wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu** w zakresie odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,74). Na tej podstawie, wnioskowanie o jednakowym prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie dla adalimumabu i infliksymabu i przeprowadzenie dla tego porównania analizy minimalizacji kosztów - jest niezasadne. W związku powyższym, a także w związku ze wskazaniem przez Agencję istnienia dla subpopulacji pacjentów leczonych indukcyjnie refundowanego komparatora, Wnioskodawca powinien przedstawić **analizę kosztów użyteczności** dla porównania adalimumab vs infliksymab w leczeniu indukcyjnym (patrz: rozdz. 2.2. *Kompletność dokumentacji*).

Stwierdzono rozbieżności w strukturze i założeniach pomiędzy modelem ekonomicznym Wnioskodawcy, a modelem zaprezentowanym w raporcie ERG wykonanym dla NICE w 2014 roku, dotyczącym porównania infliksymabu, adalimumabu i golimumabu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG, po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej.

Model ekonomiczny Wnioskodawcy nie uwzględnia stanu zdrowotnego „remisja”. W modelu uwzględniono jedynie prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, identyfikowane na poszczególnych etapach leczenia (tydzień 8, 21, 34 oraz 47), a brak jej stwierdzenia wykluczało pacjenta z kontynuacji terapii. Należy jednak zaznaczyć, że stwierdzenie odpowiedzi na leczenie nie jest tożsame z uzyskaniem remisji choroby. Zgodnie z definicjami punktów końcowych przedstawionymi w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznych, odpowiedź na leczenie stwierdza się w przypadku redukcji o co najmniej 3 punkty w skali Mayo i co najmniej 30% w porównaniu ze stanem początkowym, i jednocześnie zmniejszenie składowej „krwawienia z odbytnicy” o co najmniej 1 punkt lub ocena w domenie „częstotliwość stolców” nieprzekraczająca 1 punktu, natomiast remisję kliniczną identyfikuje się u pacjentów, którzy otrzymali ≤ 2 punkty w skali Mayo i jednocześnie ocena w poszczególnych domenach nie wyższa niż 1. Na tej podstawie należy przyjąć, że osiągnięcie i utrzymanie stanu remisji stanowi podstawowy cel leczenia.

Poniżej przedstawiono fragment struktury modelu ekonomicznego wykonanego przez NICE, w którym stan zdrowotny „remisja” osiągany jest bezpośrednio jako efekt terapii indukcyjnej lub w następstwie kontynuacji leczenia podtrzymującego, stosowanego u pacjentów, u których po zakończeniu terapii indukcyjnej stwierdzono tylko odpowiedź na leczenie. Należy również zwrócić uwagę, że istnieje możliwość pozostania w stanie odpowiedzi na leczenie przy jednocześnie nieskutecznej indukcji remisji, jak również utracenie remisji w trakcie leczenia podtrzymującego i powrót do stanu „odpowiedź na leczenie”.



Rysunek 1. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy, NICE 2014

Model Wnioskodawcy nie uwzględnia prawdopodobieństwa przejścia do stanów zdrowotnych następujących po niepowodzeniu terapią anty - TNF. Według wytycznych PTG 2013, stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie w czasie 4 - 7 dni stosowania ratunkowej terapii indukującej remisję jest wskazaniem do zabiegu kolektomii. Należy podkreślić, że zabieg kolektomii, w modelu ekonomicznym przygotowanym przez NICE, został wskazany jako komparator dla leczenia biologicznego (patrz: komentarz Agencji w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Reasumując, w opinii Agencji, analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona odrębnie dla terapii indukcyjnej i podtrzymującej dla porównania adalimumab vs infliksymab, z uwzględnieniem wykonania analizy kosztów użyteczności dla ww. porównania w terapii indukcyjnej. Wyniki dla obliczeń uwzględniających

powyższe założenia zostały przedstawione przez analityków Agencji w rozdziale 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*.

4. W analizie Wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia do uzgodnionego programu lekowego, którego zapisy nie wykluczają takiej możliwości. Nie uwzględniono ponadto możliwości kontynuacji leczenia podtrzymującego remisję/odpowiedź kliniczną adalimumabem, wśród pacjentów leczonych uprzednio infliksymabem w ramach obecnie finansowanego programu lekowego obejmującego indukcję remisji.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ocenę przyjętych przez wnioskodawcę kluczowych założeń modelu dokonano w rozdziale 5.3.1. *Ocena założeń i struktury modelu 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.

Stwierdzono błędy w opisie danych wejściowych do analizy ekonomicznej. W zakładce „dane wejściowe” w modelu ekonomicznym, wartości użyteczności dla odpowiedzi na leczenie, błędnie opisano jako użyteczności dla remisji WZJG.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Porównanie pośrednie adalimumab vs infliksymab wykazało, że w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej i remisji i wygojenia błony śluzowej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej. W związku ze stwierdzeniem różnic w efektach zdrowotnych w terapii indukującej remisję WZJG, za niezasadne uznano przeprowadzenie przez Wnioskodawcę analizy minimalizacji kosztów łącznie dla terapii indukcyjnej i podtrzymującej dla porównania adalimumabu i infliksymabu.

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono analizę kosztów - użyteczności dla porównania:

- adalimumab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej;
- infliksymab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej (wariant 1: z oceną odpowiedzi dla Infliksymabu w 8 tygodniu oraz wariant 2 z oceną odpowiedzi w 8, 21, 34 i 47 tygodniu);
- adalimumab vs infliksymab w terapii indukcyjnej i podtrzymującej (wariant 1: z oceną odpowiedzi dla Infliksymabu w 8 tygodniu oraz wariant 2 z oceną odpowiedzi w 8, 21, 34 i 47 tygodniu);
- adalimumab vs infliksymab w terapii indukcyjnej.

Obliczenia wykonano w oparciu o model ekonomiczny przekazany przez Wnioskodawcę. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji i odpowiedzi na leczenie infliksymabem /adalimumabem przyjęto odpowiednio na podstawie badania ACT-1 oraz Ultra-2. W analizie uwzględniono stany zdrowotne: „odpowiedź na leczenie”, „brak odpowiedzi”, „remisja” i „zgon”. Stanom: „odpowiedź na leczenie”, „brak odpowiedzi”, „remisja” przypisano wartości użyteczności na podstawie publikacji (Arseneau 2006). Dane kosztowe przyjęto za analizą ekonomiczną wnioskodawcy.

Wykorzystano następujące parametry:

- Tygodniowe prawdopodobieństwo odpowiedzi/remisji dla adalimumabu 0,106768103 /0,029491776 (na podstawie badania Ultra-2 – populacja nieleczona wcześniej anty-TNF)
- Tygodniowe prawdopodobieństwo odpowiedzi/remisji dla infliksymabu (na podstawie badania ACT-1)
- Tygodniowe prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi dla abalimumabu 0,015379909 (na podstawie badania Ultra-2 – populacja nieleczona wcześniej anty-TNF)
- Tygodniowe prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi dla infliksymabu 0,023881154 (na podstawie badania Act-1)

- Tygodniowe prawdopodobieństwo odpowiedzi/remisji dla placebo 0,053195561 / 0,014698958 (na podstawie badań Ultra-2 – populacja nieleczonej wcześniej anty-TNF i Act-1)
- Przerwanie leczenia uzależniono od oceny odpowiedzi w 8 tygodniu (infliksymab) oraz od oceny odpowiedzi w 8, 21, 34 i 47 tygodniu (adalimumab, infliksymab)

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 63. Wyniki dodatkowej analizy kosztów - użyteczności przeprowadzonej w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ (z uwzględnieniem propozycji RSS dla produktu Humira). Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem (indukcja + podtrzymanie) w 8 tygodniu.

Parametr	adalimumab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej	infliksymab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej	adalimumab vs infliksymab w terapii indukcyjnej i podtrzymującej	adalimumab vs infliksymab w terapii indukcyjnej
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	655 535	310 242	41 282	165 620
CZN wynikająca z zrównania CUR	-	-		

Tabela 64. Wyniki dodatkowej analizy kosztów - użyteczności przeprowadzonej w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ (z uwzględnieniem propozycji RSS dla produktu Humira); Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem (indukcja + podtrzymanie) w 8, 21, 34 i 47 tygodniu.

Parametr	infliksymab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej	adalimumab vs infliksymab w terapii indukcyjnej i podtrzymującej
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	316 605	2 182
CZN wynikająca z zrównania CUR	-	

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

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

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, infliksymabu, golimumabu oraz wedolizumabu w terapii WZJG.

Analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, co Wnioskodawca uzasadnił brakiem różnic w efektywności klinicznej i profilach bezpieczeństwa poszczególnych terapii, co zostało przez Wnioskodawcę założone na podstawie wyników analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, infliksymabu, golimumabu oraz wedolizumabu w terapii WZJG. Wyniki analizy przedstawiono uwzględniając prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu stwierdzenia braku odpowiedzi w czasie kolejnych kontroli oraz prawdopodobieństwo zgonu.

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla jednego reprezentatywnego pacjenta z WZJG w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest tańsze w porównaniu ze stosowaniem golimumabu o 10,7 tys. zł ([redacted] RSS), natomiast droższe w porównaniu z infliksymabem o 6,1 tys. zł ([redacted] z RSS).

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest nie wykonanie analizy kosztów - użyteczności dla porównania adalimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej, pomimo wskazania w analizie klinicznej istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych w powyższym porównaniu. Ograniczenie stanowiło podstawę przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji, w ramach których wykonano analizę kosztów - użyteczności dla porównania:

- adalimumab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej;
- infliksymab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej;
- adalimumab vs infliksymab w terapii indukcyjnej oraz w terapii indukcyjnej i podtrzymującej;

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 oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z zastosowaniem adalimumabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)”.

Populacja

W analizie wpływu na budżet populację docelową stanowią pacjenci: „z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Dwuletni horyzont czasowy (lata 2016–2017).

Scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w związku z czym przyjęto, że u pacjentów z ciężką postacią WZJG w celu indukcji remisji stosowany jest infliksymab finansowany w ramach programu lekowego B.55 „INDUKCJA REMISJI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)”, natomiast w leczeniu podtrzymującym założono zastosowanie leczenia standardowego (glikokortykosteroidy, azatiopryna i aminosalicylany).

Scenariusz nowy (przedstawiony w trzech wariantach: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Humira stosowanego w ramach programu lekowego w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym. Definicje wariantów (najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego) w scenariuszu nowym różnią się prognozą liczebności populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG.

Kluczowe założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

Populacja docelowa była szacowana w oparciu o dane epidemiologiczne (zapadalność i chorobowość na WZJG; odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG; odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, niereagujących na leczenie kortykosteroidami)

W pierwszym roku refundacji preparat Humira w WZJG przejmie 100% udziałów preparatu infliksymab stosowanego w ramach programu lekowego B.55.

W analizie wpływu na budżet skuteczność leczenia weryfikowano dzięki następującym parametrom: odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji; odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 21. tygodnia (odsetek wśród pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu); odsetek pacjentów, którzy utrzymali

odpowieź do 34. tygodnia (odsetek wśród pacjentów z odpowiedzią w 21. tygodniu); odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 47. tygodnia (odsetek wśród pacjentów z odpowiedzią w 34. tygodniu);

Finansowanie preparatu Humira w WZJG w ramach istniejących grup limitowych 1050.1, blokery TNF – adalimumab

Stopniowe (liniowo) włączanie pacjentów w ciągu roku – w każdym cyklu (tj. w każdym tygodniu) danego roku włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów. W pierwszym roku analizy w każdym tygodniu włączanych jest 48 pacjentów, natomiast w drugim roku 44 pacjentów.

Koszty

Uwzględnione w analizie Wnioskodawcy bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt leków (infliksymab, adalimumab);
- koszt podania leku (infliksymab podawany w ramach procedury: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; adalimumab podawany w ramach procedury: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu);
- koszt monitorowania leczenia w programie.

W analizie BIA założono że leczenie standardowe nie jest kosztem różnicującym, w związku z czym w dalszej części analizy rozpatrywano wyłącznie koszty związane z zastosowaniem adalimumabu albo infliksymabu.

Koszt preparatu Humira® przyjęto w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę, natomiast koszt infliksymabu oszacowano w oparciu o dane przedstawione w komunikacie DGL (dane za okres od stycznia do grudnia 2014). W analizie uwzględniono zaproponowany przez wnioskodawcę RSS dla preparatu adalimumab.

Dawkowanie leków

Zużycie adalimumabu szacowano w analizie w oparciu o schemat dawkowania przedstawiony w projekcie wnioskowanego programu lekowego i w ChPL preparatu Humira. Zużycie infliksymabu szacowano w analizie w oparciu o schemat dawkowania przedstawiony w programie lekowym B.55 i w ChPL preparatu Remicade.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 65. Dane wejściowe do modelu²

Parametr	Wartości w modelu - Scenariusz podstawowy [scenariusz minimalny; maksymalny]	Źródło
Odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG	35% [25%; 45%]	Bosques-Padilla 2011; Stonnington CM 1987; Cohen RD 2010;
Odsetek pacjentów niereagujących na leczenie steroidami	22,5% [15%; 30%]	Holtmann MH 2004; Faubion W 2001; Truelove S 1955;
Odsetek pacjentów u których w ciągu roku wystąpi kolejne zaostrzenie	82,5%	Bolge S.C. 2010

² Bosques-Padilla, FJ; Sandoval-García, ER; Martínez-Vázquez, MA; Garza-González, E; Maldonado-Garza, HJ; Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. Rev Gastroenterol Mex.2011; 76 :34-8. Stonnington CM, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. Gut. 1987 Apr;28(4):402-9.

Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ul-cerative colitis in Western countries. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Apr;31(7):693-707.

Holtmann MH, Galle PR. Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis. Langenbecks Arch Surg 2004; 389: 341–9.

Faubion W, Loftus E, Harmsen W, Zinsmeister A, Sandborn W. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population- based study. Gas-troenterology 2001; 121: 255–60.

Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. BMJ 1955; ii: 1041–8.

Bolge SC, Waters H, Piech CT. Self-reported frequency and severity of disease flares, disease perception, and flare treatments in patients with ulcerative colitis: results of a national internet-based survey. Clin Ther. 2010 Feb;32(2):238-45

Parametr	Wartości w modelu - Scenariusz podstawowy [scenariusz minimalny; maksymalny]	Źródło
średnia masa ciała pacjentów	74,3 kg	Na podstawie włączonych do analizy klinicznej badań
Zapadalność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Średnia dla Europy 9,3/100 000	Przegląd publikacji w analizie wpływu na budżet
Chorobowość wrzodziejącego zapalenia jelita grubego	Średnia ze wszystkich publikacji 100/100 000	
Liczba pacjentów z ciężką postacią WZJG stosujących infliksymab w terapii indukcyjnej w ramach programu lekowego w 2014	203	Okresowe sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2014 roku
Skuteczność leczenia		
Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji	55% [48%; 61%]	Analiza efektywności klinicznej Humira® (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego 2015
Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 21. tygodnia (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu)	73% [63%; 84%]	
Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 34. tygodnia (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 21. tygodniu)	56% [54%; 58%]	
Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 47. tygodnia (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 34. tygodniu)	48% [41%; 56%]	
Dane kosztowe		
średni koszt ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów infliksymabu (100 mg)	1 404,90 PLN	Komun kat DGL za 2014
Kosz adalimumabu (2 x 40 mg)	[redacted]	Wnioskodawca dla preparatu Humira

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji w scenariuszu podstawowym [scenariusz minimalny; maksymalny]

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2481	2285 (nowe przypadki: 231; pacjenci leczeni w I. roku u których nastąpił nawrót choroby 2054;
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0*	0*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2481 [1181; 4253]	2285 [1088; 3916]

* Wnioskodawca określił tę populację na 2149 pacjentów, jednak że jest to populacja pacjentów stosujących preparat Humira we wszystkich refundowanych wskazaniach, a nie we wnioskowanym wskazaniu;

W pierwszym roku analizy z 2481 pacjentów włączonych do programu w 52 tygodniu leczonych było 1137, natomiast w drugim roku analizy z 2285 pacjentów leczonych w 104 tygodniu było 1047. Redukcja ilość pacjentów wynika z uwzględnienia w modelu braku odpowiedzi na leczenie.

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant najbardziej prawdopodobny;

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku - adalimumab	0	0	0	0
infliksymab	3 178 500	3 178 500	3 178 500	3 178 500
podanie leczenia	285 012	285 012	285 012	285 012
monitorowanie leczenia	168 896	168 896	168 896	168 896
Koszty sumaryczne	3 632 408	3 632 408	3 632 408	3 632 408
Scenariusz nowy [PLN]				
Koszty wnioskowanego leku - adalimumab				
infliksymab				
podanie leczenia				
monitorowanie leczenia				
Koszty sumaryczne	31 076 266	38 347 437		
Koszty inkrementalne [PLN]				
Koszty wnioskowanego leku - adalimumab				
infliksymab				
podanie leczenia				
monitorowanie leczenia				
Koszty sumaryczne	27 443 858	34 715 029		

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

Wzrost kosztów w scenariuszu nowym wynika:

- terapia adalimumabem stosowana w indukcji i podtrzymaniu zastępuje terapię infliksymabem stosowaną tylko w indukcji;
- terapia adalimumabem ma być zastosowana w szerszej populacji niż jest obecnie stosowana terapia infliksymabem tj. w populacji z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w porównaniu do populacji z WZJG o ciężkim nasileniu.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 68. 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?	?	Populacja pacjentów wydaje się szersza od populacji określonej we wniosku refundacyjnym, w analizie wnioskodawca nie zawęził populacji docelowej do pacjentów którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA). W analizie populacja pacjentów z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego została tyko ograniczona do pacjentów steroidoopornych/ steroidozależnych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Uzasadnienie wnioskodawcy dotyczące przejęcia rynku: „Ze względu na brak refundowanej w tym wskazaniu technologii opcjonalnej, założono, że pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje całkowite przejęcie rynku leków biologicznych w analizowanym wskazaniu przez adalimumab”. Nie uzasadniono w sposób wystarczający przyczyn przejęcia przez adalimumab 100% udziałów preparatu infliksymabu. Scenariusz istniejący nie uwzględnia wszystkich interwencji stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej (cyklosporyny i kolektomii) we wnioskowanej populacji. Patrz ograniczenia do wybranych komparatorów, Rozdział „3.6.Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Istnieje niezgodność między analizą wpływu na budżet a analizą ekonomiczną. W analizie ekonomicznej porównano się do infliksymabu stosowanego w indukcji i podtrzymaniu, natomiast w analizie wpływu na budżet wybrano infliksymab stosowany jedynie w indukcji remisji. Patrz ograniczenia do wybranych komparatorów, Rozdział „3.6.Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wielkość populacji stosująca aktualnie infliksymab w analizie wpływu na budżet jest spójna z danymi NFZ za 2014 r. Należy jednak zauważyć że pierwsze rozliczenie świadczenia (program lekowy B.55) obserwowane jest od lutego 2014 r. w związku z czym dane za rok 2014 r. są niepełne. Cena preparatu infliksymab to średni koszt ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów infliksymabu ustalony w oparciu o dane NFZ (komunikat DGL za 2014 r.). Dane NFZ za okres 01-05.2015 wskazują na istotny spadek liczby sprzedawanych opakowań preparatu Remicade a wzrost preparatów Remsima i Inflectra co może wpłynąć na spadek ceny preparatów zawierających infliksymab.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkości opakowań zadeklarowane we wniosku refundacyjnym są wyższe od tych oszacowanych w BIA. Wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją zadeklarowana we wniosku refundacyjnym wynosi 600 i 720 opakowań odpowiednio w 2016 i 2017 roku, natomiast oszacowane w BIA liczby zrefundowanych opakowań wynoszą 400 i 375 odpowiednio w 2016 i 2017 roku.
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 zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono obliczenia dla scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny), jednak główne ograniczenie analizy polegające na nieuwzględnieniu potencjalnego komparatora – cyklosporyny/ kolektomii, nie było testowane w ramach analizy wrażliwości

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Patrz „Tabela 68. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet”, Rozdział „3.6.Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” oraz Rozdział „8. Uwagi do zapisów programu lekowego”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - wariant maksymalny;

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [PLN]				
Koszty wnioskowanego leku - adalimumab	██████████	██████████	██████████	██████████
infliksymab	██████████	██████████	██████████	██████████
podanie leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████
monitorowanie leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	109 792 854	135 854 410	██████████	██████████

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Humira w ramach uzgodnionego programu lekowego spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie maksymalnym w wysokości: 109,7 mln PLN (██████████ z RSS) w pierwszym roku refundacji oraz 135,8 mln PLN (██████████ z RSS) w drugim roku refundacji.

Wzrost kosztów w porównaniu do scenariusza najbardziej prawdopodobnego wynika z uwzględnienia większej liczby pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG (patrz: Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji w scenariuszu podstawowym [scenariusz minimalny; maksymalny]).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które mogłyby wpłynąć na dodatkowy wzrost kosztów inkrementalnych uzyskanych w analizie wnioskodawcy. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

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

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie aktualnej praktyki klinicznej u pacjentów z ciężką postacią WZJG (scenariusz aktualny).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w leczeniu WZJG, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu, etanerceptu i rytuksymabu. Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2015 r

Trastuzumab, etanercept i rytuksymab są stosowane w programach lekowych i są refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu.

Tabela 70. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na system ochrony zdrowia [PLN]

Wynik analizy racjonalizacyjnej	Suma w okresie horyzontu analizy	
	1 rok	2 rok
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet - perspektywa płatnika publicznego (wariant prawdopodobny z RSS)		
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	15 126 801	1 002 161

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 71. Uwagi do zapisów uzgodnionego programu lekowego według opinii ekspertów klinicznych

	<p>„Załączony program zawiera jednak, pewne nieścisłości, prawdopodobnie wynikające z automatycznego „przeklejaną” treści dotyczącej inflixymabu, a są to jednak inne leki, o innej CHPL.</p> <p>Na stronie 1 w rubryce „badania diagnostyczne” przy monitorowaniu leczenia napisane jest o ocenie po 4-7 dniach leczenia - dotyczy to terapii ratunkowej inflixymabem, nie ma najmniejszej potrzeby dokonywać takiej oceny u pacjenta, który otrzymał lek podskórny i odpowiedzi oczekujemy po kilku tygodniach. Zwiększy to niepotrzebnie koszty programu, a nie jest potrzebne z medycznego punktu widzenia</p> <p>Napisanie iż badania w całym zaproponowanych zestawie (zresztą zbyt szerokim) należy wykonywać przed każdą dawką leku jest również nieporozumieniem. W wypadku leku podskórnego zaletą jest możliwość podawania w domu przez pacjenta, który nie musi przy każdej dawce przychodzić do szpitala na lek podskórny - jest to zdecydowane niepotrzebne i zbyt kosztowne. Kontrole z badaniami i koniecznością wizyty w ośrodku leczącym - podobnie jak w programie leczenia adalimumabem choroby Crohna - raz na 3 miesiące!!! Tak więc punkt 2 jest tutaj niepotrzebnie rozbudowany i wymaga poprawy. Poza tym nie ma potrzeby wykonywania rozmazu przy każdej wizycie, wystarczy morfologia. W punkcie 3 - oznaczanie po 2 tygodniach jest również niecelowe gdy przyjmujemy czas indukcji na 8 tygodni - to wtedy trzeba ocenić skuteczność leczenia i celowość jego kontynuacji.</p> <p>Strona 3 punkt 2 mówi o terapii ratunkowej czyli braku poprawy i kolektomii (!!!!) po 4-7 dniach. Niestety to znowu jest niepotrzebnie zapożyczony z programu dotyczącego terapii ratunkowej innym lekiem, a w tym przypadku niecelowe. Adalimumab nie ma rejestracji a terapii ratunkowej i zresztą takie wskazanie w programie na szczęście się nie pojawia.</p> <p>Punkt 4 z ostatniej strony też powinien być zmodyfikowany - nie kontynuuje się terapii po ocenie po 8 tygodniach, a nie po dwóch - tak zdefiniowano tutaj tzw. leczenie indukcyjne.”</p>
--	---

Tabela 72. Najważniejsze różnice w zapisach dot. kryteriów włączenia do programów lekowych obejmujących leczenie adalimumabem i infliksymabem

Uzgodniony program lekowy „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”	Obowiązujący program lekowy „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”	Komentarz Agencji
<p>Do programu mogą zostać włączeni pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <p>Steroidooporne lub steroidozależne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanej (średniej) aktywności:</p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) stan zaawansowania choroby oceniany na 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo oraz 2 lub więcej punktów w endoskopowej skali Mayo;</p> <p>3) brak dostatecznej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo)</p> <p>lub</p> <p>nietolerancja leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA)</p> <p>lub</p> <p>przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).”</p>	<p>Do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 18 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <p>1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo), lub</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>Ponadto według AOTMiT należałoby doprecyzować kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Obecnie zapis programu sugeruje włączenie pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG „Steroidooporne lub steroidozależne wrzodziejące zapalenie jelita grubego o umiarkowanej (średniej) aktywności”, natomiast kryteria włączenia odnoszące się do skali Mayo wskazują postać umiarkowaną do ciężkiej „stan zaawansowania choroby oceniany na 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo”.</p> <p>Dodatkowo istnieją rozbieżności pomiędzy pkt. 2 i 3. W kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W pkt. 2 kryteria uwzględniają pacjentów z 6 lub więcej punktów w łącznej - klinicznej i endoskopowej skali Mayo, natomiast w pkt. 3 pacjentów z > 6 punktów w skali Mayo.</p> <p>Istnieje nieścisłość między programami (obecnym obejmującym leczenie infliksymabem w WZJG i wnioskowanym dotyczącym adalimumabu), program lekowy B.55 „INDUKCJA REMISJI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10</p>

		K51) w kryteriach kwalifikacji odnosi się do skali Mayo najprawdopodobniej nie uwzględniającej punktów w endoskopowej podskali Mayo, natomiast zaakceptowany projekt programu uwzględnia łącznie kliniczną i endoskopową skalę Mayo.
Interpretacja punktacji zmodyfikowanej skali Mayo, służącej do oceny aktywności WZJG: 0 pkt. - remisja choroby 1 - 4 pkt. - łagodna postać choroby 5 - 8 pkt. - choroba o średniej aktywności 9 - 12 pkt. - ciężki rzut WZJG [źródło: PTGE 2013]		

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Humira (adalimumab) 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 01.09 2015 przy zastosowaniu słów kluczowych: *Humira*, *adalimumab*, *ulcerative colitis*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 2 rekomendacje negatywne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 73. Rekomendacje refundacyjne dla Humira (adalimumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidów i merkaptopuryny lub azatiopryny lub którzy nie tolerują lub u których stwierdzono przeciwwskazania do takiego leczenia	Wydano pozytywną rekomendację dla 3 inhibitorów TNF alfa, tj. adalimumabu, infliksymabu i golimumabu. Wybór metody leczenia pomiędzy trzema wyżej wymienionymi preparatami należy podjąć indywidualnie po rozmowie lekarza prowadzącego z pacjentem podczas której pacjent zostanie pouczony na temat wad i zalet danego schematu leczenia. W przypadku gdy więcej niż 1 terapia jest odpowiednia należy wybrać najtańszą z nich (uwzględniając koszt podania oraz koszt pojedynczej dawki).
SMC 2012		Rekomendacja negatywna. Brak złożenia przez producenta leku wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku w danym wskazaniu.
PBAC 2013, 2015		W 2013 PBAC wydał negatywną rekomendację wynikającą z braku możliwości oszacowania opłacalności stosowania adalimumabu na podstawie złożonej analizy ekonomicznej. Zwrócono również uwagę, na niewielką korzyść kliniczną wynikającą z porównania adalimumabu z placebo. W 2015 ponownie złożono wniosek o refundację adalimumabu w tym samym wskazaniu. PBAC podtrzymał swoją negatywną decyzję uzasadniając to nieudowodnioną równoważnością adalimumabu i infliksymabu. PBAC zauważył, że pośrednie porównanie adalimumabu i infliksymabu wskazują na tendencję do gorszej skuteczności adalimumabu we wszystkich efektach.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 74. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	75%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	100%	brak ograniczeń	nie
Cypr	nd	nd	nd
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	100%	brak ograniczeń	nie
Finlandia	72%	roczny limit dopłaty do pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%	nie
Francja	65-100%	brak ograniczeń	nie
Grecja	nd	nd	nd
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	100%	brak ograniczeń	nie
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	100%	brak ograniczeń	nie
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	100%	brak ograniczeń	nie
Malta	100%	brak ograniczeń	nie
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	100%	brak ograniczeń	nie
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	nd	nd	nd
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	100%	brak ograniczeń	nie


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

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

Tabela 75. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w wymienionych w programie wskazaniach w mojej opinii powinno być finansowane ze środków publicznych. WZJG należy do grupy nieswoistych zapalnych chorób jelit, podobnie jak choroba Leśniowskiego-Crohna. W chwili obecnej pacjenci z chorobą L-C mogą być leczeni biologicznie, z kolei chorzy z „siostrzaną” niejako chorobą są takiej możliwości pozbawieni, pomimo bardzo dobrych wyników w badaniach klinicznych (ULTRA 1 i 2), a także pozytywnej rekomendacji NICE dla takiego leczenia. Jedyna dostępna dzisiaj i finansowana ze środków publicznych terapia to terapia ratunkowa inflixymabem, która na obecnym etapie nie jest nawet przedłużona do roku, jak byśmy tego oczekiwali, oczywiście u pacjentów, którzy odpowiedzą na takie leczenie. Tak więc wprowadzenie do katalogu świadczeń gwarantowanych możliwości leczenia biologicznego adaiimumabem nie tylko zapewni tej grupie chorych dostęp do uznanych nowoczesnych terapii, ale także poprawi kontrolę nad pieniędzmi wydawanymi obecnie, a ramach JGP, ponieważ lekarz ma obowiązek leczyć zgodnie z najnowszą wiedzą i w związku z tym wiele ośrodków jest zmuszonych do rozliczania takich terapii w ramach jednorodnych grup pacjentów, co z kolei prowadzi do zadłużania się szpitali.</p>	<p>Nie widzę przeciwwskazań do takiego programu i nie widzę podstaw aby nie finansować tego leczenia.</p>	<p>W punkcie I zawarłam także własne stanowisko - całkowicie popieram program, oczywiście po koniecznych zmianach (uwagi do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8.)</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do AOTMiT wpłynęła opinia

 Jednakże ze względu na zdeklarowanie konfliktu interesów, opinia nie została dopuszczona do procesu oceny leku adalimumab.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.07.2015 znak PLR.4600.833.3.2015.DD (data wpływu do AOTMiT 23.07.2015) 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: **Humira (adalimumab)**, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę+ 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055.

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 (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą ludzi młodych. Najwięcej zachorowań występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność na WZJG w Europie wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok. W większości publikacji wskazuje się na jednakową częstość występowania u kobiet i mężczyzn (Barylski). 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 przekraczać znacznie 50 000.

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 wlewek 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 - infliksymab.
- 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

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest leczenie biologiczne (infliksymab, golimumab i wedolizumab).

Wybór nie jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Założenie Wnioskodawcy o braku refundowanego komparatora dla adalimumabu we wnioskowanym wskazaniu należy uznać za niezasadne, ze względu na częściowo zbieżne kryteria włączenia do leczenia infliksymabem w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), i wnioskowanego programu lekowego obejmującego leczenie adalimumabem. Oznacza to, że część docelowej populacji pacjentów może kwalifikować się również do leczenia infliksymabem, który stanowić będzie w tej sytuacji refundowany komparator dla adalimumabu w leczeniu indukcyjnym.

Ponadto, kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, obejmują pacjentów z WZJG, których aktywność choroby oceniono na ≥ 6 punktów w zmodyfikowanej skali Mayo, co klasyfikuje ich do stanu zaawansowania choroby od umiarkowanego do ciężkiego. W związku z powyższym, jako refundowaną technologię alternatywną dla pacjentów z ciężkim rzutem choroby należy uznać zabieg chirurgiczny (kolektomia). Dodatkowo cyklosporynę można potraktować jako potencjalną technologię stosowaną w ciężkiej postaci WZJG (wskazują na to kryteria włączenia do aktualnego programu lekowego B.55).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u dorosłych pacjentów, nieodpowiadających na leczenie glikokortykosteroidami lub tiopurynami lub odpowiadających niedostatecznie. Preparat oceniano w porównaniu do braku leczenia oraz innych leków biologicznych zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu, tj. infliksymabu, golimumabu i wedolizumabu.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu przeprowadzono wyłącznie w obrębie populacji obejmującej zarówno pacjentów z odpowiedzią kliniczną, jak i bez. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego oraz zapisami ChPL analizę efektywności klinicznej w leczeniu podtrzymującym powinno przeprowadzić się wyłącznie w obrębie populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej.

TERAPIA INDUKCYJNA

Adalimumab vs placebo

Remisja kliniczna – uzyskano wynik istotny statystycznie (IS) na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,80 (95% CI: 1,18; 2,76), $p=0,007$ i OR=1,73 (95% CI: 1,17; 2,57), $p=0,006$. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo.

Odpowiedź kliniczna – uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej – odpowiednio OR=1,87 (95% CI: 1,39; 2,50), $p<0,0001$, NNTB=6,46 (95% CI: 4,43; 11,92) i OR=1,77 (95% CI: 1,37; 2,30), $p<0,0001$, NNTB=7,13 (95% CI: 4,93; 12,91). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo.

Adalimumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Remisja kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik IS na niekorzyść adalimumabu w zakresie remisji klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,34 (95% CI: 0,13; 0,87).

Odpowiedź kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik IS na niekorzyść adalimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,74).

Adalimumab vs golimumab (porównanie pośrednie)

Remisja kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej.

Odpowiedź kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,87 (95% CI: 0,57; 1,35).

Adalimumab vs wedolizumab (porównanie pośrednie)

Remisja kliniczna – w populacji mieszanej nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,54 (95% CI: 0,20; 1,41).

Odpowiedź kliniczna – w populacji mieszanej nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,74 (95% CI: 0,41; 1,32).

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Adalimumab vs placebo

Utrzymanie remisji klinicznej – wynik IS na korzyść adalimumabu uzyskano wyłącznie w populacji mieszanej – OR=2,18 (95% CI: 1,01; 4,74), $p=0,048$, NNTB=22,71 (95% CI: 11,55; 672,28). W przypadku dwóch

pozostałych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α odnotowano wynik nieistotny statystycznie (NS) na korzyść adalimumabu.

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej – uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu w obrębie wszystkich analizowanych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej – odpowiednio OR=2,86 (95% CI: 1,06; 7,71), p=0,038, NNTB=10,68 (95% CI: 5,60; 114,14); OR=2,09 (95% CI: 1,19; 3,67), p=0,01, NNTB=7,82 (95% CI: 4,49; 30,20) i OR=2,25 (95% CI: 1,39; 3,64), p=0,001, NNTB=8,62 (95% CI: 5,47; 20,40).

Remisja kliniczna – uzyskano wynik IS na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej – odpowiednio OR=2,32 (95% CI: 1,38; 3,89), p=0,001, NNTB=9,14 (95% CI: 5,76; 22,16) i OR=2,47 (95% CI: 1,53; 3,97), p=0,0002, NNTB=10,17 (95% CI: 6,73; 20,79). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo.

Adalimumab vs infliksymab

Utrzymanie remisji klinicznej – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,52 (95% CI: 0,16; 1,71).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,23; 1,25).

Remisja kliniczna – W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego - OR=0,87 (95% CI: 0,39; 1,93).

Adalimumab vs golimumab

Utrzymanie remisji klinicznej – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej - OR=1,08 (95% CI: 0,37; 3,18).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej - OR=1,01 (95% CI: 0,50; 2,03).

Remisja kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego OR=1,31 (95% CI: 0,66; 2,60).

Adalimumab vs wedolizumab

Utrzymanie remisji klinicznej – w populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,81 (95% CI: 0,27; 2,40).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej – w populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,26; 1,12).

Remisja kliniczna – w populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano IS różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – OR=0,59 (95% CI: 0,26; 1,34).

Analiza bezpieczeństwa

Brak badań, które stanowiłyby podstawę oceny długookresowego profilu bezpieczeństwa obniża wiarygodność wnioskowania nt. bezpieczeństwa adalimumabu.

TERAPIA INDUKCYJNA

Adalimumab vs placebo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,02 (95% CI: 0,75; 1,40), p=0,89;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,16 (95% CI: 0,58; 2,31), p=0,68;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,32 (95% CI: 0,54; 3,23), p=0,539;

- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,13 (95% CI: 0,57; 2,23), p=0,728;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,53 (95% CI: 0,27; 1,07), p=0,08;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,00 (95% CI: 0,65; 1,54), p=1,00;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,04 (95% CI: 0,02; 52,65), p=0,98;
- infekcje oportunistyczne, OR=3,12 (95% CI: 0,32; 30,21), p=0,33;
- nowotwór złośliwy, OR=0,68 (95% CI: 0,11; 4,09), p=0,68.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały IS rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu - OR=2,35 (95% CI: 1,05; 5,23), p=0,04, NNTH=28,44 (95% CI: 14,75; 397,49).

Adalimumab vs infliksymab

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

Adalimumab vs golimumab

Remisja kliniczna – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano IS

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Adalimumab vs wedolizumab

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Adalimumab vs placebo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,36 (95% CI: 0,60; 3,09), p=0,46;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,25 (95% CI: 0,30; 5,18), p=0,76;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,72 (95% CI: 0,90; 3,28), p=0,10;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,14 (95% CI: 0,71; 1,85), p=0,585;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,95 (95% CI: 0,60; 1,50), p=0,82;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,25 (95% CI: 0,88; 1,78), p=0,204;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,81 (95% CI: 0,21; 3,04), p=0,75;
- infekcje oportunistyczne, OR=1,70 (95% CI: 0,40; 7,19), p=0,471;
- nowotwór złośliwy, OR=5,10 (95% CI: 0,24; 106,71), p=0,294.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały IS rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu – OR=3,43 (95% CI: 1,64; 7,15), p=0,001, NNTH=12,17 (95% CI: 7,79; 27,79).

Adalimumab vs infliksymab

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i infliksymabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,02 (95% CI: 0,55; 1,89);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,37 (95% CI: 0,19; 9,83).

Adalimumab vs golimumab

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Adalimumab vs wedolizumab

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem adalimumabu, golimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, co Wnioskodawca uzasadnił brakiem różnic w efektywności klinicznej i profilach bezpieczeństwa poszczególnych terapii, co zostało przez Wnioskodawcę założone na podstawie wyników analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, infliksymabu, golimumabu oraz wedolizumabu w terapii WZJG.

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla jednego reprezentatywnego pacjenta z WZJG w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest tańsze w porównaniu ze stosowaniem golimumabu o 10,7 tys. zł ([redacted] z RSS), natomiast droższe w porównaniu z infliksymabem o 6,1 tys. zł ([redacted] z RSS).

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest nie przedstawienie wyników analizy kosztów - użyteczności dla porównania adalimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej, pomimo wskazania w analizie klinicznej istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych w powyższym porównaniu. Ograniczenie stanowiło podstawę przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji, w ramach których wykonano analizę kosztów - użyteczności dla porównania:

- adalimumab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej;
- infliksymab vs placebo w terapii indukcyjnej i podtrzymującej;
- adalimumab vs infliksymab w terapii indukcyjnej oraz w terapii indukcyjnej i podtrzymującej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wprowadzenia refundacji adalimumabu (Humira®) w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u pacjentów, u których nie wykazano wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują oni takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat, tj. 2016 i 2017 roku. W analizie uwzględniono koszty refundacji adalimumabu i infliksymabu, koszty podania leków i monitorowania leczenia. W analizie uwzględniono scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty związane z finansowaniem infliksymabu w terapii indukcyjnej ciężkiej postaci WZJG w perspektywie dwóch lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem finansowania adalimumabu w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10: K51)”.

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

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie aktualnej praktyki klinicznej u pacjentów z ciężką postacią WZJG (scenariusz aktualny).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 8. "Uwagi do zapisów programu lekowego".

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania preparatu Humira (adalimumab) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie: 1 pozytywną autorstwa NICE 2015 i 2 rekomendacje negatywne autorstwa SMC oraz PBAC.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny oraz Analiza kliniczna	
Barylski	Barylski M., <i>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> . http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf (data dostępu: 08.07.2015 r.)
Eder 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
Pawlik 2011	Pawlik M, Rydzewska G. <i>Wielka Interna. Gastroenterologia. Część II. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</i> . Wydaw: Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
Szczeklik 2011	Szczeklik A, et al. <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011</i> . Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
Badania pierwotne i wtórne	
Suzuki 2014	Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Thakkar RB, Watanabe M. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. <i>J Gastroenterol</i> . 2014 Feb;49(2):283-94.
ULTRA 1	Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. <i>Gut</i> . 2011 Jun;60(6):780-7. Epub 2011 Jan 5.
ULTRA 2	Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2012 Feb;142(2):257-65
	Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G, Van Assche G, Wolf D, Kron M, Lazar A, Robinson A M, Yang M, Chao J D, Thakkar R. One-year maintenance outcomes among patients with moderately to severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2013; 37: 204–213.
	No authors listed. Adalimumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: ULTRA 2 Trial Results. <i>Gastroenterol Hepatol (N Y)</i> . 2013 May;9(5):317-20.
	Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, Lazar A, Zhou Q, Petersson J, Thakkar RB. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2014 Sep;40(5):486-97.
ULTRA 1 i ULTRA 2 (Indukcja + Podtrż)	Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, Reinisch W, Robinson AM, Lazar A, Kron M, Huang B, Skup M, Thakkar RB. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2014 Nov;109(11):1771-80.
	Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, Chen N, Yang M, Skup M, Mulani P, Chao J. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2014 Jan;146(1):110-118.
Danese 2014	Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active Ulcerative Colitis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> . 2014 May 20;160(10):704-11.
Stidham 2014	Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of Ulcerative Colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2014 Apr;39(7):660-71.
Thorlund 2014	Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. <i>J Crohns Colitis</i> . 2014 Jul 1;8(7):571-81.
Fiorino 2011	Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Repici A, Malesci A, Danese S. Adalimumab in ulcerative colitis: hopes and hopes. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2011 Jan;11(1):109-16.
Huang 2011	Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2011 Aug;67(8):759-66.

Yang 2015	Yang Z, Ye X.-Q, Zhu Y.-Z, Liu Z, Zou Y, Deng Y, Guo C.-C, Garg S.K, Feng J.-S. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe Ulcerative Colitis: A meta-analysis. <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> (2015) 8:1 (86-93).
Song 2015	Song Y.-N, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor-(alpha) blockers for Ulcerative Colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. <i>Journal of Food and Drug Analysis</i> (2015) 23:1 (1-10).
Analiza ekonomiczna	
Arseneau 2006	Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, Connors AF Jr, Cominelli F. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2006 Sep;4(9):1135-42.
ERG NICE 2014	School of Health & Related Research University of Sheffield, <i>Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy</i> , 2014
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med</i> . 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
WGO 2009	Bernstein C., Fried M., Krabshuis J i in., <i>Inflammatory bowel disease: a global perspective</i> , June 2009, http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf
PTGE 2013	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> , <i>Prz Gastroenterol</i> 2013, 8 (1): 1-20
NICE 2013	<i>Ulcerative colitis – management in adults, children and young people, NICE clinical guideline 166</i> , Issued: June 2013, http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf
ECCO 2012	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> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6, 991–1030
BSG 2011	Mowat C., Cole A., Windsor A. i in., <i>Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults</i> , <i>Gut</i> 2011, http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf
ACG 2010	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> , <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2010, 105: 500-523
CAG 2015	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.
NICE 2015	NICE technology appraisal guidance. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy, [http://www.nice.org.uk/guidance/ta329].
SMC 2012	Adalimumab (Humira®) Pre-filled Pen, Pre-filled Syringe and Vial (No: 800/12), 2012, https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/800_12_adalimumab_Humira/adalimumab_Humira
PBAC 2013	ADALIMUMAB, injection, 40 mg in 0.8 mL pre-filled syringe, 40 mg in 0.8 mL pre-filled pen, Humira® http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/adalimumab-psd-11-2013.pdf (24.09.2015)
PBAC 2015	ADALIMUMAB, 40 mg/0.8 mL injection, 2 x 0.8 mL cartridges and 2 x 0.8 mL syringes, Humira®, AbbVie Pty Ltd, 2015, PBAC OUTCOMES - Subsequent Decisions not to Recommend, 2015

14. Załączniki

- Zał. 1. Strategia wyszukiwania Agencji
- Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego