



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Remsima (infliksymab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-45/2015

Data ukończenia: grudzień 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADA	adalimumab
6-MP	6-merkaptopuryna
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDAI	ang. Crohn's Disease Activity Index
CHB	cena hurtowa brutto
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C reactive protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EBM	ang. evidence based medicine
ECCO	ang. European Crohn's and Colitis Organisation
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPACT	ang. European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Therapy
EPAR	ang. European Public Assessment Reports
ERG	(ang. Evidence Review Group)
ESPGHN	ang. The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
EUnetHTA	ang. European Network for Health Technology Assessment
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fran. Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IBD	choroby zapalne jelit (ang. inflammatory bowel diseases)
IBDQ	ang. inflammatory bowel diseases questionnaire

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IFX	infliksymb
IMM	immunomodulatory
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.)
m.c.	masa ciała
MMF	mykofenolan mofetilu
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. National Health Service
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCDAI	ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. population, intervention, comparison, outcomes)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
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 (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	ang. 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
TNF	ang. tumor necrosis factor
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
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 WDS	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.)
WLF	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
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
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	42
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	47
5.3.4.1.	Analiza minimalizacji kosztów.....	47
5.3.4.2.	Analiza kosztów użyteczności	48
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	65
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	65
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	66
12.	Kluczowe informacje i wnioski	67
13.	Źródła.....	73
14.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.10.2015
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.387.2015.4.LP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Remsima (infliksymbab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305
- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna – terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesiąca.

Lek stosowany w programie lekowym: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.

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

Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company

Árpád fejedelem útja 26-28

1023 Budapeszt, Węgry

Wnioskodawca

Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company

Árpád fejedelem útja 26-28

1023 Budapeszt, Węgry

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.10.2015 r. znak PLA.4600.387.2015.4.LP (data wpływu do AOTMiT: 14.10.2015 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.11.2015 r. znak AOTMiT-OT-4351-45/KB/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.12.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2571(5).2015.MR z dnia 18.11.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Remsima (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, Kraków, wrzesień 2015,
- [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków, wrzesień 2015,
- [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Remsima (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0, Kraków, wrzesień 2015,
- [REDAKTOWANE] Stosowanie produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, Kraków, wrzesień 2015,
- Pismo firmy Celtrion Healthcare Hungary Limited Liability Company z dnia 17 listopada 2015 r. dotyczące uzupełnienia uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991086305.

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 tabeli poniżej.

Tabela 1. Wykaz niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi

Stwierdzona niezgodność	Uwagi Agencji
1) Analizy wnioskodawcy nie zawierają analizy klinicznej o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji. W szczególności analiza kliniczna powinna być sporządzona na podstawie przeglądu systematycznego w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi <u>we wnioskowanym wskazaniu</u> (§ 4. ust. 1 Rozporządzenia). W związku z powyższym nie są spełnione również zapisy § 4. ust. 2, 3 oraz 4 Rozporządzenia.	Analiza kliniczna wnioskodawcy nie została przeprowadzona w oparciu o kryteria selekcji zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Niezgodność dotyczy przyjętych kryteriów selekcji w zakresie populacji (patrz Rozdział 4.1.1.). Należy przy tym podkreślić, iż w ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymbabu w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, a także z pozostałymi kryteriami obejmującymi oceniany projekt programu lekowego.
2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), w szczególności uwzględnione w przeglądzie badania nie są zgodne z definicją populacji wnioskowanej (przegląd systematyczny nie wyszczególnia populacji dzieci oraz populacji pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna).	W ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymbabu w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.
3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia), w szczególności definicja interwencji ocenianej w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu jest niezgodna z charakterystyką wnioskowanej technologii zarówno pod względem czasu leczenia (terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesiąca leczenia).	W ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymbabu zgodnie z założeniami ocenianego projektu programu lekowego tj. terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy.
4) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności w przeglądzie systematycznym nie przedstawiono badań porównujących terapię podtrzymującą infliksymbabem trwającą nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą infliksymbabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy.	W ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych porównujących terapię podtrzymującą infliksymbabem trwającą nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą infliksymbabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy.
5) Analiza ekonomiczna w wariantach podstawowym nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych <u>w populacji wskazanej we wniosku</u> , z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie została przeprowadzona w oparciu o badania kliniczne zgodne z kryteriami ocenianego projektu programu lekowego. Należy przy tym podkreślić, iż w ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymbabu we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny.
6) Przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)	W analizie ekonomicznej wskazano, iż model konsultowano ze „statystykami niezwiązanymi z autorami opracowania”, przy czym nie wskazano ich danych osobowych ani afiliacji.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Remsima, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN 5909991086305
Kod ATC	L04AB02
Substancja czynna	infl ksymbab
Dawkowanie zgodnie z wnioskowanym programem lekowym	<p>1. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia. Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić w schemacie infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępstwa między kolejnymi dawkami.</p> <p>2. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia. Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępstwa między kolejnymi dawkami</p>
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α TNF β .

Źródło: ChPL Remsima, projekt programu lekowego

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne opakowania, zawierające 2, 3, 4 i 5 fiołek.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002576/WC500150870.pdf (dostęp: 29-10-2015 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	dn. 10.09.2013 przez European Medicines Agency (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), 2. <u>Choroba Crohna u dorosłych</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. ▪ leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). 3. <u>Choroba Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym. 4. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego 5. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży 6. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa 7. Łuszczycowe zapalenie stawów 8. Łuszczycyca
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty PSUR

Źródło: ChPL Remsima,

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: 29.10.2015 r.)

Komentarz analityków Agencji

Rejestracja produktu leczniczego Remsima przez EMA odbyła się na zasadzie wykazania biopodobności wnioskowanego produktu leczniczego do oryginalnego leku Remicade (infliksymab) na podstawie porównania charakterystyk fizykochemicznych, aktywności biologicznej oraz danych klinicznych.

Pomimo, iż dane kliniczne obejmowały wykazanie równoważności jedynie we wskazaniach reumatologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), EMA w swojej decyzji uwzględniła wszystkie wskazania leku oryginalnego, uznając na podstawie dostępnych danych za zasadne ekstrapolację pozostałych wskazań (w tym dot. chorób zapalnych jelit) leku oryginalnego. W ramach planu zarządzania ryzykiem EMA zobowiązała podmiot odpowiedzialny dla leku Remsima do przeprowadzenia badania porównawczego z lekiem oryginalnym (Remicade) w populacji pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (Study CT-P13 3.4: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 1/3 Study to Demonstrate Comparable Efficacy, Pharmacokinetic Profile, and Safety of CT-P13 to Remicade in Patients with Active Crohn's Disease).

Odmienne niż EMA podejście zostało zaprezentowane przez agencję kanadyjską (Health Canada), która nie uznała za zasadne ekstrapolacji wskazań leku oryginalnego ze względu na różnice pomiędzy lekami.

Należy zauważyć, iż również niektóre środowiska naukowe (np. ECCO¹) odnoszą się do leków biopodobnych z dużą ostrożnością, wskazując, iż leki te powinny być przebadane w populacji docelowej, w porównaniu do produktu oryginalnego, przed dopuszczeniem ich do użytku. Niepewność podsycają również prezentowane na konferencjach wyniki badań klinicznych w populacji pacjentów z chorobami zapalnymi jelit² wskazujące na możliwe różnice pomiędzy lekami.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf (dostęp: 09.12.2015 r.)

¹ ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). Silvio Danese, Fernando Gomollon on behalf of the Governing Board and Operational Board of ECCO. Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 586–589

² P505 Biosimilar but not the same. Murphy et al. Journal of crohn's and colitis vol. 9/S1 (2015).

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Remsima nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

W 2012 roku w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oceniony został lek Remicade (infliksymbab). Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego w 2012 r. programu lekowego obejmowały: ciężką lub umiarkowaną (określone wg skali PCDAI lub CDAI) czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna lub postać z przetokami (niezależnie od nasilenia choroby), a maksymalny czas leczenia określono na 12 miesięcy.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infl ksymbab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) (...)” <u>Uzasadnienie:</u> „Infliksymbab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia infliksymbabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infl ksymbabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznego leczenia dzieci i dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> „Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymbab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” <u>Uzasadnienie:</u> „Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ramicade (infl ksymbab) w leczeniu średniej i ciężkiej postaci Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych pacjentów z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6 roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi. Infliksymbab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne (...)”</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

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

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna – terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesiąca leczenia”</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) infliksymabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia 1.1 Kryteria włączenia 1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy: a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub 2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, - niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI. Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu. W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy leczeni infliksymabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego infliksymab. Potwierdzenie faktu otrzymania ww. Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.</p> <p>1.2 Leczenie podtrzymujące infliksymabem Co najmniej 2 tygodnie po podaniu trzeciej dawki infliksymabu należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego. Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.</p> <p>2. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia 2.1 Kryteria włączenia 1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów), przy: a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub 2) obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p>
<p>Określenie czasu leczenia dzieci i dorosłych w programie</p>	<p>1) Terapia indukcyjna - 6 tygodni; 2) Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</p>

Źródło: dokumenty refundacyjne

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Obecnie leki zawierające substancję czynną infliksymab (tj. Remicade, Inflectra, Remsima) stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna refundowane są w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.

Ze względu na szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna, tj. program lekowy, jest uzasadniona. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną. Wnioskowane jest objęcie refundacją w istniejącej grupie limitowej. Biorąc pod uwagę fakt, iż lek Remsima znajduje się obecnie na wykazie w grupie limitowej z innymi preparatami infliksymabu, w opinii analityków Agencji, wnioskowana przynależność do grupy limitowej jest uzasadniona.

W stosunku do obecnie funkcjonującego programu lekowego, zapisy wnioskowanego (uzgodnionego) programu lekowego uwzględniają zmianę maksymalnej możliwej długości stosowania oraz częstości monitorowania leczenia podtrzymującego infliksymabu. W zakresie wydłużenia maksymalnego czasu leczenia infliksymabem w programie wnioskowana jest zmiana z „nie dłużej niż 12 miesięcy” (obecnie) na „nie dłużej niż 24 miesiące” (wniosek), natomiast w zakresie częstości monitorowania leczenia podtrzymującego wnioskowana jest zmiana z „przynajmniej co 8 tygodni” (obecnie) na „przynajmniej co 16 tygodni” (wniosek).

Źródło: Obwieszczenie MZ z dn. 28.10.2015, projekt programu lekowego

3.2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego przygotowano w oparciu o następujące publikacje: Iwańczak 2011, Szczeklik 2014, Witanowska 2011, o ile nie wskazano inaczej.

Definicja

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

Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

Z powodu dużego zróżnicowania obrazu klinicznego, opracowano klasyfikacje użyteczne w ocenie rokowania oraz przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych (patrz tabela poniżej).

Tabela 7. Klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska	Klasyfikacja paryska
Wiek w czasie rozpoznania	A ₁ : poniżej 40 r.ż. A ₂ : powyżej 40 r.ż.	A ₁ : poniżej 17 r.ż. A ₂ : między 17-40 r.ż. A ₃ : powyżej 40 r.ż.	A _{1a} : poniżej 10 r.ż. A _{1b} : od 10 do 17 r.ż. A ₂ : od 17 do 40 r.ż. A ₃ : powyżej 40 r.ż.
Lokalizacja	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : górny odcinek przewodu pokarmowego	L ₁ : jelito kręte L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L ₄ : wyizolowana choroba górnego odcinka*	L ₁ : 1/3 dystalny odcinek jelita krętego L ₂ : okrężnica L ₃ : jelito kręte i okrężnica L _{4a} : górny odcinek proksymalnie do więzadła Treitza* L _{4b} : górny odcinek dystalnie do więzadła Treitza i proksymalnie do 1/3 dystalnego odcinka jelita krętego*
Manifestacja	B ₁ : postać niezwiązująca, niepenetrująca B ₂ : postać zwężająca B ₃ : postać penetrująca	B ₁ : postać niezwiązująca, niepenetrująca B ₂ : postać zwężająca B ₃ : postać penetrująca p: modyfikator postaci okołoodbytniczej choroby	B ₁ : postać niezwiązująca, niepenetrująca B ₂ : postać zwężająca B ₃ : postać penetrująca B ₂ B ₃ : postać zwężająca i penetrująca w tym samym lub różnym czasie p: modyfikator postaci okołoodbytniczej choroby
Wzrost	–	–	G0: nie stwierdza się opóźnienia wzrostu G1: opóźniony wzrost

* w klasyfikacji montrealaskiej i paryskiej L₄ i L_{4a}/L_{4b} mogą odpowiednio współistnieć z L₁, L₂, L₃

Ocena aktywności choroby

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby jest trudna. Objawy kliniczne są zróżnicowane i nie zawsze korelują ze stanem ogólnym, wynikami badań laboratoryjnych i obrazem endoskopowym.

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii w badaniach klinicznych stosuje się wskaźniki aktywności ChLC CDAI (Crohn's Disease Activity Index) oraz PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index). W praktyce klinicznej aktywność choroby określa się na podstawie nasilenia objawów klinicznych i reakcji na leczenie, przy czym wyróżnia się następujące postaci choroby: remisja, łagodna do średnio ciężkiej, średnio ciężka do ciężkiej, ciężka do piorunującej.

Tabela 8. Obliczanie CDAI

Komponent	Punktacja
▪ Liczba luźnych stolców w tygodniu	suma x 2
▪ Bóle brzucha (skala: 0-3, codziennie przez tydzień)	suma x 5
▪ Samopoczucie (skala: 0-4, codziennie przez tydzień)	suma x 7
▪ Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	suma x 20
▪ Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30
▪ Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 2 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
▪ Hematokryt (oczekiwany – obserwowany)	x 6
▪ Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1
Ocena aktywności choroby (suma punktów):	< 150 – remisja 150-220 – mała aktywność 220-450 – średnia aktywność > 450 – duża aktywność

Tabela 9. Obliczanie PCDAI

Komponent	Punktacja
Wywiad (ostatni tydzień):	
▪ Bóle brzucha	0–10
▪ Stolce na dzień	0–10
▪ Samopoczucie	0–10
Parametry laboratoryjne:	
▪ Hematokryt	0–5
▪ OB	0–5
▪ Albumina	0–10
Badanie przedmiotowe:	
▪ Waga	0–10
▪ Wzrost	0–10
▪ Badanie palpacyjne brzucha	0–10
▪ Zmiany okołoodbytnicze	0–10
▪ Objawy pozajelitowe	0–10
Ocena aktywności choroby (suma punktów):	0-10 pkt – brak aktywności 11-30 pkt – postać łagodna > 31 pkt – postać umiarkowana/ciężka

Istnieją co najmniej dwie powszechnie stosowane w praktyce skale PCDAI – oryginalna (Hyams 1991) oraz zmodyfikowana wg Ryżko i Woynarowskiego (Ryżko 1995). W skali zmodyfikowanej pomiary wzrostu i wagi zastąpiono, łatwiejszym w ocenie w praktyce klinicznej, wskaźnikiem Cole'a, natomiast hematokryt zastąpiono pomiarem hemoglobiny.

Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie, zaś chorobowość na 40-50 na 100 tys. mieszkańców. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna.

Rokowanie

Naturalny przebieg choroby: chLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różne długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynniki niepomyślnymi rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołodobywowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Leczenie

Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.

Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy (prednizon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, budezonid), aminosalicylany (sulfasalazyna oraz mesalazyna),
- leczenie immunosupresyjne – analogi puryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat,
- leczenie biologiczne – leki anty-TNF (infliksymbab, adalimumab),
- antybiotykoterapia – metronidazol i cyprofloksacyna,
- leczenie objawowe
 - leczenie przeciwbólowe – metamizol lub opioidy, leki przeciwcholinergiczne,
 - leczenie przeciwbiegunkowe – leki przeciwcholinergiczne (difenoksylat, loperamid), cholestyramina.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych przekazanych przez NFZ liczba pacjentów dorosłych leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wyniosła w latach 2012-2014 od 317 do 497 osób dla infliksymbabu oraz od 353 do 471 osób dla adalimumabu (dane za 2015 nie obejmują pełnego roku).

Ponadto według danych przekazanych przez NFZ liczba pacjentów w wieku od 6 do 18 r.ż. leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wyniosła w latach 2012-2014 od 121 do 178 osób dla infliksymbabu (dane za 2015 nie obejmują pełnego roku). Dodatkowo kilkanaścioro (11-18) dzieci leczonych jest adalimumabem każdego roku (w 2015 wskazano do tej pory 22 pacjentów).

Tabela 10. Liczba pacjentów (niepowtarzalne nr PESEL) leczonych w ramach programu lekowego leczenia chLC

Populacja	Substancja czynna*	2012	2013	2014	2015
Pacjenci dorośli	infliksymbab	317	376	497	383
	adalimumab	353	382	471	435
Pacjenci w wieku 6-18 r.ż.	infliksymbab	121	151	178	152
	adalimumab	13	11	18	22

* uwaga – u pacjentów w danym roku mogły być zastosowane obydwie substancje

Źródło: korespondencja z NFZ

Szacunkowe dane odnośnie oszacowania rocznej wielkości populacji docelowej, przekazane przez ekspertów poproszonych przez AOTMiT o przekazanie opinii przedstawiono poniżej:

- Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii:
„Ta liczba szacowana jest na około 500 chorych”.
- Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii:
„Okolo 5 na 100 tys. populacji”.

„W 2007 r. liczba szpitalnych rozpoznań choroby Leśniowskiego-Crohna wyniosła 3 562. Ok. 15% chorych hospitalizowanych może mieć wskazania do leczenia biologicznego, co daje 534 chorych rocznie”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 26.11.2015 r.).

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Wytyczne uwzględniają także zalecenia European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), w wersji zmodyfikowanej i dostosowanej do polskich realiów.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. ▪ Zarówno infliksymab jak i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w chLC. ▪ Leczenie anty-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do 1 roku jest uznawane za bezpieczne. ▪ Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. ▪ W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anty-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem. ▪ W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anty-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego.
<p>ECCO 2010 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna w zależności od jej ciężkości, lokalizacji oraz etapu leczenia (poniżej opisano postać ciężką, ewentualnie umiarkowaną do ciężkiej).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki anty-TNF mają podobną skuteczność i profil zdarzeń niepożądanych, zatem wybór konkretnego leku zależy od jego dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta, kosztów i wytycznych krajowych. ▪ Utrata odpowiedzi na leki anty-TNF powinna prowadzić do ponownej oceny ciężkości choroby i rozważenia leczenia chirurgicznego. Dla aktywnej postaci choroby skrócenie czasu pomiędzy kolejnymi dawkami leków lub zwiększenie dawki leków jest odpowiednią opcją przed zmianą leku. Zmiana na kolejny lek jest efektywną strategią, ale zmniejsza liczbę przyszłych opcji terapeutycznych. W przypadku nietolerancji odpowiednia jest zmiana na inny lek anty-TNF. U niektórych pacjentów występuje odpowiedź na 3 cykle terapii anty-TNF, jednakże należy także rozważyć leczenie chirurgiczne. <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gdy remisja została osiągnięta za pomocą leków anty-TNF – rozważenie terapii anty-TNF oraz ewentualne dodanie do tej terapii azatiopryny lub azatiopryna w monoterapii (wskazano na wyższą skuteczność terapii skojarzonej). ▪ Osoby z remisją otrzymujące azatioprynę jako leczenie podtrzymujące: rozważenie zakończenia leczenia po 4 latach utrzymywania się remisji. ▪ Nie wydano rekomendacji odnośnie długości trwania terapii metotreksatem lub anty-TNF, jednakże dopuszcza się przedłużenie terapii, jeśli zaistnieje taka konieczność.
<p>ECCO/ESPGHN 2014 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży:</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Wybór leczenia podtrzymującego zależy od czynników prognostycznych oraz uzyskanego efektu leczenia indukcyjnego. U większości pacjentów występują czynnik ryzyka (choroba okołoodbytnicza, poważne opóźnienie wzrostu, głębokie owrzodzenie, rozległe choroby, czy konieczność stosowania steroidów) i zaleca się zastosowanie w pierwszej kolejności tiopuryn lub metotreksatu. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie leków anty-TNF. W przypadku braku odpowiedzi należy rozważyć terapię innymi lekami biologicznymi lub leczenie operacyjne, natomiast w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie anty-TNF dostępne strategie obejmują: dołączenie do leków anty-TNF tiopuryn lub metotreksatu, intensyfikacja dawki, zmiana leku biologicznego.</p> <p><u>Terapie biologiczne (anty-TNF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia anty-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu remisji u dzieci z przewlekłą aktywną, luminalną postacią chLC pomimo wcześniejszej, zoptymalizowanej terapii immunomodulującej; ▪ Terapia anty-TNF jest rekomendowana w indukcji remisji u dzieci z aktywną oporną na steroidy chLC; ▪ Terapia anty-TNF jest rekomendowana jako pierwotna (leczenie podstawowe) terapia indukująca i podtrzymująca u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołoodbytniczymi w połączeniu z odpowiednim leczeniem chirurgicznym; ▪ Należy stosować regularne a nie epizodyczne leczenie anty-TNF w podtrzymaniu remisji u pacjentów odpowiadających na terapię indukcyjną lekami anty-TNF.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EPACT-II Update 2013 publ. Pittet 2013</p> <p>(Europa)</p>	<p>Panel ekspertów (European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Treatment, EPACT-II Update) w 2013 r. określił czas trwania terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (postać luminalna chLC zlokalizowana w okolicy krętniczko-kątnicznej):</p> <p><u>Terapie biologiczne (anty-TNF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoterapia anty-TNF – zaleca się zakończenie terapii po upływie 2 lub 4 lat od uzyskania remisji klinicznej oraz endoskopowej, natomiast u pacjentów z wyłącznie remisją kliniczną eksperci jako właściwe wskazują zakończenie leczenia 4 lata od jej uzyskania, natomiast 2 lata wskazują jako niepewne. ▪ terapia skojarzona (leki anty-TNF + leki immunomodulujące) – zalecane zakończenie leczenia wskazano na 2 lub 4 lata od uzyskania remisji klinicznej (z/bez remisji endoskopowej).

Wskazane wytyczne rekomendują stosowanie leków anty-TNF zarówno w indukcji remisji jak i podtrzymaniu remisji. Większość wytycznych nie wskazuje bezpośrednio długości stosowania terapii podtrzymującej infliksymabem / anty-TNF, bądź wskazuje na brak możliwości określenia długości czasu trwania terapii.

Odnaleziono zalecenia panelu ekspertów EPACT-II Update z 2013 r., w których bezpośrednio odniesiono się do długości terapii lekami biologicznymi. W zaleceniach tych nie rekomenduje się zaprzestania terapii anty-TNF po roku od uzyskania remisji, lub określa ten czas jako zalecenie niepewne. Eksperci ci jako zalecany czas zakończenia terapii anty-TNF wskazują od 2 do 4 lat od momentu uzyskania remisji.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz jednej organizacji reprezentującej pacjentów. Do zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 4 odpowiedzi.

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

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	[REDACTED]	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Leki immunomodulujące Steroidy Leki biologiczne – anty TNF”	„Leczenie immunomodulujące, przeciwzapalne”	„Glukokortykosteroidy Leki immunomodulujące Leki biologiczne z grupy anty-TNF”	„jak w poprzednio opiniowanych wnioskach” *
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Remicade”	„Olbrymia ilość badań dotyczących innych cząsteczek p/zapalnych oraz brak 100% skuteczności stosowanych leków nie pozwala odpowiedzieć na to pytanie”	„Preparat generyczny infliksymabu – Remicade”	„jak poprzednio” *
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Gliokortykoidy, które jednak mają liczne objawy uboczne i nie mogą być stosowane przewlekłe.”	„Leczenie immunosupresyjne”	„Glukokortykosteroidy”	„jak poprzednio” *
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Generalnie grupa leków biologicznych – przeciwciał przeciwko TNFalfa (adalimumab, infliksimab). Są stosowane gdy inne leki nie są skuteczne.”	„Żadna ze stosowanych technologii nie wykazuje 100% skuteczności. Jest to też zależne od przebiegu choroby i indywidualnie od pacjenta. Ostatnio wiele jest mówione o indywidualizacji leczenia pacjentów z NZJ”	„Leki biologiczne z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-TNF (infliksymab, adalimumab). Leki te należą do najsilniejszych leków o działaniu przeciwzapalnym. Wywierają swój wpływ	„Nie ma żadnej metody W 100% skutecznej w leczeniu ch. L-C. Właśnie z tego względu chorzy powinni uzyskać szerszy dostęp do nowych metod leczenia, które mogą pomóc tym pacjentom, u których „konwencjonalne” metody nie odniosły skutku. Dotyczy to zarówno dorosłych jak i dzieci.”
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„Wszystkie wymienione technologie wymienione powyżej są rekomendowane w zależności od nasilenia choroby, skuteczności i tolerancji innych leków.”	„Leczenie immunomodulujące (azatiopryna, metotrexat), leczenie biologiczne”	„Wszystkie technologie są rekomendowane w wielu krajach, także w Polsce, w zależności od aktywności choroby i jej oddziaływania na leki.”	„Proponowana technologia znajduje się zarówno w wytycznych ECCO, jak i Grupy Roboczej Konsultanta krajowego ds. gastroenterologii i PTG. W wytycznych tych brak jest podstaw do tak drastycznych kryteriów włączenia do terapii.”

* przyp. analityków Agencji: w poprzednich opiniach ekspert wskazywał m.in. następujące technologie:

- stosowane obecnie – leczenie farmakologiczne (sterydoterapia, leki immunomodulujące, 5-ASA, infliksymab, adalimumab), leczenie żywieniowe (szczególnie u dzieci), leczenie chirurgiczne;
- możliwe do zastąpienia – sterydoterapia (u pacjentów steroidozależnych), żywienie do lub pozajelitowe (u dzieci), leczenie standardowe;
- najtańsze – sterydoterapia (nieskuteczna u pacjentów steroidoopornych), wyłonienie stomii (u pacjentów z przetokami).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2015.66) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych, dostępne są leki zawierające substancje czynne: infliksymab, adalimumab, merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat.

Leki zawierające merkaptopurynę, azatioprynę oraz metotreksat dostępne są w ramach refundacji aptecznej, natomiast leki zawierające infliksymab oraz adalimumab dostępne są w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” przy czym ich stosowanie w ramach leczenia podtrzymującego ograniczone jest do 12 miesięcy (łącznie z leczeniem indukcyjnym).

Tabela 13. Refundacja leków w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
adalimumab						
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	4 363,63	4 363,63	bezpłatne	0,00
infliksymab						
Inflectra, proszek*, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1 663,58	1 508,22	bezpłatne	0,00
Remicade, proszek^, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	2 219,49	1 508,22	bezpłatne	0,00
Remsima, proszek*, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1 508,22	1 508,22	bezpłatne	0,00

* proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ^ proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
„(...) technologię opcjonalną stanowi infliksymab stosowany w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz adalimumab stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy)”.	„Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Remisma; infliksymab) w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna pierwszej kolejności brano pod uwagę przede wszystkim aktualne schematy leczenia biologicznego przedstawione w programie <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)</i> , tj. infl ksymab i adalimumab stosowane w jednorocznych cyklach leczenia w programie”.	Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem wnioskodawcy dotyczącym komparatora jakim jest infliksymab oraz adalimumab stosowany w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego trwającego nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

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 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz osoby dorosłe z chorobą Leśniowskiego-Crohna.	-
Interwencja	Stosowanie produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) w dawce 5 mg/kg podawanej dożylnie w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.	-
Komparatory	Infliksymab stosowany w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz adalimumab stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy), w przypadku braku adekwatnych badań dla potrzeb analizowanego problemu decyzyjnego omówione zostaną wyniki badań dotyczących porównania infliksymabu z placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego w fazie leczenia podtrzymującego jak również badania dotyczące porównania infliksymabu względem adalimumambu w fazie leczenia podtrzymującego.	-
Punkty końcowe	Efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, odsetkiem pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie, odsetkiem pacjentów utrzymujących remisję choroby, czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, nasileniem choroby ocenianym za pomocą wskaźnika CDAI, nasileniem choroby ocenianym na podstawie badania endoskopowego, jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ lub SF-36, zagojeniem śluzówki jelita, przerwaniem stosowania kortykosteroidów, zamknięciem przetok jelitowych, koniecznością przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, koniecznością hospitalizacji, nawrotem choroby, poważnym nawrotem choroby) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu, rezygnacji z udziału w badaniu powodu działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, jakichkolwiek działań niepożądanych, określonych działań niepożądanych).	-
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	-
Inne kryteria	Badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim.	-

Uwagi analityków Agencji

Populacja

W analizie wnioskodawcy kryteria włączenia do przeglądu w odniesieniu do populacji pacjentów nie zostały określone zgodnie z populacją wskazaną w kryteriach selekcji do wnioskowanego programu lekowego. Populacja wskazana w kryteriach selekcji do przeglądu wnioskodawcy to dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz osoby dorosłe z chLC, natomiast w projekcie programu lekowego, populację określono w następujący sposób: ciężka, czynna postać chLC (wynik w skali - dzieci PCDAI \geq 51 pkt., dorośli CDAI $>$ 300 pkt.), przy braku odpowiedzi na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa bądź występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia, albo niezależnie od nasilenia choroby pacjenci z chLC cechująca się wytworzeniem przetok okołodobytnych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne. Należy przy tym podkreślić, iż w ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymabu w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, a także z pozostałymi kryteriami obejmującymi oceniany projekt programu lekowego.

Interwencja

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymabu zgodnie z założeniami ocenianego projektu programu lekowego tj. terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach medycznych Medline – dostęp przez Pubmed, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 15.08.-17.08.2015 r.

Zastosowano hasła dotyczące interwencji (infliximab, monoclonal antibody cA2, MAb cA2, Remsima, Remicade, Inflectra) oraz wskazania (colon Crohn disease, colonic crohn disease, Crohns Enteritis, regional enterocolitis, Regional Enteritis, enteritis regionalis, colon regional enteritis, regional colitis, Granulomatous Enteritis, Ileocolitis, Granulomatous Colitis, Terminal Ileitis, Regional Ileitides, Regional Ileitis, morbus crohn). Nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.10.2015 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, spełniających kryteria uwzględnione w ocenianym programie lekowym.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu medycznych baz danych **nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych** spełniających kryteria selekcji.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymbabu w porównaniu do placebo stosowanych w leczeniu podtrzymującym, trwającym powyżej 12 miesięcy (okres obserwacji 54 tygodnie - 13,5 miesiąca), u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna:

- badanie ACCENT I opisane w 6. publikacjach,
- badanie ACCENT II opisane w 4. publikacjach oraz
- badanie Regueiro i wsp. opisane w 3. publikacjach.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ACCENT I (Hanauer 2002, Hanauer 2004, Rutheerts 2004, Geboes 2005, Feagan 2003, Lichtenstein 2004) <u>Źródło finansowania:</u> Centocor	<u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie; <u>Interwencje:</u> Grupa I: infl ksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., następnie placebo w tyg. 2. i 6., później co 8 tyg.; Grupa II: infliksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6. później co 8 tyg.; Grupa III: infliksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6., później w dawce 10 mg/kg co 8 tyg.; <u>Liczba pacjentów:</u> 573; <u>Czas obserwacji:</u> 54 tygodnie (13,5 miesiąca);	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z chLC, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci stosujący wcześniej infliksymbab lub inne inhibitory TNF-α 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, • jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, • nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności chLC (CDAI), • odpowiedź na leczenie, • remisja choroby, • odsetek pacjentów, u których obserwowano gojenie się śluzówki, • liczba hospitalizacji z powodu chLC, • odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje w obrębie brzucha, • dzienna dawka kortykosteroidów • profil bezpieczeństwa.
ACCENT II (Sands 2004, Sands 2004a, Sands 2006, Lichtenstein 2005) <u>Źródło finansowania:</u> Centocor	<u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie; <u>Interwencje:</u> Grupa I: infl ksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później co 8 tyg.; Grupa II: i infliksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później placebo co 8 tyg.;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z jedną lub kilkoma przetokami międzyjelitowymi (w tym przetoką okołoodbytniczą i przetokami jelitowo-skórnymi) występującymi co najmniej 3 miesiące, 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, • liczba hospitalizacji z powodu chLC, • odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, • odsetek pacjentów, u których pojawiły się ropnie w przetokach jelitowych podtrzymującej fazy badania, • czas do wystąpienia pierwszych ropni w przetokach jelitowych,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 282; <u>Czas obserwacji:</u> 54 tygodnie (13,5 miesiąca);</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci u których występowały przewężenia jelit bądź ropnie w przypadku których wskazana mogła być interwencja chirurgiczna, pacjenci przyjmujący wcześniej infl ksymbab. 	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności chLC (CDAI) czas trwania hospitalizacji (liczba dni), liczba przeprowadzonych operacji/zabiegów z powodu chLC, odsetek kobiet, u których obserwowano zamknięcie przetoki odbytniczno-pochwowej lub przetok jelitowych, czas do zamknięcia przetoki odbytniczno-pochwowej, profil bezpieczeństwa.
<p>Regueiro (Regueiro 2009, Regueiro 2011, Regueiro 2011a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor</p>	<p><u>Metodyka:</u> jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie;</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa badana: infliksymab dożylnie (5 mg/kg), N=11; Grupa kontrolna: placebo; N=13</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 24; <u>Czas obserwacji:</u> 54 tygodnie (13,5 miesiąca)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wykonano resekcję jelita grubego z pierwotnym zespoleniem, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak danych. 	<ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby oceniany na podstawie badania endoskopowego za pomocą skali opracowanej przez Rutgeerts, odsetek pacjentów z nawrotem choroby w ciągu roku po operacji, profil bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.4. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie ACCENT I oraz ACCENT II zostało ocenione przez wnioskodawcę na 4 punkty w skali Jadad (na 5 możliwych). Wnioskodawca przyznał punkt za randomizację, jednakże ze względu na brak opisu randomizacji nie przyznał dodatkowych punktów. W opinii analityków Agencji ocena powinna wynosić dla obydwu badań 5/5 punkty w skali Jadad.

W badaniach ACCENT I oraz ACCENT II nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej, natomiast autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy str. 141):

- ACCENT I: brak opisu metody randomizacji; utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%); brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniach, autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo; ocena metodyki badania w skali GRADE: wysoka; ocena jakości dowodów naukowych w skali GRADE: A; ocena w skali Jadad: 4/5 pkt.
- ACCENT II: niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu); utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%); brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniach, autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu *superiority* względem placebo; ocena metodyki badania w skali GRADE: wysoka; ocena jakości dowodów naukowych w skali GRADE: A; ocena w skali Jadad: 4/5 pkt.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- żadne z 3 badań RCT (ACCENT I, ACCENT II oraz Regueiro i wsp.) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego. Badania obejmują okres obserwacji 13,5 miesiąca dla populacji pacjentów stosujących terapię podtrzymującą infliksymabem, natomiast wnioskowany program lekowy zakłada wydłużenie terapii podtrzymującej do 24 miesięcy. W związku z powyższym w niniejszym raporcie przedstawiono wybrane wyniki jedynie dla badania ACCENT I oraz ACCENT II (wszystkie wyniki zaprezentowane w analizie wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.1 AKL);
- według treści wnioskowanego programu lekowego włączani pacjenci muszą spełniać m.in. kryterium ciężkiej, aktywnej postaci chLC (wynik w skali CDAI > 300 punktów). Skala CDAI została użyta w badaniu ACCENT I oceniającym skuteczność ocenianej technologii, w którym kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej chLC: 220-400 punktów. Co prawda według charakterystyki wyjściowej pacjentów mediana punktacji w skali CDAI wyniosła 292 pkt. w grupie placebo oraz 303 pkt. w grupie infliksymabu, ale świadczy to jedynie o tym, iż jedynie około połowa pacjentów spełniała warunek zgodny z projektem programu lekowego. Należy zaznaczyć zatem, iż wnioskowanie na podstawie tego

badania o skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów z ciężką postacią chLC jest ograniczone;

- do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 otwarte randomizowane badanie pilotażowe Tursi 2014 oraz 2 retrospektywne badania kohortowe Tursi 2014a oraz Osterman 2014 dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w bezpośrednim porównaniu do adalimumabu stosowanych w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (rozdział 5.2 AKL wnioskodawcy). W badaniu Tursi 2014 okres obserwacji wynosił 12 miesięcy, co jest niezgodne z przedmiotem oceny (projekt programu lekowego zakłada stosowanie infliksymabu przez okres do 24 miesięcy). W badaniu Tursi 2014a okres obserwacji wynosił 36 miesięcy, jednakże efekty terapii takie jak uzyskanie remisji lub odpowiedź na leczenie były mierzone z zastosowaniem skali HBI, która jest niezgodna ze skalą proponowaną w ramach ocenianego programu lekowego (tj. CDAI). W badaniu Osterman 2014 nie przedstawiono schematu dawkowania leków ani dokładnego czasu trwania okresu obserwacji. Żadne z powyżej wymienionych badań nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z powyższym nie zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu;
- w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wybrane wyniki i wnioski z 32 badań o niższej wiarygodności, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy (rozdział 6 oraz 14.7 AKL wnioskodawcy). Żadne z badań o niższej wiarygodności nie odpowiada zapisom ocenianego programu lekowego (m.in. pod względem ciężkości chLC w badanej populacji, skal oceniających efekty terapii bądź czasu trwania leczenia podtrzymującego), w związku z powyższym nie zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu (w ramach AWA przedstawiono jedynie wybrane wyniki badania REACH dla populacji dzieci, a także badania Domenech 2005 i Wynands 2008 z uwagi na fakt, iż uznano je za przydatne przy rozpatrywaniu ocenianego problemu decyzyjnego);
- w ramach przeglądu wnioskodawcy nie odnaleziono badań klinicznych porównujących infliksymab z wybranym komparatorem w populacji dzieci.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy str. 140-141):

- „nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab stosowany w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) z infliksymabem stosowanym w ramach standardowego okresu podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz z adalimumabem stosowanym w ramach standardowego okresu podtrzymującego (do 12 miesięcy)”,
- „nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) w związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania infliksymabu względem adalimumabu stosowanych w ramach rocznego leczenia podtrzymującego oraz infliksymabu stosowanego w ramach rocznego leczenia podtrzymującego względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego”,
- „porównanie efektywności klinicznej infliksymabu względem adalimumabu przeprowadzono w oparciu o jedno randomizowane otwarte badanie kliniczne bezpośrednio porównujące infliksymab z adalimumabem stosowanych w ramach rocznego leczenia podtrzymującego i 2 retrospektywne badania obserwacyjne bezpośrednio porównujące infliksymab względem adalimumabu stosowane w leczeniu podtrzymującym”,
- „w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości mediany oraz przedziału ufności (CI) na wartości średniej oraz odchylenia standardowego (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect”,
- „w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było odczytanie wartości z wykresów przedstawionych w publikacjach referencyjnych”,
- „w badaniach o akronimie ACCENT I (...) i ACCENT II (...) wyniki w przypadku niektórych punktów końcowych podawano dla ogólnej populacji pacjentów zrandomizowanych do badania, która obejmowała pacjentów stosujących placebo lub infliksymab w dawce 5 mg/kg, przy czym część pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów (...) lub utrata odpowiedzi na leczenie (...) otrzymywali infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjenci z grupy przyjmującej placebo), lub 10 mg/kg (pacjenci z grupy przyjmującej infliksymab 5 mg/kg)”,
- „w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem przeglądu wnioskodawcy jest brak badań porównawczych właściwych dla ocenianego problemu decyzyjnego (wydłużenie leczenia IFX z 12 do 24 miesięcy).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Z uwagi na obszerność analiz wnioskodawcy, w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wybrane wyniki. Całość wyników znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy na str. 58-78 oraz str. 82-87.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności infliksymabu w porównaniu do placebo w podtrzymującej fazie leczenia w populacji osób dorosłych, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tyg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby (CDAI <150 pkt);
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie definiowaną jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję o 50% liczby przetok;
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem utraty odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia.

Ponadto przeprowadzona analiza wykazała, że podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.

Tabela 17. Ocena skuteczności infliksymabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia w populacji osób dorosłych – okres obserwacji 54 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR [95% CI] *	Wartość p
Remisja ¹	ACCENT I	28/113 (25,0%)	11/110 (12,0%)	2,48 [1,30; 4,73]	<0,05
Odpowiedź na leczenie ²	ACCENT I	bd	bd	bd	0,0001 [^]
Odpowiedź na leczenie ³	ACCENT II	42/91 ^{\$} (46,0%)	23/98 ^{\$} (23,0%)	1,97 [1,29; 2,99]	0,001 [^] <0,05
		12/33 ^{\$\$} (36,0%)	2/31 ^{\$\$} (6,0%)	5,63 [1,37; 23,19]	0,004 [^] <0,05
Całkowita odpowiedź na leczenie ⁴	ACCENT II	33/91 (36%)	19/98 (19%)	1,87 [1,15; 3,04]	0,009 [^] 0,01
Odpowiedź na leczenie ⁵ (pacjenci, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tyg.)	ACCENT II	9/43 (21,0%)	7/44 (16,0%)	1,31 [0,54; 3,22]	0,6 [^] >0,05 [^]
Utrata odpowiedzi na leczenie ⁶	ACCENT II	40/96 (42,0%)	61/99 (62,0%)	0,68 [0,51; 0,89]	<0,05

*obliczenia własne Agencji na podstawie dostępnych danych z użyciem programu Review Manager 5.1.; [^]wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; ^{\$} populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu; ^{\$\$} populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu oraz którzy na początku badania uzyskali wartość wskaźnika CDAI na poziomie co najmniej 220 punktów; & dodatkowe dane wskazane przez analityków Agencji.

1. Remisja definiowana jako CDAI <150 pkt.;

2. Odpowiedź na leczenie definiowana jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowych;

3. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję o 50% liczby przetok;

4. Całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako brak drożnych przetok;

5. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie definiowane jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok;

6. Utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia.

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli pokazują, że podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. lub w 14 tygodniu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.

Tabela 18. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie infliksymabu vs placebo w podtrzymującej fazie leczenia w populacji osób dorosłych – okres obserwacji 54 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana Mediana [95% CI]	Grupa kontrolna Mediana [95% CI]	Wartość p [^]
Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, tygodnie	ACCENT I	38 [15; >54] N=113#	19 [10; 45] N=110#	0,002
	ACCENT II	>40 N=96##	14 N=99##	<0,001

[^]wartości przedstawione w publikacji referencyjnej; # ^populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania; ## populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania

W okresie obserwacji 54 tygodni odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy leczeniem infliksymabem a przyjmowaniem placebo w odniesieniu do:

- konieczności interwencji chirurgicznej definiowanej jako odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje wewnątrzbrzuszne związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna (2,6% vs 7,4% - ACCENT I);
- liczby hospitalizacji związanych z chorobą na 100 pacjentów (23/100 vs 38/100 - ACCENT I oraz 14/100 vs 31/100 - ACCENT II);
- konieczności hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami (6,0% vs 37% - ACCENT II);
- odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji (8,6% vs 18,9% - ACCENT II).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem infliksymabem a przyjmowaniem placebo w okresie obserwacji 54 tygodni, w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów z wygojoną śluzówką jelita (42,1% vs 18,2%);
- odsetka pacjentów z zamknięciem przetok odbytniczo-pochwowych (45,5% vs 42,9% - ACCENT II);
- utrzymania odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych (89,5% vs 60,0% - ACCENT II).

Szczegółowe wyniki dotyczące powyższych punktów końcowych przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 71 – 77.

Jakość życia

Na podstawie wyników badań ACCENT I oraz ACCENT II, można wnioskować, że podanie infliksymabu w porównaniu do placebo w okresie obserwacji wynoszącym 54. tygodnie wiąże się z:

- istotnie statystycznie wyższą jakością życia związaną ze stanem zdrowia, ocenianą za pomocą kwestionariusza IBDQ, w populacji dorosłych pacjentów z badania ACCENT I, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania;
- istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza SF-36 w badaniu ACCENT I, w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: ocena stanu fizycznego, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, witalność, funkcjonowanie społeczne;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w badaniu ACCENT I, w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: ocena stanu psychicznego, funkcjonowanie fizyczne, ogólne poczucie zdrowia, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej za pomocą kwestionariusza IBDQ, w populacji kobiet badania ACCENT II z przetokami odbytniczo-pochwowymi;

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy na stronach 65 – 70.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza wyników badań ACCENT I oraz ACCENT II włączonych do niniejszego opracowania wykazała, że podanie infliksymabu w porównaniu do otrzymania placebo, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, wiąże się z:

- istotnymi statystycznie różnicami związanymi z większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (ACCENT I);
- brakiem istotnych statystycznie różnic związanych z częstością występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych infekcji oraz nowotworów.

W badaniu ACCENT I odnotowano 3 przypadki zgonów w grupie pacjentów stosujących infliksymab: 35. letnia kobieta zmarła w wyniku sepsy spowodowanej niedrożnością jelita cienkiego 2 miesiące po infuzji infliksymabu (tydzień 6); dwóch dodatkowych pacjentów zmarło przed zakończeniem badania – jeden pacjent zmarł z powodu zawału mięśnia sercowego 25 dni po ostatniej infuzji oraz jeden pacjent zmarł z powodu sepsy 144 dni po ostatniej infuzji – oba zgony zostały uznane za prawdopodobnie niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Różnice pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów nie są istotne statystycznie.

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa infliksymabu vs placebo w populacji osób dorosłych – okres obserwacji 54 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Grupa badana n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p
Zgony&	ACCENT I	3/385 ^{\$\$} (0,8%)	0/188 ^{^\$} (0,0%)	Peto OR=4,45 [0,40; 49,79]	>0,05
	ACCENT II	0/138 ^{^\$} (0,0%)	0/144 ^{^\$} (0,0%)	-	-
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	ACCENT I	29/193 ^{^\$} (15,0%)	5/188 ^{^\$} (3,0%)	5,65 [2,23; 14,28]	<0,05
		23/192 ^{^\$} (12,0%)	2/188 ^{^\$} (1,0%)	11,26 [2,69; 48,09]	<0,05
	ACCENT II	5/138 ^{^\$} (4,0%)	12/144 ^{^\$} (8,0%)	0,43 [0,16; 1,20]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ACCENT I	54/193 ^{^\$} (28,0%)	55/188 ^{^\$} (29,0%)	0,96 [0,70; 1,31]	>0,05
	ACCENT II	19/138 ^{^\$} (14,0%)	33/144 ^{^\$} (23,0%)	0,60 [0,36; 1,00]#	>0,05
	ACCENT II (F)	3/15 (20,0%)	0/13 (0,0%)	Peto OR=7,51 [0,71; 79, 36]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ACCENT I	15/193 ^{^\$} (8,0%)	13/188 ^{^\$} (7,0%)	1,13 [0,53; 2,44]	>0,05
	ACCENT II	3/138 ^{^\$} (2,0%)	9/144 ^{^\$} (6,0%)	0,35 [0,10; 1,26]	>0,05
Poważne infekcje	ACCENT I	8/193 ^{^\$} (4,0%)	8/188 ^{^\$} (4,0%)	0,97 [0,37; 2,54]	>0,05
	ACCENT II	4/138 ^{^\$} (3,0%)	9/144 ^{^\$} (6,0%)	0,46 [0,15; 1,47]	>0,05
	ACCENT II (F)	1/15 (6,7%)	0/13 (0,0%)	Peto OR=6,47 [0,13; 329,19]	>0,05
Nowotwory	ACCENT I	3/192 ^{^\$} (2,0%)	2/188 ^{^\$} (1,0%)	1,47 [0,25; 8,55]	>0,05

F - populacja kobiet z przetokami odbytniczo-pochwowymi; *obliczenia własne Agencji na podstawie dostępnych danych z użyciem programu Review Manager 5.1.; ^92 (49,0%) pacjentów otrzymało w trakcie badania co najmniej dwie infuzje infliksymabu z powodu pogorszenia stanu zdrowia; \$ populacja ogólna; \$\$ populacja ogólna wszystkich pacjentów otrzymujących infliksymab # w AKL wnioskodawcy oszacowany wynik był istotny statystycznie; & dodatkowe dane wskazane przez analityków Agencji.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki badań, które zostały uznane przez analityków Agencji za przydatne przy rozpatrywaniu ocenianego problemu decyzyjnego: Dai 2014, Gonzaga 2009, Louis 2012, Domenech 2005, Wynands 2008, ENCORE 2014 (abstrakt) oraz TREAT 2012 (badania REACH, Domenech 2005, Wynands 2008 zostały przedstawione w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy jako dodatkowe badania o niższej wiarygodności, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy).

Tabela 20. Skrócowa charakterystyka dodatkowych badań włączonych do AWA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>REACH (Hyams 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Metodyka:</u> badanie wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Część otwarta badania: wszyscy pacjenci przyjmowali infliksymab w dawce 5 mg/kg w tygodniach 0, 2, 6; W 10. tygodniu badania pacjenci z odpowiedzią kliniczną zostali zrandomizowani do dwóch grup; N=112,</p> <p>Grupa badana I: infl ksymbab w dawce 5 mg/kg podawany co 8 tygodni, N=52;</p> <p>Grupa badana II: infliksymab w dawce 5 mg/kg podawany co 12 tygodni, N=51.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 112</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 54 tygodnie (13,5 miesiąca);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 6–17 lat, PCDAI >30 na początku badania, rozpoznana choroba Leśniowskiego-Crohna, potwierdzona przez badania endoskopowe i biopsję, które zostały wykonane co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, pacjenci, którzy co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania rozpoczęli terapię immunomodulatorami i otrzymywali je w stałej dawce przynajmniej do 2 tygodni poprzedzających badanie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący doodbytnicze lub pozajelitowe kortykosteroidy, pacjenci przyjmujący wcześniej infl ksymbab lub inną terapię blokerami TNF-α. 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą wskaźnika PCDAI (zmniejszenie wskaźnika przynajmniej o 15 pkt. oraz całkowita punktacja \leq 30 pkt), remisja choroby (PCDAI \leq 10 pkt.), jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III, profil bezpieczeństwa.
<p>Dai 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Metodyka:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (Chiny);</p> <p><u>Interwencje:</u> przerwanie leczenia podtrzymującego IFX po roku (IFX podawany zgodnie z chińskimi wytycznymi*, u części pacjentów leczenie skojarzone w trakcie indukcji - AZA i GKS);</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 216 (109 z chLC i 107 z WZJG);</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 12 m-cy od zakończenia rocznego leczenia podtrzymującego IFX;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z chLC, u których wykonano ileokolonoskopię przed oraz po rocznym leczeniu podtrzymującym IFX; IFX w leczeniu podtrzymującym przez co najmniej rok; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wygojenie śluzówki po 1 roku leczenia podtrzymującego (IBD); częstotliwość nawrotów choroby po 1 roku leczenia; remisja kliniczna (CDAI<150); całkowita remisja (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Domenech 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty naukowe</p>	<p><u>Metodyka:</u> badanie retrospektywne niekontrolowane, wieloośrodkowe (3 ośrodki Hiszpania)</p> <p><u>Interwencje:</u> indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg., możliwa intensyfikacja dawki (część pacjentów leczenie skojarzone z AZA, MTX, MMF);</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 27</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> średnia 8,8 +/- 11,2 m-cy (2-46 m-cy)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sterydozależna lub sterydooporna postać luminalna chLC; • częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie indukcyjne wg schematu 5 mg/kg IFX w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące IFX co 8 tyg.; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa po indukcji leczenia; • nawrót choroby po indukcji remisji w trakcie trwania leczenia podtrzymującego i po jego zakończeniu; • czas do nawrotu choroby (po indukcji i rocznej terapii podtrzymującej); • czynniki predykcyjne trwałej odpowiedzi na leczenie podtrzymujące; • bezpieczeństwo;
<p>Gonzaga 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant naukowy</p>	<p><u>Metodyka:</u> retrospektywne, kontrolowane badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (USA)</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg.; • Grupa B: przerwanie leczenia po rocznej terapii podtrzymującej; <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: 111 • Grupa B: 42 <p><u>Czas obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: 49,4 +/- 19,8 m-ca • Grupa B: 42,4 +/- 19,1 m-ca 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z oporną umiarkowaną lub ciężką postacią chLC; • przynajmniej roczna terapia podtrzymująca IFX; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów przerywających leczenie infl ksymabem po roku leczenia podtrzymującego; • czas do przerwania leczenia infl ksymabem po roku leczenia podtrzymującego; • długość terapii IFX oraz konieczność zwiększenia dawki u pacjentów kontynuujących leczenie IFX oraz u pacjentów przerywających terapię IFX po co najmniej roku leczenia • przyczyny zakończenia terapii IFX (bezpieczeństwo);
<p>Louis 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant naukowy</p>	<p><u>Metodyka:</u> prospektywne badanie kohortowe, wieloośrodkowe (20 ośrodków we Francji i Belgii);</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie leczenia podtrzymującego IFX po roku - roczna terapia skojarzona IFX + IMM (AZA >2 mg/kg m.c., 6-MP >1,5 mg/kg m.c. lub MTX >15 mg/kg m.c.) <p><u>Liczba pacjentów:</u> 115</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 28 m-cy ± 2 m-ce;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek >17 r.ż.; • pacjenci z aktywną luminalną postacią chLC ; • infuzja IFX w leczeniu podtrzymującym przez co najmniej rok; • w remisji wolnej od GKS (CDAI < 150 pkt) od co najmniej 6 m-cy; • przynajmniej 2 dawki IFX w ciągu ostatnich 6 m-cy i stałe dawkowanie IMM od co najmniej 3 m-cy; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie, ostre reakcje związane z infuzją lub reakcje poinfuzyjne; • zmiany okołodobytowe z przetokami bez przewagi postaci luminalnej, • przewlekła aktywna postać z przetokami obejmująca głównie jelito czcze lub proksymalny odcinek jelita krętego; • stomia; • ostre objawy pozajelitowe; • ciąża, karmienie piersią; 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia nawrotu choroby i czynniki związane ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby; • skuteczność ponownej terapii IFX, u pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu choroby; • bezpieczeństwo i tolerancja;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Wynands 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Metodyka:</u> retrospektywna analiza przypadków, wieloośrodkowe (2 ośrodki we Francji);</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg.; Grupa B: indukcja IFX 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tyg., następnie leczenie podtrzymujące co 8 tyg. przez rok; <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: 16 Grupa B: 20 <p><u>Czas obserwacji:</u> 12 m-cy od zakończenia rocznego leczenia podtrzymującego IFX;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci z ciężką postacią chLC (sterydooporność lub sterydozależność i/lub nietolerancja lub brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne); IFX co najmniej 3 dawki; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna (HBI <5); nawrót choroby; bezpieczeństwo;

* w publikacji nie wskazano danych bibliograficznych

Wyniki z dodatkowych publikacji

REACH

Na podstawie wyników badania REACH w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, można stwierdzić, iż podanie infliksymabu wiąże się uzyskaniem remisji (PCDAI ≤ 10) u około 56% dzieci, natomiast odpowiedź na leczenie (redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI < 30) uzyskuje ok. 63% dzieci.

Tabela 21. Ocena skuteczności infliksymabu w podtrzymującej fazie leczenia w populacji dzieci na podstawie badania REACH (Hyams 2007) – okres obserwacji 54 tyg.

Punkt końcowy	Grupa badana IFX – 5 mg/kg co 8 tyg. n/N (%)
Remisja (PCDAI ≤ 10)	29/52 (55,8%)
Odpowiedź na leczenie (redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI <30)	33/52 (63,5%)

W badaniu REACH (Hyams 2007) w 54 tygodniu, w populacji dzieci stosującej infliksymab w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, zdarzenia niepożądane odnotowano u 96,2% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 15,1% pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do braku kontynuacji leczenia w badaniu odnotowano u 3,8% chorych. Podczas badania nie odnotowano przypadków zgonów.

Tabela 22. Bezpieczeństwo stosowania infliksymabu w populacji dzieci na podstawie badania REACH (Hyams 2007) – okres obserwacji 54 tyg.

Punkt końcowy	IFX – 5 mg/kg co 8 tyg.
	n (%), N=53
Zdarzenia niepożądane ogółem	51 (96,2%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do braku kontynuacji leczenia w badaniu	2 (3,8%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	8 (15,1%)
Infekcje	39 (73,6%)
Ciężkie infekcje	3 (5,7%)
Zwężenie światła jelita	1 (1,9%)
Reakcje związane z podaniem (wlewem)	9 (17,0%)
Zapalenie płuc	2 (3,8%)
Pólpasiec	2 (3,8%)

Gonzaga 2009

W retrospektywnym badaniu Gonzaga 2009 obserwacji poddano 153 dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy przegrali stosowanie IFX po co najmniej roku leczenia (grupa A) oraz którzy kontynuowali terapię (grupa B). W grupie pacjentów, którzy przegrali leczenie znalazły się 42 osoby (27,5%), natomiast w grupie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie 111 osób (72,5). Średnia wieku w grupie A wyniosła 39 lat, większość stanowiły kobiety (57%) oraz osoby rasy kaukaskiej (86%), średnia długość czasu trwania choroby wyniosła 14,7 lat. W grupie B średnia wieku wyniosła 40 lat, kobiety stanowiły 60% populacji, osoby rasy kaukaskiej 92%, natomiast średnia długość trwania choroby 13,3 roku.

Zgodnie z wynikami publikacji Gonzaga 2009 średni czas trwania terapii podtrzymującej IFX wyniósł 42,4 m-ca w grupie pacjentów, która przegrala leczenie po co najmniej 1 roku oraz 49,4 m-ca w grupie kontynuującej leczenie.

Najczęstszą przyczyną przerwania terapii w grupie A była nieskuteczność leczenia IFX (38,2%) i zdarzenia niepożądane (45,2%), w tym reakcje alergiczne tj. bóle stawów (16,7%), ostra ogólnoustrojowa reakcja alergiczna (7,1%), duszność podczas infuzji (7,1%) oraz wysypka (7,1%). U jednego pacjenta rozwinęło się grzybicze zapalenie płuc. Odnotowano także 2 zgony (niezwiązane z podawaniem IFX).

Tabela 23. Przyczyny przerwania leczenia IFX w badaniu Gonzaga 2009

Badanie	Przyczyny przerwania terapii	Grupa I n/42 (%)
Gonzaga 2009	Spadek skuteczności IFX	16 (38,1)
	Zdarzenia niepożądane	19 (45,2)
	• Reakcje alergiczne	12 (28,6)
	• Duszność	3 (7,1)
	• Ból głowy	2 (4,8)
	• Infekcje	1 (2,4)
	• Hepatotoksyczność	1 (2,4)
	Nieprzestrzeganie terapii (noncompliance)	2 (4,8)
	Brak ubezpieczenia	2 (4,8)
	Zgon	2 (4,8)
	Inne	1 (2,4)

Dodatkowe stosowanie leczenia immunosupresyjnego było zbliżone w obu grupach (78,6% vs 83,8%), podobnie jak konieczność zwiększenia dawki IFX (57,2% vs 50,5%). Odsetek pacjentów z wcześniejszym epizodycznym stosowaniem IFX był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów, która przegrala stosowanie IFX po co najmniej roku leczenia.

Tabela 24. Wyniki skuteczności badania Gonzaga 2009

Badanie	Punkt końcowy	Grupa I n/42 (%)	Grupa II n/111 (%)	Wartość p
Gonzaga 2009	Dodatkowe leczenie immunosupresyjne	33 (78,6)	93 (83,8)	0,47
	Wcześniejsze stosowanie IFX	12 (28,6%)	13 (11,7%)	0,025
	Zwiększenie dawki IFX	24 (57,2)	56 (50,5)	bd

Wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię podtrzymującą, przynajmniej przez 1 rok ok. 25% osób przegralo leczenie w ciągu kolejnych 4 lat (5 lat po rozpoczęciu terapii INF). Proporcja ta wzrosła do 50% w 6 roku od rozpoczęcia terapii. Najniższy odsetek zakończeń leczenia IFX (3,7%) wystąpił między 2-3 rokiem terapii, najwyższy (13,2%) między 5-6 rokiem terapii.

Louis 2012

Do prospektywnego badania Louis 2012 włączono 115 dorosłych pacjentów z chLC, którzy stosowali terapię podtrzymującą IFX co najmniej rok i mieli remisję wolną od kortykosteroidów od co najmniej 6 miesięcy. Po przerwaniu przyjmowania IFX pacjentów poddano rocznej obserwacji. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 39 lat, większość stanowiły kobiety (57%), średni czas trwania choroby to 7,8 roku, czas stosowania IFX 2,2 roku, natomiast średnia liczba punktów w skali CDAI wyniosła 37.

Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 28 miesięcy, u 52 (45,2%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, w tym u 44 osób w pierwszym oraz u 7 osób w drugim roku po zakończonej terapii (mediana czasu do wystąpienia nawrotu wyniosła 16,4 miesiąca). Estymowana proporcja nawrotów po 1 oraz po 2 roku wyniosła odpowiednio 43,9% (SD = 5,0%) i 52,2% (SD=5,2%).

Tabela 25. Wyniki skuteczności badania Louis 2012 – leczenie podtrzymujące

Badanie	Punkty końcowe	n/N (%)
Louis 2012	Nawrót choroby po zakończeniu terapii podtrzymującej IFX:	52/115 (45,2%)
	• w 1 roku po zakończeniu terapii	44/52 (84,6%)
	• w 2 roku po zakończeniu terapii	7/52 (13,4%)

Mediana czasu od przerwania leczenia do ponownej terapii IFX, wyniosła 6,6 miesięcy (zakres 4,0-10,8). U wszystkich pacjentów z nawrotem choroby rozpoczęto ponowną terapię IFX. 30 dni po wznowieniu terapii u 40 pacjentów przeprowadzono ponowną ocenę skuteczności. Wśród nich remisję odnotowano u 37 osób (92,5%), odpowiedź kliniczną u 39 (97,5%). Dodatkowo przed podaniem 3 dawki IFX ocenie poddano 43 pacjentów, wśród których u 38 (88,4%) wystąpiła remisja, a u 42 (97,7%) odpowiedź na leczenie. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Wyniki skuteczności badania Louis 2012 – ponowne leczenie

Badanie	Punkty końcowe	Wartość n/N (%)
Louis 2012	Ocena po 30 dniach ponownej terapii:	40/52 (76,9)
	• remisja choroby	37/40 (92,5%)
	• odpowiedź kliniczna	39/40 (97,5%)
	Ocena po 3 dawkach IFX:	43/52 (82,7%)
	• remisja choroby	38/43 (88,4%)
	• odpowiedź kliniczna	42/43 (97,7%)

Dai 2014

W prospektywnym badaniu Dai 2014 ocenie poddano 109 dorosłych pacjentów z chLC, którzy przez rok stosowali terapię podtrzymującą IFX. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 32 lata, 68% stanowiły kobiety, mediana punktów w skali CDAI oceniona na początku leczenia IFX wyniosła 328.

Zgodnie z publikacją 84,4% pacjentów po rocznej terapii podtrzymującej IFX, osiągnęło remisję kliniczną choroby, u 71,56% nastąpiło wygojenie śluzówki natomiast 56,88% osiągnęło całkowitą remisję kliniczną (remisja kliniczna + wygojenie śluzówki).

W rocznym okresie obserwacji po zakończonej terapii podtrzymującej IFX, z powodu nawrotu choroby ponowną terapię IFX rozpoczęto u 23 pacjentów (21,1%) (mediana czasu do wznowienia terapii wyniosła 4,8 miesiąca), wśród nich 18 (78,26%) odpowiedziało na leczenie.

Tabela 27. Wyniki skuteczności badania Dai 2014

Badanie	Punkty końcowe	n/N (%)
Dai 2014	Nawrót choroby po roku obserwacji	23/109 (21,1%)
	Remisja leczenia po wznowieniu leczenia IFX	18/23 (78,3%)

Wynands 2008

Do retrospektywnego badania Wynands 2008 włączono 20 pediatrycznych pacjentów z chLC leczonych IFX w terapii podtrzymującej przez rok, u których okres obserwacji po przerwaniu terapii IFX wyniósł co najmniej 12 miesięcy. Średnia wieku pacjentów wyniosła 10,7 roku, 60% stanowili chłopcy, długość choroby przed rozpoczęciem terapii IFX to średnio 3 lata. Po rocznym, podtrzymującym leczeniu u 11 osób (55,0%) odnotowano remisję choroby, 8 dzieci (40%), które doświadczyło nawrotu choroby wymagało zwiększenia dawki IFX, 1 pacjenta wykluczono w 6 miesiącu z powodu wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego.

11 pacjentów z remisją choroby, po zakończeniu leczenia podtrzymującego IFX, poddano rocznej obserwacji. Wśród nich u 8 (72,7%) odnotowano nawrót choroby (mediana do wystąpienia nawrotu 3 miesiące, średnia 4,1 miesiąca). Ze dzieci poddanych 12-miesięcznej terapii podtrzymującej, utrzymanie remisji choroby 6 miesięcy po zakończeniu leczenia odnotowano u 4, natomiast 12 miesięcy po zakończeniu leczenia u 3 pacjentów. Po tym okresie dwoje dzieci wymagało interwencji chirurgicznej (18,2%), natomiast u 9 (81,2%) ponownie rozpoczęto terapię IFX.

Tabela 28. Wyniki skuteczności badania Wynands 2008 – po 12 m. obserwacji po zakończeniu terapii IFX

Badanie	Punkty końcowe	n/N (%)
Wynands 2008	Utrzymanie remisji klinicznej	3/11 (27,3)
	Nawrót choroby	8/11 (72,7)

Domenech 2005

Do retrospektywnego badania Domenech 2005 włączono 27 dorosłych pacjentów z chLC, których poddano rocznej terapii podtrzymującej IFX oraz po jej zakończeniu co najmniej 6 – miesięcznej obserwacji. Wśród pacjentów 13 miało chLC w postaci luminalnej i 14 w postaci okołodbytniczej. Średnia wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 32,5 roku, 55,6% stanowili mężczyźni, od momentu zdiagnozowania chLC minęły średnio 94 miesiące.

4 z 27 osób zostało wykluczonych z analizy, ze względu na wystąpienie nawrotu choroby, jeszcze w trakcie terapii podtrzymującej IFX. Wśród pozostałych 23 pacjentów, którzy ukończyli roczną terapię podtrzymującą średni czas obserwacji wyniósł 8,8 miesiąca ($\pm 11,2$), w tym czasie nawrót choroby odnotowano u 11 osób (9 u pacjentów z postacią luminalną chLC i 3 z postacią okołodbytniczą). Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby wyniósł 5,2 miesiąca ($\pm 5,5$). Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią okołodbytniczą wyniosło 45% w ciągu 6 miesięcy oraz 34% w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia IFX. Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią luminalną w ciągu 12 miesięcy wyniosło 83%.

Tabela 29. Wyniki skuteczności badania Domenech 2005

Badanie	Punkty końcowe	Wynik
Domenech 2005	Nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia IFX [n/N (%)]	11/23 (48,8)
	Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby [miesiąc (\pm SD)]	5,2 ($\pm 5,5$)
	Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby:	
	Postać okołodbytnicza, po 6 miesiącach	45%
	Postać okołodbytnicza, po 12 miesiącach	34%
	Postać luminalna, po 12 miesiącach	83%

Rejestr ENCORE (2014)

W odnalezionym abstrakcie ENCORE 2014 przedstawione zostały dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania IFX wśród pacjentów z chLc, zgromadzone w The European National Crohn's Observational Registry. Dane obejmują okres 5 lat (od 2003 do 2008 roku) i pochodzą z 9 państw UE. Analiza ocenia ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych/ nowotworów złośliwych (ZL/NZ) oraz zdarzeń niepożądanych (ZN) u pacjentów, którzy otrzymywali IFX, standardową terapię (ST) lub zamienili ST na IFX.

Z 2662 pacjentów włączonych do analizy, 1121 stosowało ST, 1541 pacjentów IFX, a 298 zmieniło ST na IFX. Okres obserwacji w poszczególnych grupach wyniósł kolejno 3 750, 6 417 oraz 972 pacjento-lat. Zgodnie z wynikami publikacji częstość występowania jakichkolwiek oraz ciężkich przypadków wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych/ nowotworów złośliwych była zbliżona we wszystkich 3 grupach. Wśród najczęstszych ZL/NZ odnotowano raka podstawnokomórkowego (kolejno 0,5%; 0,3%; 0,0%), raka piersi (kolejno 0,3%; 0,3%; 0,0%). W analizie wieloczynnikowej czasu do pierwszego zdarzenia ZL/NZ, z uwzględnieniem wieku i czasu trwania choroby, stosowanie IFX nie wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia omawianych zdarzeń (HR dla IFX vs ST 1,44 (95% CI: 0,86; 2,42)). Wiek oraz czas trwania choroby (≥ 6 vs < 6 lat) były związane z istotnie zwiększonym ryzykiem (odpowiednio HR = 1,05 (95% CI: 1,03; 1,06) oraz HR = 2,09 (95% CI: 1,22; 3,56)). Zgodnie z analizą wrażliwości, biorąc pod uwagę czas od podania ostatniej dawki IFX w odniesieniu do wystąpienia niekorzystnego zdarzenia uzyskano podobny efekt.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa – rejestr ENCORE

Punkt końcowy	ST N=1121	INF N=1541	Zmiana ST na IFX N=298
Zdarzenia niepożądane [n (%)]			
Jakiegokolwiek ZN	724 (64,6)	1300 (84,4)	226 (75,8)
Ciężkie ZN	391 (34,9)	792 (51,4)	136 (45,6)
Jakiegokolwiek ZL/NZ	21 (1,9)	49 (3,2)	8 (2,7)
Ciężkie ZL/NZ	15 (1,3)	44 (2,9)	6 (2,0)
Zdarzenia niepożądane na 1000 pacjento-lat (95% CI)			
Jakiegokolwiek ZN	193,1 (179,2; 207,6)	202,6 (191,7; 213,9)	232,6 (203,3; 265,0)
Ciężkie ZN	104,3 (94,2; 115,1)	123,4 (115,0; 132,3)	140,0 (117,4; 165,6)
Jakiegokolwiek ZL/NZ	5,6 (3,5; 8,6)	7,6 (5,6; 10,1)	8,2 (3,6; 16,2)
Ciężkie ZL/NZ	4,0 (2,2; 6,6)	6,9 (5,0; 9,2)	6,2 (2,3; 13,4)

Rejestr TREAT (2012)

Celem analizy była długookresowa ocena bezpieczeństwa stosowania IFX i innych leków w chorobie Leśniowskiego-Crohna, na podstawie danych dostępnych w rejestrze TREAT (Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool). Zebrane dane pochodzą sprzed 23 lutego 2010 roku i obejmują pacjentów z Ameryki Północnej. Do analizy włączono 6 273 pacjentów poddanych co najmniej 5-letniej obserwacji, w tym 3 420 osób leczonych IFX (liczba pacjento-lat wyniosła 17 712, 89,9% osób otrzymało ≥ 2 infuzji) oraz 2 853 osób poddanych innej terapii (liczba pacjento-lat to 13 251). Średnia długość obserwacji wyniosła 5,2 roku.

Z 6 273 pacjentów 191 (3%) zmarło podczas rejestracji uczestników do analizy, w tym 109 osób otrzymywało IFX, a 82 osób poddanych innej terapii. Zgodnie z wynikami skorygowany o czas współczynnik śmiertelności (ang. „time-adjusted mortality rates”) w grupie IFX był zbliżony do grupy niestosującej IFX (0,58 vs 0,59 na 100 pacjento-lat, RR (95% CI) wyniósł 0,96 (0,72; 1,28)).

Nieskorygowany współczynnik poważnych infekcji występujących w ciągu 3 miesięcy od leczenia wyniósł kolejno 2,06 oraz 1,42 na 100 pacjento-lata (współczynnik RR (95%) = 1,45 (1,10; 1,91)). W szerszej analizie uwzględniającej poważne zakażenia wychodzące poza 3-miesięczne ramy czasowe nieskorygowany współczynnik poważnych infekcji wyniósł 2,04 na 100 pacjento-lata w grupie leczonej IFX oraz 1,00 na 100 pacjento – lata w grupie stosującej inne leczenie (RR (95% CI) wyniósł 2,04 (1,45; 2,89)).

Nieskorygowany współczynnik wystąpienia nowotworów był podobny w obu grupach (0,78 vs 0,85 na 100 pacjento-lat, RR (95% CI) wyniósł 0,90 (0,69; 1,18)). Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – rejestr TREAT

Grupa*	Liczba pacjentów**	Liczba zdarzeń***	Liczba pacjento-lat	Częstość na 100 pacjento-lat	Nieskorygowany RR (95% CI)	Wartość p
Śmiertelność						
IFX	3 764	109	18 825	0,58	0,96 (0,72; 1,28)	0,81
Inne leki	4 113	82	13 979	0,59		
Poważne infekcje						
IFX	3 428	333	16 296	2,04	2,04 (1,45; 2,89)	<0,001
Inne leki	4 557	147	14 710	1,00		
Poważne infekcje w ciągu 3 m-cy						
IFX	2 942	163	7 923	2,06	1,45 (1,10; 1,91)	0,008
Inne leki	5 597	317	22 344	1,42		
Nowotwory						
IFX	3 764	139	17 712	0,78	0,90 (0,69; 1,18)	0,46
Inne leki	4 010	113	13 251	0,85		

* dla punktów końcowych śmiertelność oraz nowotwory grupa IFX uwzględnia pacjentów którzy przyjmowali infliksymab przed wystąpieniem zdarzenia (do roku przed włączeniem do rejestru), natomiast dla punktu końcowego poważne infekcje grupa IFX uwzględnia pacjentów którzy przyjmowali infliksymab przed wystąpieniem zdarzenia (do 12 tygodni przed włączeniem do rejestru). Dane dot. pacjentów mogą być wykorzystane w obydwu analizowanych grupach, w zależności od daty pierwszego użycia IFX.

** w trakcie trwania rejestru, pacjent może dostarczać dane do więcej niż jednej grupy (lek lub dawkowanie)

*** dane dostępne od początku rejestru (nowotwory i śmiertelność) lub od początku 2002 roku (poważne infekcje)

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

Najczęściej występujące działania niepożądane (występujące bardzo często, tj. $\geq 1/10$) wg ChPL Remsima to zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem Herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją i ból w miejscu podania.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących z EPAR, raportów FDA, raportów Health Canada, raportów Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i raportów Uppsala Monitoring Centre. Nie odnaleziono żadnych komunikatów na stronach EMA i URPL. W dokumencie EPAR przedstawione najczęstsze działania niepożądane pokrywały się z tymi wymienionymi w ChPL.

W pozostałych wymienionych raportach zwracano uwagę na ryzyko występowania nowotworów (FDA, Health Canada, Raporty Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb) w tym chłoniaków (FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb) i białaczki (FDA, Uppsala Monitoring Centre Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb), zapalenia/neuropatii nerwu wzrokowego (FDA, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb), ryzyko wystąpienia gruźlicy (FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb), ryzyko występowania zakażeń, w tym poważnych zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych (FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb).

Opisane powyżej działania niepożądane oraz inne działania niepożądane z raportów (wymienione w analizie klinicznej wnioskodawcy) zostały opisane w ChPL oraz wymienione jako przeciwwskazania oraz specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku.

4.3. Komentarz Agencji

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy przedstawiono badania oceniające infliksymab w odniesieniu do „klinicznych punktów końcowych” określonych w wytycznych EUnetHTA *Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints*³ takich jak uzyskanie remisji.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono opracowań wtórnych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu. Poniżej opisano wyniki dla najaktualniejszego zidentyfikowanego pełnotekstowego przeglądu systematycznego z 2015 roku (Hazlewood 2015), które mogą być pomocne przy ocenie przedmiotowego wniosku.

Przegląd systematyczny Hazlewood 2015, dotyczył porównania efektywności klinicznej terapii biologicznych i immunosupresantów stosowanych w celu indukcji i podtrzymania remisji u pacjentów z chLC. Do analizy włączono 35 randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną: metotreksatu, azatiopryny/6-merkaptopuryny, infliksymabu, adalimumabu, certolizumabu, vedolizumabu i terapii skojarzonych w porównaniu do placebo lub aktywnego komparatora, stosowanych w celu indukcji i podtrzymania remisji u dorosłych pacjentów z chLC. Na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej można stwierdzić, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących infliksymab lub infliksymab w skojarzeniu z azatiopryną w porównaniu do placebo utrzymuje remisję w terapii podtrzymującej (odpowiednio OR=2,8 [95% CI: 1,8; 4,5] oraz OR=5,2 [95% CI: 2,8; 11,0]), natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego dla porównania stosowania skojarzenia infliksymabu i metotreksatu z placebo. Według autorów publikacji, rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych było istotnie statystycznie więcej w grupie infliksymabu względem placebo (OR=2,7 [95% CI: 1,6; 4,7]), natomiast dla porównania infliksymabu w terapii skojarzonej (z metotreksatem bądź azatiopryną) względem placebo odnotowane różnice (na niekorzyść grupy z infliksymabem) były nieistotne statystycznie.

Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy potwierdzają wnioski płynące z przeglądu systematycznego Hazlewood 2015, wskazujące na istotną statystycznie przewagę infliksymabu względem placebo w odniesieniu do uzyskania remisji w leczeniu podtrzymującym. Należy przy tym podkreślić, iż wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej technologii na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest ograniczone ze względu na brak badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymabu w populacji zgodnej z wnioskowanym projektem programu lekowego pod względem ocenianej populacji oraz długości trwania terapii podtrzymującej.

³ <http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-clinical-endpoints>

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

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima (infliksymab) w przedłużonym do 2 lat leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego. Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymabu do dwóch lat w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (...)”

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz analiza minimalizacji-kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

„Okres leczenia biologicznego infliksymabem między 13. a 24. miesiącem od włączenia do programu porównano łącznie ze:

- stosowaniem infliksymabu lub adalimumabu w ramach jednorocznego programu lekowego u części pacjentów, u których wystąpił nawrót/zaostrenie choroby po skutecznym leczeniu w programie jednorocznym;
- standardowym leczeniem u części pacjentów, u których nie wystąpił nawrót/zaostrenie choroby po skutecznym leczeniu w programie jednorocznym i pacjentów, u których nie było możliwości stosowania tego leczenia (np. pacjenci z nawrotem choroby w okresie do 16. i 8. tygodnia od zakończenia terapii w programie odpowiednio z zastosowaniem infliksymabu i adalimumabu).”

Komentarz analityków Agencji: Okres leczenia biologicznego produktem Remsima przez 2 lata od momentu włączenia do programu lekowego porównano z roczną terapią adalimumabem/infliksymabem, a następnie standardowym leczeniem.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w:

- perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) – CUA i CMA;
- perspektywie wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta) – CUA.

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej oszacowania przeprowadzono w następujących horyzontach czasowych:

- dożywotnim (65,3 lata) – CUA,
- rocznym / dwuletnim – CMA.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

CUA wykonano w oparciu o model Markova stworzony w skoroszycie Microsoft Excel. Główne stany zdrowia uwzględnione w modelu to: „Program lekowy”, „Po skutecznym leczeniu”, „Brak leczenia biologicznego” oraz „Zgon”. W modelu przyjęto 4-tygodniową długość cyklu.

Do modelu włączani są pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie w programie lekowym oraz ci, u których wystąpił nawrót choroby i mają możliwość ponownego włączenia do programu. Założono, że po włączeniu pacjenta do leczenia pierwsze efekty leczenia występują od 2 cyklu 4-tygodniowego. Do momentu pierwszej oceny

skuteczności (16 tyg. dla ADA i 14 tyg. dla IFX) założono stosowanie leków biologicznych u wszystkich pacjentów. Po tym czasie wyłączano pacjentów, którzy nie osiągnęli stanu odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanego jako CDAI>220). W modelu założono, że pacjenci kontynuują leczenie do końca maksymalnego czasu określonego w programie lekowym z wyjątkiem osób z utratą odpowiedzi, osób, które zrezygnowały z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz u części osób po zabiegach chirurgicznych. Do modelu nie byli włączani pacjenci, u których nawrót choroby wystąpił przed czasem określonym w zapisach programu (tj. przed 16 tyg. w przypadku IFX i przed 8 tyg. w przypadku ADA). Założono, że pacjenci nieuzyskujący odpowiedzi na leczenie, pacjenci tracący tą odpowiedź i pacjenci wyłączani z terapii z powodu działań niepożądanych nie mogą zostać ponownie włączeni do programu.

W ramach modelowania wpływu na wynik analizy podstawowej przyjęcia innych założeń, wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości CUA oraz deterministyczną analizę wrażliwości CMA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz o dodatkowe publikacje odnalezione w trakcie przeglądu systematycznego (szczegóły zawiera tabela poniżej).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty różniące, jak: koszt leków, koszt podania pacjentowi leku w ramach programu lekowego, koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego i koszt opieki wspomagającej/dodatkowej opieki wśród pacjentów.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględnione w modelu pochodzą z przeglądu systematycznego badań do oceny użyteczności wnioskodawcy, z którego w analizie podstawowej CUA wykorzystano publikację *Bodger 2009* dotyczącą jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia uzyskaną za pomocą kwestionariusza EQ-5D raportowaną dla cykli 8-tygodniowych.

Tabela 32. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Koszt IFX [zł]			Wniosek refundacyjny oraz propozycja instrumentu dzielenia ryzyka
Koszt ADA [zł]		4 363,63	Obwieszczenie MZ
Użyteczność	<i>full response</i>	0,8320	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie badania Bodger 2009
	<i>partial response</i>	0,6890	
	<i>non response</i>	0,4225	
	<i>surgery</i>	0,7296	
Skuteczność	Odsetek odpowiedzi na leczenie - IFX	67%	Dane z badań ACCENT I, ACCENT II, Targan1997 i Present 1999
	OR odpowiedzi na leczenie (IFX vs ADA)	OR=1	Założenie na podstawie Osterman 2014, Tursi 2014a, Hazlewood 2015, Stidham 2014
	Utrzymanie remisji w trakcie leczenia (etap podtrzymujący)	IFX vs PLC: OR=2,80 IFX vs ADA: OR=1	Założenie na podstawie Hazlewood 2015, Stidham 2014, Osterman 2014, Tursi 2014a, opinia ekspertów
	Redukcja ryzyka przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego	RR=0,45	Założenie na podstawie Bodger 2009
	Iloraz szans ryzyka nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego trwającego o 12 mies. dłużej	OR=1	Założenie na podstawie Gisbert 2015, Brooks 2015
	Prawdopodobieństwo zaprzestania stosowania leków z powodu działań niepożądanych	W grupie IFX: 8,82% OR dyskontynuacji IFX vs ADA=5,56	Dane z badań ACCENT I i ACCENT II, Hazlewood 2015

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do kilku lat) i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi (...);
- Do najważniejszych ograniczeń modelowania należy zaliczyć dostępność informacji na temat efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego) i zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (...). Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych. Brak opublikowanych danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów poddawanych „przerywanemu” schematowi leczenia biologicznego spowodował konieczność przyjęcia pewnego uproszczenia przy ocenie przebiegu leczenia biologicznego w warunkach polskich. Wszystkie uproszczenia zostały zaakceptowane przez ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Przykładem jest zakładany brak możliwości ponownego włączenia do programu wśród pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 16 tyg. od zakończenia leczenia infliksymabem i 8 tyg. od zakończenia leczenia adalimumabem. W praktyce klinicznej u takich pacjentów podejmowane są dodatkowe próby leczenia nieuwzględniającego leków biologicznych i po pewnym czasie (w przypadku kolejnego nawrotu, utrzymania się aktywnej choroby pomimo innego leczenia) możliwe jest ponowne włączenie do programu u części takich pacjentów. W analizie podstawowej uwzględniono maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji co było uwarunkowane brakiem w pełni wiarygodnych informacji na temat rzeczywistych kosztów terapii w analizowanym programie i charakterem wnioskowanego sposobu refundacji (ceny o charakterze maksymalnym). Uwzględnienie dostępnych informacji na temat średniego kosztu jednostkowego analizowanych leków (dla wszystkich wskazań) nie spowodowało zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.
- Ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest również założenie braku sekwencyjności terapii choroby Crohna – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej bez możliwości zastosowania innego leku biologicznego. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego (...) jest problematyczne w przypadku uwzględnienia interwencji cechujących się wysokim ryzykiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych, czy częstszym występowaniu okresu po zakończeniu leczeniu uniemożliwiającym ponowne włączenie do programu – wysokim ryzykiem przejścia do stanu związanego z istotnie niższym kosztem opieki, nieuwzględniającym leczenia biologicznego. To założenie może prowadzić do wykazania opłacalności danej interwencji głównie w rezultacie niskiej ogólnej skuteczności klinicznej. (...) ten aspekt przynajmniej częściowo wpływał na wnioski dotyczące porównania wnioskowanej technologii z infliksymabem, o czym świadczą przeciwstawne wyniki analizy minimalizacji kosztów i analizy kosztów-efektywności.”

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (wynik analizy jest tożsamy dla perspektywy wspólnej, ponieważ pacjent nie ponosi kosztów leków).

Tabela 33. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez RSS (z RSS)

Długość terapii	Parametr	Lek Remsima	Infliksymab	Adalimumab
1 rok	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	45 591 (45 591)	73 497 (73 497)
	Koszt inkrementalny [zł]	-	0	-27 906
2 lata	Koszt leczenia [zł]	[redacted]	89 011	143 494
	Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez rok związane jest z koniecznością poniesienia przez płatnika publicznego kosztów w wysokości [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS; stosowanie infliksymabu i adalimumabu przez rok w ramach programu lekowego związane jest z koniecznością poniesienia przez płatnika publicznego kosztów w wysokości, odpowiednio 45 591 zł i 73 497 zł. Stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez 2 lata związane jest z koniecznością poniesienia przez płatnika publicznego kosztów w wysokości [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS; stosowanie infliksymabu i adalimumabu przez 2 lata w ramach programu lekowego związane jest z koniecznością poniesienia przez płatnika publicznego kosztów w wysokości, odpowiednio 89 011 zł i 143 494 zł.

Uwagi analityków Agencji do powyższych oszacowań przedstawiono w rozdz. 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności bez RSS (z RSS)

Parametr	Lek Remsima stosowany przez 2 lata	Infliksymab stosowany przez rok	Adalimumab stosowany przez rok
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt leczenia [zł]	181 974 [redacted]	154 227 (154 227)	193 899 (193 899)
Koszt inkrementalny [zł]	-	27 747 [redacted]	-11 925 [redacted]
Efekt [QALY]	14,0130	13,9847	14,0081
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0283	0,0049
CUR [zł/QALY]	12 986 [redacted]	11 028 [redacted]	13 842 [redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	980 502 [redacted]	dominacja (dominacja)
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszt leczenia [zł]	186 228 [redacted]	158 492 (158 492)	198 105 (198 105)
Koszt inkrementalny [zł]	-	27 736 [redacted]	-11 877 [redacted]
Efekt [QALY]	14,0130	13,9847	14,0081
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0283	0,0049
CUR [zł/QALY]	13 290 [redacted]	11 333 [redacted]	14 142 [redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	980 107 [redacted]	dominacja (dominacja)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce infliksymabu stosowanego przez rok jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR dla porównania leku Remsima stosowanego przez 2 lata vs infliksymabu stosowanego przez rok wyniósł z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 980 502 zł/QALY (z RSS: [redacted]) zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 980 107 zł/QALY (z RSS: [redacted]). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, zatem oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo. Ponadto, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce adalimumabu stosowanego przez rok jest terapia dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartość progowa ceny zbytu netto o której mowa w Rozporządzeniu MZ ws. wymagań minimalnych § 5. ust. 2 pkt 4

Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu aktualnego na dzień złożenia wniosku (119 522 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z infliksymabem stosowanym przez rok z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 809,74 zł (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 809,98 zł (z RSS: [redacted]). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu aktualnego na dzień złożenia wniosku (119 522 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z adalimumabem stosowanym przez rok z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 1 597,17 zł (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 1 596,14 zł (z RSS: [redacted]). Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wartość progowa ceny zbytu netto o której mowa w Rozporządzeniu MZ ws. wymagań minimalnych § 5. ust. 6 pkt 3

W związku z brakiem randomizowanych badań porównujących wnioskowaną technologię (stosowanie infliksymabu przez okres do 2 lat) z technologiami aktualnie refundowanymi (infliksymab i adalimumab stosowane przez okres do 1 roku) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Remsima, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. infliksymabu stosowanego przez rok) wynosi z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 744,14 zł (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 744,57 zł (z RSS: [redacted]).

Wartość progowa urzędowej ceny zbytu (UCZ) o której mowa w w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima z perspektywy płatnika publicznego, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wartość progowa UCZ o której mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, bez RSS (z RSS)

Długość terapii	vs infliksymab	vs adalimumab
1 rok	1 436,40 [redacted]	2 463,18 [redacted]
2 lata	1 538,62 [redacted]	2 632,07 [redacted]

W opinii analityków Agencji przedstawione w tabeli powyżej oszacowania (tabela 35) nie są poprawne ze względu na przyjęcie nieprawidłowych założeń w CMA oraz ze względu na fakt, że są przedstawione łącznie dla populacji dorosłych i dzieci (oszacowania analityków Agencji osobno dla populacji dzieci i dorosłych przedstawiono w rozdz. 5.3.4. Obliczenia własne Agencji).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak i analizę kosztów użyteczności.

Analiza minimalizacji kosztów

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian 2 parametrów modelu: dyskontowania dla kosztów na poziomie 0% i zmiany kosztów jednostkowych dla komparatorów (rzeczywiste koszty komparatorów w 2015 r.). Przedłożone przez wnioskodawcę oszacowania wskazują, że w perspektywie płatnika publicznego, zmiana na niekorzyść interwencji wnioskowanej zachodzi przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów (zmniejszenie oszacowanych w ramach analizy podstawowej CMA oszczędności), zaś w przypadku uwzględnienia dyskontowania kosztów na poziomie 0% następuje zwiększenie oszacowanych w ramach analizy podstawowej CMA oszczędności. Jakkolwiek, zmiana tych parametrów nie wpływa na wnioski końcowe z analizy.

Analiza kosztów - użyteczności

W ramach jednoczynnikowej deterministycznej analizy wrażliwości testowano zmiany takich parametrów jak: wartość stóp dyskontowych, horyzont czasowy analizy, alternatywne źródła danych dotyczące użyteczności, alternatywne dane dotyczące prawdopodobieństw uzyskania efektu zdrowotnego (prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie i utrzymania remisji) i alternatywne źródła danych dotyczące kosztów ocenianych leków (wszystkie testowane parametry podano w tab. 22 na str. 81-82 analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

Największą wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności z perspektywy wspólnej dla porównania z infliksymabem stosowanym przez rok, uzyskano w scenariuszu, w którym wykorzystano alternatywne źródło wartości użyteczności – ERG (Dretzke 2011) – ICUR bez RSS 1 722 818 zł/QALY (z RSS: ██████████) zaś dla porównania z adalimumabem stosowanym przez rok, uzyskano w scenariuszu, w którym założono wyższą, niż w analizie podstawowej, szansę utrzymania remisji w trakcie leczenia – ICUR bez RSS 29 832 777 zł/QALY (z RSS: ██████████).

Najniższą wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności z perspektywy wspólnej dla porównania z infliksymabem stosowanym przez rok, uzyskano w scenariuszu, w którym założono horyzont czasowy analizy ekonomicznej o długości 2 lat – ICUR bez RSS 550 678 zł/QALY (z RSS: ██████████). Dla porównania z adalimumabem stosowanym przez rok większość scenariuszów analiz wrażliwości, wskazywała, że dla porównania z interwencją wnioskowaną, ADA jest technologią zdominowaną.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej – oceniana interwencja w większości przypadków pozostaje nieefektywna-kosztowo względem infliksymabu stosowanego przez rok oraz efektywna-kosztowo względem adalimumabu stosowanego przez rok, w obu perspektywach, zarówno w wariancie z uwzględnieniem RSS jak i bez.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. 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	Komentarz w rozdz. 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Komentarz w rozdz. 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego w CMA oraz CUA, a także perspektywę wspólną w CUA.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Dane dotyczące skuteczności zaczerpnięto z badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz z innych badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego i niewłączonych do analizy klinicznej (Targan 1997 i Present 1999). Należy mieć na uwadze, iż analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z refundowanymi komparatorami.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności w ramach CUA, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT oraz horyzont roczny/dwuletni w ramach CMA. Komentarz do wyboru horyzontu czasowego w CMA przedstawiono w rozdz. 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.
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?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
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	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

- Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów oraz analizę kosztów-żyteczności. Zgodnie z wytycznymi Agencji jednoczesny wybór obu technik w analizie podstawowej nie jest właściwym podejściem. Wnioskodawca powinien był przyjąć jako podstawową technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów, natomiast analiza kosztów-żyteczności powinna być wykorzystana w ramach analizy dodatkowej/uzupełniającej.
- Przyjęto niepoprawne założenie w CMA, które polegało na przedstawieniu 2 wariantów: pierwszym obejmującym porównanie kosztów stosowania przez 1 rok produktu Remsima z roczną terapią IFX/ADA, zaś drugie na porównaniu kosztów stosowania przez 2 lata produktu Remsima z 2-letnią terapią IFX/ADA. W opinii analityków Agencji wnioskodawca w CMA powinien porównać wnioskowaną technologię (tj. 2-letnie stosowanie produktu Remsima) z obecnie refundowanymi komparatorami (tj. IFX/ADA stosowanymi przez 1 rok). Obliczenia analityków Agencji uwzględniające ww. założenie przedstawiono w rozdz. 5.3.4.1. Obliczenia własne Agencji.

Horyzont czasowy

W CMA przyjęto jednocześnie 1-roczy i 2-letni horyzont czasowy, bez wskazania wariantu podstawowego. Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji wg wnioskodawcy uzasadnione jest „długością aktywnego leczenia z wykorzystaniem leków biologicznych.” W opinii analityków Agencji horyzont czasowy dla CMA powinien wynosić 2 lata, przy czym należałoby uwzględnić podanie leku Remsima przez 2 lata oraz komparatorów refundowanych zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego tj. przez 1 rok.

W analizie podstawowej CUA przyjęto dożywny horyzont czasowy, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu.

Populacja

Kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego obejmują dzieci i dorosłych - chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Cronha, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, a także pacjentów z chLc cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wskazano, że „Z uwagi na brak danych dotyczących wartości parametrów modelowania dotyczących osobno pacjentów poniżej 18 roku życia i powyżej tej wartości, nie przeprowadzono odrębnego modelowania wśród tych grup pacjentów.” Wnioskodawca przedstawił jeden model farmakoekonomiczny dla dzieci, młodzieży i dorosłych i wspólne wyniki dla tych grup. W opinii analityków Agencji przynajmniej w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca powinien podjąć próbę przedstawienia wyników CMA i CUA osobno dla ww. populacji.

Należy zauważyć, że w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących zastosowanie wnioskowanej technologii z komparatorami w populacji dzieci i młodzieży, zaś w ramach podstawowej AE – przyjęto dane dla populacji, które odpowiadają osobom dorosłym (np. średnia m.c. – 64,71 kg, średni wiek=34,67 lat). Analitycy Agencji odnaleźli publikację Hyams 2011 dotyczącą zastosowania IFX u dzieci, w której raportowano średnią masę ciała u dzieci 43,4 kg i średni wiek 12,8 lat (obliczenia Agencji przedstawiono rozdz. 5.3.4. Obliczenia własne Agencji)

Ograniczenia wnioskowania na podstawie przyjętych założeń

- W CMA przyjęto błędne założenia poprzez błędną formułę wykorzystaną w modelu, która nie uwzględnia dokładnej liczby wizyt i podań leku Remisma/IFX/ADA (liczba przyjętych dawek leków oraz wizyt w związku z podaniem leku zgodnie ze schematem podania wg programu lekowego jest inna w pierwszym i w drugim roku stosowania leku Remisma/IFX/ADA), przez co:
 - przeszacowano koszt stosowania ADA przez 2 lata i niedoszacowano koszt stosowania IFX/Remsima przez 2 lata,
 - przeszacowano koszt wydania/podania Remsima/IFX stosowanego przez 2 lata oraz niedoszacowano tych kosztów dla ADA stosowanego przez rok/dwa lata,
 - w związku z powyższymi nieprawidłowościami niewłaściwie oszacowano wartość progową ceny o której mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.Obliczenia analityków Agencji korygujące nieprawidłowe założenia przedstawiono w rozdz. 5.3.4.1. Analiza minimalizacji kosztów.
- Ograniczeniem CUA jest modelowanie długofalowych efektów zdrowotnych na podstawie wyników badań z krótkim (rocznym) czasem obserwacji.

- W CUA założono, że OR wystąpienia odpowiedzi na leczenie przy kolejnym włączeniu do programu będzie taki sam jak dla roku terapii, co obarczone jest niepewnością, wynikającą z braku takich danych.

Zgodność założeń w modelu z warunkami programu lekowego

- Według programu lekowego drugie podanie IFX ma miejsce 2 tygodnie po podaniu pierwszym, następne podanie po 6 tygodniach od podania pierwszego, zaś kolejne podanie – po 8 tygodniach od ostatniego podania (zatem w 14 tygodniu), zaś model farmakoekonomiczny wnioskodawcy nie uwzględnia podania IFX w 14 tygodniu, co wynika najprawdopodobniej z błędnej formuły w komórkach H58-59 zakładki „Model” (formuła pobiera dawkowanie z pustej komórki I23 zakładki „Ustawienia”, zamiast z komórki L23). Korekta tej formuły powoduje jednak spadek wartości współczynnika ICUR dla porównania z IFX stosowanym przez rok z perspektywy NFZ bez RSS do 975 297 zł/QALY (z RSS do [redacted] zaś w perspektywie wspólnej bez RSS do 974 902 zł/QALY (z RSS do [redacted]). Wyniki dla porównania z ADA pozostają bez zmian – tj. technologia wnioskowana pozostaje dominująca nad ADA stosowanym przez 1 rok.
- W ramach analizy podstawowej CUA przyjęto jako odpowiedź na leczenie redukcję wyniku w skali CDAI do 220 pkt, przy czym w proponowanym programie lekowym nie określono definicji odpowiedzi na leczenie. W Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 r. odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 na skutek zastosowanego leczenia.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Koszty

W celu oszacowania kosztów komparatorów bez uwzględniania RSS wnioskodawca wykorzystał cenę IFX i ADA stosowanych w ramach obowiązującego programu lekowego z Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2015 r. W wariantcie uwzględniającym RSS jedynie w ramach analiz wrażliwości wykorzystano dane z komunikatów DGL uwzględniające rzeczywisty koszt komparatorów, obejmujące wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za 2014 r. i styczeń-maj 2015. W opinii analityków Agencji właściwszym podejściem byłoby porównanie w ramach analizy podstawowej kosztu interwencji z/bez RSS z rzeczywistym kosztem komparatorów, a więc kosztem oszacowanym na podstawie danych z komunikatów DGL. Dodatkowo, zgodnie z aktualnym komunikatem DGL, dotyczącym wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres styczeń - lipiec 2015, koszt infliksymabu jest niższy, niż oszacowany przez wnioskodawcę (uwzględniającego wartość refundacji za okres styczeń-maj 2015, rzeczywisty koszt ADA nie zmienił się).

Nieścisłości w implementacji danych do modelu

Odsetek zabiegów chirurgicznych uniemożliwiających kontynuację leczenia biologicznego zarówno w przypadku ADA jak i IFX określono na 30% na podstawie opinii ekspertów. Oznacza to, że 30% zabiegów przeprowadzanych w trakcie leczenia biologicznego prowadzi do wykluczenia z programu lekowego. Tymczasem zgodnie z pytaniem nr 9 do ekspertów i ich odpowiedziami - 30% „pacjentów po (...) operacji ma możliwość kontynuacji leczenia biologicznego po zabiegu”, co oznacza, że 70% (a nie 30%) zabiegów chirurgicznych prowadzi do przerwania leczenia biologicznego. Po wprowadzeniu poprawnych danych do modelu w CUA wartość współczynnika ICUR dla porównania interwencji wnioskowanej z IFX stosowanym przez rok w programie lekowym ulega niewielkiemu wzrostowi. Wyniki w CUA dla porównania z ADA stosowanym przez rok w programie oraz wyniki CMA pozostają bez zmian.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na wprowadzaniu do modelu dozwolonych skrajnych wartości wejściowych oraz testowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych,
- walidację konwergencji, która polegała na porównaniu wyników analizy z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych.

Próbowano także przeprowadzić walidację zewnętrzną, ale „nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników w warunkach polskich”.

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

5.3.4.1. Analiza minimalizacji kosztów

Ze względu na zastrzeżenia analityków Agencji do przyjętych przez wnioskodawcę założeń do CMA (zastrzeżenia te opisano w rozdz. 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy) poniżej przedstawiono wyniki CMA wraz z oszacowaniem wartości progowej ceny, o której mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów **dla osób dorosłych** z perspektywy płatnika publicznego w obliczeniach analityków Agencji (wynik analizy jest tożsamy dla perspektywy wspólnej, ponieważ pacjent nie ponosi kosztów leków) oraz wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima z perspektywy płatnika publicznego, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnych.

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez RSS (z RSS)

Parametr	Lek Remsima stosowany przez 2 lata	Infliksymab stosowany przez rok	Adalimumab stosowany przez rok
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	45 591 (45 591)	73 720 (73 720)
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]	[redacted]
Cena progowa	-	691,42	1 271,02

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów stosowanie leku Remsima w wariantach bez RSS w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania adalimumabu przez rok o [redacted] zaś przy uwzględnieniu RSS jest tańsze o [redacted]. Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów stosowanie leku Remsima w wariantach bez RSS i z RSS w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania infliksymabu przez rok odpowiednio o [redacted] i [redacted].

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów **dla dzieci** (przy założeniu średniej m.c. 43,4 kg zgodnie z *Hyams 2011*) z perspektywy płatnika publicznego w obliczeniach analityków Agencji (wynik analizy jest tożsamy dla perspektywy wspólnej, ponieważ pacjent nie ponosi kosztów leków) oraz wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima z perspektywy płatnika publicznego, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnych.

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez RSS (z RSS)

Parametr	Lek Remsima stosowany przez 2 lata	Infliksymab stosowany przez rok
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	32 735 (32 735)
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]
Cena progowa	-	635,96

*ze względu na zapisy RSS

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów stosowanie leku Remsima w wariantach bez RSS i z RSS w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania infliksymabu przez rok odpowiednio o [redacted]

5.3.4.2. Analiza kosztów użyteczności

W ramach obliczeń własnych w ramach CMA przedstawiono osobno wyniki dla porównania dwuletniej terapii lekiem Remsima z roczną terapią IFX **dla populacji dzieci** przy założeniu średniej m.c. i wieku jak w publikacji Hyams 2011, przy pozostawieniu pozostałych założeń wnioskodawcy.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności bez RSS (z RSS)

Parametr	Lek Remsima stosowany przez 2 lata	Infliksymab stosowany przez rok
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszt leczenia [zł]	181 275	161 485 (161 485)
Koszt inkrementalny [zł]		19 790
Efekt [QALY]	17,77	17,74
Efekt inkrementalny [QALY]		0,0299
CUR [zł/QALY]	10 201	9 103 (9 103)
ICUR [zł/QALY]		661 855
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszt leczenia [zł]	185 934	166 152 (166 152)
Koszt inkrementalny [zł]		19 782
Efekt [QALY]	17,77	17,74
Efekt inkrementalny [QALY]		0,0299
CUR [zł/QALY]	10 463	9 366 (9 366)
ICUR [zł/QALY]		661 599

Oszacowana przez analityków Agencji wartość progowa ceny zbytu netto leku **w populacji dzieci**, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla porównania z infliksymabem stosowanym przez rok z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 828,43 zł (z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 828,67 zł (z RSS: [redacted]).

W związku z publikacją dn. 04.11.2015 r. Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013 **zmianie uległ próg opłacalności** i obecnie wynosi on 125 955 zł.

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Remsima **dla łącznej populacji dorosłych i dzieci** wynosi:

- dla porównania z infliksymabem z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 813,59 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]) zaś z perspektywy wspólnej wynosi w wariantcie bez RSS 813,83 zł (w wariantcie z RSS: [redacted])
- dla porównania z adalimumabem z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 1 597,84 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej wynosi w wariantcie bez RSS 1 596,80 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]).

5.4. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych wnioskodawca odnalazł dwie publikacje: Bodger 2009 i Dretzke 2011.

W badaniu Bodger 2009 porównano efektywność kosztową terapii infliksymbabem i adalimumabem oraz opiekę standardową w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, tj. CDAI >220 chLC. Dane dotyczące skuteczności zaczerpnięto z badań ACCENT I oraz CHARM. Modelowano efektywność rocznej i 2-letniej terapii infliksymbabem lub adalimumabem w dożywotnim horyzoncie obserwacji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. W badaniu nie przedstawiono wyniku ICUR dla porównania rocznej i 2-letniej terapii infliksymbabem, jednak zestawiono koszty i efekty (QALY) dla obu analizowanych czasów terapii. Na podstawie tych danych wnioskodawca oszacował, że:

- różnica kosztów dla porównania terapii dwuletniej IFX i terapii rocznej IFX wyniosła 7 900 GBP, zaś różnica efektów zdrowotnych 0,33 QALY,
- różnica kosztów dla porównania terapii dwuletniej IFX i terapii rocznej ADA wyniosła 11 500 GBP, zaś różnica efektów zdrowotnych 0,22 QALY.

Powyższe wnioski dla infliksymbabu są zbieżne z analizą wnioskodawcy, w której wskazano na wzrost kosztów oraz efektów zdrowotnych przy zmianie terapii prowadzonej przez maksymalnie 12 miesięcy na terapię do 24 miesięcy. Wnioski wynikające z powyższej analizy dla porównania terapii dwuletniej infliksymbabem z roczną terapią adalimumabem jest rozbieżne niż w analizie wnioskodawcy, w której wykazano, że dwuletnia terapia infliksymbabem jest tańsza i wiąże się z uzyskaniem lepszych wyników zdrowotnych niż roczna terapia adalimumabem. Wynika to z założeń przyjętych w ramach modelowania.

Analiza Dretzke 2011 zawiera ocenę stosowania infliksymbabu przez 1 rok oraz ocenę infliksymbabu stosowanego wyłącznie w indukcji remisji/odpowiedzi bez leczenia podtrzymującego (zawiera więc porównanie infliksymbabu stosowanego z różnym maksymalnym okresem nieprzerwanego podawania). W opinii analityków Agencji nie odpowiada ona rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, zatem nie konfrontowano jej wyników z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według wnioskodawcy: "Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Remsima (infliksymab) w przedłużonym do 2 lat leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego".

Populacja

Według analizy wnioskodawcy charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Remsima.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

2-letni (lata: 2016-2017).

Koszty

Uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku analizy ekonomicznej.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet porównano:

- nakłady finansowe ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku wydania decyzji o objęciu refundacją stosowania produktu leczniczego Remsima, w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, w leczeniu podtrzymującym przedłużonym z 12 do 24 miesięcy („scenariusz istniejący”), oraz
- wysokość nakładów finansowych w sytuacji wydania decyzji o przedłużeniu stosowania produktu Remsima, w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), przez okres nieprzekraczający 24 miesięcy („scenariusz nowy”).

W analizach wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Remsima będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”. Produkt będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.

Wnioskodawca założył, że stabilizacja rynku po udostępnieniu pacjentom z analizowanej populacji infliksymabu w ramach zmodyfikowanego programu lekowego nastąpi w 2. roku realizacji programu lekowego. Przyjęto również założenie, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie związane z przejściem 25% pacjentów stosujących aktualnie adalimumab (na podstawie opinii 3 ekspertów: stopień przejścia adalimumabu stosowanego rok czasu, przez stosowanie infliksymabu przez 2 lata, który w zależności od wariantu analizy podstawowej wyniesie 20-30%) oraz że stosowanie infliksymabu przez okres roku zostanie całkowicie zastąpione przez stosowanie infliksymabu przez 2 lata.

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet (...).

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W oszacowaniach wnioskodawcy wykorzystano dostępne dane na temat wielkości populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym: informacje z uchwał Rady NFZ, informacji o umowach poszczególnych świadczeniodawców z NFZ, opublikowane informacje (Rencz 2015, analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca produktu leczniczego Humira, archiwalne Obwieszczenia Ministra Zdrowia) i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów wnioskodawcy.

Kluczowe założenia

- ogólna liczba pacjentów leczona w analizowanym programie lekowym w latach 2015-2017, będzie wynosiła tyle samo co w 2014 r., tzn. 888 [770-1151] osób (uchwał Rady NFZ, Rencz 2015). 20% wzrost populacji uwzględniono jedynie w wariancie maksymalnym analizy podstawowej (opinia jednego z ekspertów, pozostali eksperci wskazali na brak wzrostu liczebności populacji w programie lekowym w kolejnych latach),
- w ramach analizy podstawowej przyjęto, że IFX stosuje 56,98% pacjentów z chLC (Rencz 2015) leczonych w programie lekowym leczenia chLC (w wariancie minimalnym odsetek ten przyjęto na poziomie 43,33%, natomiast w wariancie maksymalnym na poziomie 60,11%),
- parametry zaczerpnięte z analizy ekonomicznej użyte w szacowaniu populacji docelowej:
 - odsetek pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne z wykorzystaniem wnioskowanej technologii (Remsima do dwóch lat) w 2. roku - 60,9%,
 - odsetek ponownych włączeń w trakcie roku od zakończenia jednorocznego cyklu leczenia IFX - 7,2%,
 - odsetek ponownych włączeń w trakcie roku od zakończenia jednorocznego cyklu leczenia ADA - 14,9% (różnica względem IFX wynika z dwóch aspektów: krótszego okresu uniemożliwiającego ponowne włączenie do programu po zakończeniu leczenia ADA oraz zakładanego w analizie ekonomicznej niższego ryzyka rezygnacji z powodu działań niepożądanych).

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej wg oszacowań wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	888 os. (min.: 770 os., max: 1 657 os.)	888 os. (min.: 770 os.; max: 1 989 os.)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 os.	0 os.
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	602 os. (min.: 421 os.; max.: 1 195 os.)	928 os. (min.: 651 os.; max.: 2 081 os.)

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji wyniesie w wariancie podstawowym 888 osób zarówno w pierwszym jak i w drugim roku (770 – 1 657 osób w pierwszym roku oraz 770 – 1 989 osób w drugim roku według wariantu minimalnego oraz maksymalnego). Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy liczebność populacji pacjentów stosujących infliksymab w scenariuszu nowym wyniesie ok. 602 osób w pierwszym roku (421 - 1 195 osób według wariantu minimalnego oraz maksymalnego) oraz 928 osób w drugim roku (651 – 2 081 osób według wariantu minimalnego oraz maksymalnego).

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, analiza podstawowa [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Scenariusz istniejący				
ADA (Humira) do 12 miesięcy				
IFX (Remsima) – do 12 miesięcy				
IFX (Remsima) – do 24 miesięcy				
Koszty pozostałe				
Koszty całkowite	40 867 259	42 564 656		
Scenariusz nowy				
ADA (Humira) do 12 miesięcy				
IFX (Remsima) – do 12 miesięcy				
IFX (Remsima) – do 24 miesięcy				
Koszty pozostałe				
Koszty całkowite	38 393 103	52 913 660		
Koszty inkrementalne				
ADA (Humira) do 12 miesięcy				
IFX (Remsima) – do 12 miesięcy				
IFX (Remsima) – do 24 miesięcy				
Koszty pozostałe				
Koszty całkowite	-2 474 156	10 349 003		

Według oszacowań wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanego programu lekowego w 1. roku odnotowane zostaną oszczędności (wynikają one z założenia przejścia 25% rynku adalimumabu), z kolei w 2. roku nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego.

Według modelu wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima we wnioskowanym wskazaniu, w 1. roku oszczędności NFZ wyniosą 2 474 156 PLN bez RSS () z RSS), natomiast w 2. roku wydatki NFZ wyniosą 10 349 003 PLN bez RSS () z RSS).

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne (wariant minimalny – maksymalny) [mln zł]

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Scenariusz minimalny	-2 260 852	6 590 782		
Scenariusz maksymalny	-5 138 295	19 296 258		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Patrz komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybór dwuletniego horyzontu czasowego jest zgodny z §3 pkt. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.
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	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenie dotyczące przejęcia 25% pacjentów stosujących adalimumab i 100% stosujących infliksymab (stosowane w programie lekowym maksymalnie 12 miesięcy) przez infliksymab (stosowany w ramach programu lekowego maksymalnie przez 24 miesiące), w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostało oparte na kwestionariuszu wśród ekspertów wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. We wniosku refundacyjnym wskazano, iż planowana roczna wielkość dostaw w przypadku objęcia leku Remsima refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniesie w pierwszym roku 7400 op. a w drugim roku – 7790 op. Z modelu farmakoekonomicznego analizy wpływu na budżet wynika zaś, że przedstawione szacowane wydatki płatnika publicznego w scenariuszu podstawowym wynikają ze zużycia ok. 10 581 op. leku w pierwszym roku i 18 000 op. w drugim roku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Szczegóły zostały opisane w rozdz. 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości niniejszej AWA.

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

Populacja

Zakładane liczebności pacjentów, jacy będą leczeni w ramach przedłużonego do 2 lat programu lekowego oparto na danych NFZ. Niemniej jednak nie założono wzrostu populacji pacjentów włączanych do programu lekowego leczenia choroby Lesniowskiego-Crohna - wg danych przekazanych Agencji przez NFZ, populacja ta z roku na rok jest coraz większa. Ponadto w pierwszym roku analizy nie uwzględniono pacjentów z poprzedniego roku, którzy pozostaną w programie lekowym na drugi rok leczenia.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Uwagi analityków Agencji do modelu wnioskodawcy:

- W analizie podstawowej i w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy podstawowej założono brak wzrostu populacji włączanej corocznie do programu lekowego leczenia chLC. Jedynie w wariantach maksymalnym i minimalnym analizy podstawowej założono 20% wzrost wskazany przez jednego z ekspertów. Według danych przekazanych Agencji przez NFZ, populacja leczona w ramach programu lekowego z roku na rok jest coraz większa. Ponadto - wyższy, niż założony 20% odsetek wzrostu populacji w wariantach maksymalnym i minimalnym, jest odsetek obliczony na podstawie uchwał Rady NFZ za 2012, 2013 i 2014 r., tj. 25,1%.

Ponadto w pierwszym roku analizy nie uwzględniono pacjentów z poprzedniego roku, którzy pozostaną w programie lekowym na drugi rok leczenia. Podejście takie skutkuje wykazaniem oszczędności dla płatnika publicznego w pierwszym roku analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, co nie będzie miało miejsca w rzeczywistości.

- W celu oszacowania kosztów komparatorów bez uwzględniania RSS wnioskodawca wykorzystał cenę IFX i ADA stosowanych w ramach obowiązującego programu lekowego z Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2015 r. W wariantach uwzględniającym RSS jedynie w ramach analiz wrażliwości wykorzystano dane z komunikatów DGL uwzględniające rzeczywisty koszt komparatorów, obejmujące wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za 2014 r. i styczeń-maj 2015. W opinii analityków Agencji właściwszym podejściem byłoby porównanie w ramach analizy podstawowej kosztu interwencji z/bez RSS z rzeczywistym kosztem komparatorów, a więc kosztem oszacowanym na podstawie danych z komunikatów DGL. Dodatkowo, zgodnie z aktualnym komunikatem DGL, dotyczącym wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres styczeń - lipiec 2015, koszt infliksymabu jest niższy, niż oszacowany przez wnioskodawcę (uwzględniającego wartość refundacji za okres styczeń-maj 2015, rzeczywisty koszt ADA nie zmienił się).

- Model elektroniczny wnioskodawcy zakłada 100% przejście rynku infliksymabu stosowanego 1 rok oraz przejście 25% populacji stosującej adalimumab, przez wnioskowaną technologię (produkt leczniczy Remsima stosowany przez 2 lata). W modelu przyjęto również brak wzrostu populacji włączanej do programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego Crohna, a należy mieć na uwadze, że dane NFZ wskazują na to, że populacja pacjentów z roku na rok wzrasta. Przez przyjęcie takich założeń w pierwszym roku realizacji programu w modelu wnioskodawcy obserwuje się oszczędności inkrementalne dla płatnika publicznego.

W opinii analityków Agencji, wnioskodawca powinien założyć, że w 2016 r. (pierwszy rok horyzontu analizy) leczone będą także osoby, które leczyły się w 2015 r. i dla których 2016 r. byłby drugim rokiem leczenia w programie lekowym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Obliczenia analityków Agencji uwzględniające ww. założenie przedstawiono w rozdz. 6.3.3. obliczenia własne Agencji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analiz wrażliwości zostały przedstawione w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym (w zależności od liczebności pacjentów) w następujących scenariuszach:

- AW1: wariant minimalny oraz maksymalny analizy podstawowej;
- AW2: uwzględnienie wykluczania z programu pacjentów z remisją kliniczną na etapie podtrzymującym leczenia z prawdopodobieństwem równym 5% w cyklu;
- AW3: uwzględnienie wykluczania z programu pacjentów z remisją kliniczną na etapie podtrzymującym leczenia z prawdopodobieństwem równym 100% w cyklu (u wszystkich pacjentów z remisją kliniczną - remisja "głęboka");
- AW4: pominięcie różnic w efektach klinicznych między IFX i ADA (brak różnic w ryzyku rezygnacji z powodu działań niepożądanych),
- AW5: uwzględnienie realnych kosztów jednostkowych - dane z 2015 roku,
- AW6: uwzględnienie realnych kosztów jednostkowych - dane z 2014 roku.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy na str. 56-59.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne, ze względu na fakt, iż w wersji podstawowej analizy wpływu na budżet przyjęto brak wzrostu populacji włączanej do programu lekowego leczenia chLC, a należy mieć na uwadze, że dane przekazane przez NFZ wskazują na to, że populacja ta z roku na rok wzrasta. W tym celu wykorzystano dane ze scenariusza maksymalnego wnioskodawcy zakładające 20% wzrost populacji leczonej w programie.

Dodatkowo, w opinii analityków Agencji, wnioskodawca powinien założyć, że w 2016 r. (pierwszy rok horyzontu analizy) leczone będą także osoby, które leczyły się IFX w 2015 r. i dla których 2016 r. byłby drugim rokiem leczenia w programie lekowym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej (przy założeniu przejścia 100% rynku infliksymabów przez produkt Remsima).

Ponadto, w obliczeniach własnych Agencji wykorzystano dane z komunikatów DGL uwzględniające rzeczywisty koszt komparatorów, obejmujące wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za 2014 r. (wariant 1 obliczeń) i styczeń-maj 2015 (wariant 2 obliczeń).

Poniżej przedstawiono oszacowania na podstawie ww. założeń.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w oszacowaniach Agencji

Warianty obliczeń	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Wariant 1	Adalimumab (Humira) do roku				
	Infl ksymbab (Remsima) do 2 lat				
	Infliksymab (Remsima, Remicade, Inflectra) do roku				
	Koszty pozostałe				
	Koszty całkowite	7 895 432	15 756 535		
Wariant 2	Adalimumab (Humira) do roku				
	Infl ksymbab (Remsima) do 2 lat				
	Infliksymab (Remsima, Remicade, Inflectra) do roku				
	Koszty pozostałe				
	Koszty całkowite	7 874 717	15 734 395		

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na to, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Remsima we wnioskowanym wskazaniu, w 1. roku finansowania ocenianego programu lekowego wystąpią oszczędności dla płatnika publicznego, natomiast w 2. roku finansowania będą to dodatkowe koszty. Oszczędności w 1. roku refundacji wynikają z przyjęcia następujących założeń: brak uwzględnienia pacjentów z poprzedniego roku, którzy pozostaną w programie lekowym na drugi rok leczenia oraz przejście przez produkt leczniczy Remsima 25% rynku adalimumabu. Podejście przejęte przez wnioskodawcę skutkuje wykazaniem oszczędności dla płatnika publicznego w 1. roku analizy wpływu na budżet, co w opinii analityków Agencji nie będzie miało miejsca w rzeczywistości.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione tylko z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na leczenie infliksymabem w ramach programu lekowego i brak współpłacenia pacjenta podejście to można uznać za słuszne.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analizę racjonalizacyjną wykonano z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie czasowym zbieżnym z horyzontem przyjętym w analizie wpływu na budżet (lata: 2016-2017). W ramach analizy racjonalizacyjnej uwzględniono jedynie wzrost wydatków płatnika publicznego w ramach analizy podstawowej.

Zgodnie z wynikami AWB, według oszacowań wnioskodawcy, w 1. roku finansowania programu lekowego, odnotowane zostaną oszczędności, natomiast w 2. roku finansowania zostaną odnotowane dodatkowe koszty dla płatnika publicznego. Oszczędności/koszty inkrementalne wyniosły bez RSS (z RSS):

- 1. rok finansowania programu lekowego (rok 2016): -2 474 156 PLN (), oraz
- 2. rok finansowania programu lekowego (rok 2017): 10 349 003 PLN ().

Proponowane rozwiązanie polega na zachęceniu przez MZ podmiotu odpowiedzialnego za inne leki refundowane zawierające infliksymab (Inflectra lub Remicade) do złożenia wniosku refundacyjnego dla rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla swojego o analizowaną modyfikację realizacji programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (tzn. rozszerzenie wskazań objętych refundacją o leczenie podtrzymujące choroby Crohna między 13. a 24. miesiącem). Oznacza to, że pierwszy odpowiednik IFX (Inflectra lub Remicade) stosowany w analizowanym wskazaniu musiałby wnioskować cenę niższą od ceny Remsima o co najmniej 25%.

Określono, że realizacja proponowanego rozwiązania pozwoli uzyskać oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości:

- 4,69 mln PLN w 2016 roku oraz 7,48 mln PLN w 2017 roku, tj. 12,17 mln PLN w horyzoncie analizy wpływu na budżet, w przypadku finansowania wnioskowanej technologii bez realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka;
- 1,42 mln PLN w 2016 roku oraz 1,93 mln PLN w 2017 roku, tj. 3,36 mln PLN w horyzoncie analizy wpływu na budżet, w przypadku finansowania wnioskowanej technologii wraz z proponowanym porozumieniem podziału ryzyka (określone oszczędności odniesiono do rzeczywistych wydatków z budżetu płatnika publicznego).

Komentarz analityka Agencji

W opinii analityków Agencji zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie nie zostanie zrealizowane. W chwili obecnej w Agencji oceniane są 2 leki zawierające infliksymab, dla których wnioskowane jest rozszerzenie wskazań objętych refundacją o leczenie podtrzymujące choroby Crohna między 13. a 24. miesiącem, w związku z czym jeśli zostanie podjęta pozytywna decyzja o ich refundacji, to prawdopodobnie dla obu leków równocześnie.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji a także ekspertów klinicznych do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.

Tabela 45. Uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego dla infliksymabu

Projekt programu lekowego	Uwagi analityków Agencji
Zapisy w kryteriach kwalifikacji	
<p>„ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów)”</p>	<p>Skala CDAI jest wykorzystywana głównie w badaniach klinicznych, gdyż zapewnia numeryczny pomiar aktywności klinicznej choroby. Należy podkreślić, iż wskaźnik ten został opracowany na zasadzie predykcji oceny stanu pacjenta przez klinicystę za pomocą wybranych zmiennych. Wobec powyższego wskaźnik ten jest jedynie predyktorem oceny dokonywanej przez klinicystę. Wydaje się, iż w realiach praktyki klinicznej jest to zbędne, gdyż ocena klinicysty jest łatwo dostępna.</p> <p>Skala CDAI nie jest specyficzna dla choroby Leśniowskiego-Crohna, a do najważniejszych komponentów należą: ból brzucha, samopoczucie oraz biegunka, które często występują bez objawów procesu zapalnego. Powyższe komponenty są subiektywne, przez co ocena CDAI może być odmienna w zależności od oceniającego. Dodatkowo w celu oceny CDAI konieczne jest prowadzenie dzienniczka, co w rzeczywistej praktyce może okazać się zbyt uciążliwe.</p> <p>Dodatkowo skala CDAI nie ma powiązania z oceną aktywności endoskopowej i biologicznej choroby. Należy zauważyć, iż oceniany lek należy do grupy przeciwciał TNFα, tj. jego działanie polega na hamowaniu białka zwanego TNFα, które bierze udział w procesach zapalnych organizmu. Działanie infliksymabu polega więc na zahamowaniu procesu zapalnego. Jako że skala CDAI nie obejmuje oceny procesu zapalnego (oraz nie koreluje z taką oceną) wydaje się, iż nie jest to najlepszy wskaźnik do kwalifikacji pacjentów do leczenia infliksymabem.</p> <p>Autorzy skali CDAI, wskazali na następujące zakresy: poniżej 150 – nieaktywna choroba (remisja), powyżej 150 – choroba aktywna, powyżej 450 – bardzo ciężka choroba. Często stosowany jest również zakres 150-220 określający łagodną postać choroby, a 220-450 umiarkowaną postać. Podział przy wykorzystaniu punktu odjęcia 300 pkt jako kryterium kwalifikacji do leczenia jest stosowany niezmiernie rzadko i brak jest dla niego naukowego uzasadnienia. Dodatkowo należy zauważyć iż w badaniach rejestracyjnych dla infliksymabu kwalifikowani byli pacjenci z co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby (220 wg CDAI).</p> <p>We wniosku refundacyjnym dla leku Remicade z 2012 r. nie przedstawiono wyników dla subpopulacji zgodnej z zapisami obecnego programu lekowego, stąd nie jest jasne na jakiej podstawie został wybrany ten zakres. Należy podkreślić, iż wybór taki wydaje się nieuzasadniony mechanizmem rozwoju choroby. Obecnie celem leczenia chLc jest oprócz zmniejszenia objawów również wpływ na przebieg choroby. Leczenie późniejsze oznacza, iż proces zapalny był niekontrolowany przez dłuższy czas, co zwiększa ryzyko powstania zmian w jelitach. We wcześniejszych stadiach choroby jej fenotyp jest bardziej zapalny, co odpowiada mechanizmowi wnioskowanego leku. Dodatkowo w bardziej zaawansowanej grupie chorych istnieje mniejsza szansa na osiągnięcie remisji, co może skutkować dłuższym leczeniem większej grupy pacjentów.</p>
<p>„ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów)”</p>	<p>Podobnie jak w przypadku skali CDAI, skala PCDAI (modyfikacja skali CDAI) jest predyktorem oceny dokonywanej przez klinicystę. Przedstawione powyżej ograniczenia skali CDAI są również ograniczeniami skali PCDAI.</p> <p>Autorzy skali PCDAI, wskazali na następujące zakresy aktywności: 0-10 – choroba nieaktywna, 11-30 – łagodna choroba, powyżej 30 – choroba umiarkowana/ciężka. Zakresy te zostały wybrane ze względu na ich potencjał dyskryminacyjny. Podział pomiędzy kategoriami umiarkowaną a ciężką, ze względu na znaczny zakres wspólny, nie został przez autorów uwzględniony. Dodatkowo należy zauważyć, iż w badaniach rejestracyjnych dla infliksymabu kwalifikowani byli pacjenci z co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby (31 wg PCDAI).</p> <p>We wniosku refundacyjnym dla leku Remicade z 2012 r. nie przedstawiono wyników dla subpopulacji zgodnej z zapisami obecnego programu lekowego, stąd nie jest jasne na jakiej podstawie został wybrany ten zakres.</p> <p>Podobnie jak w przypadku pacjentów dorosłych wybór taki wydaje się nieuzasadniony mechanizmem rozwoju choroby. Późniejsze leczenie zwiększa ryzyko powstania zmian w jelitach oraz, a co jest szczególnie istotne, w przypadku dzieci również zmian rozwojowych (w szczególności wzrost). Wcześniejsze leczenie zwiększa szansę na uzyskanie remisji oraz obniżenie częstości zabiegów operacyjnych.</p> <p>Należy podkreślić, iż wczesny niski wiek w momencie rozpoznania (zachorowania) jest jednym ze złych czynników prognostycznych w chLc. Oznacza to, iż u dzieci choroba przebiega ciężiej niż u pacjentów dorosłych, a co za tym idzie skuteczne leczenie powinno zostać u tych pacjentów wdrożone jak najwcześniej.</p>

Projekt programu lekowego	Uwagi analityków Agencji
„Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.”	W ramach kwalifikacji dzieci do leczenia podtrzymującego uwzględniono konieczność uzyskania odpowiedzi na leczenie wg skali PCDAI. Należy zauważyć, iż przy wnioskowanych kryteriach kwalifikacji (PCDAI \geq 51 pkt) wskazany zapis dot. obniżenia o 12,5 pkt jest nadmiarowy. Dodatkowo, w związku z ograniczeniami PCDAI wskazanymi wcześniej, wydaje się, iż ocenę odpowiedzi na leczenie powinno się pozostawić lekarzowi prowadzącemu.
Zapisy dotyczące czasu leczenia w programie	
„Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (...)”	W projekcie programu lekowego nie określono definicji braku odpowiedzi na leczenie. Według w Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r. odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wartości CDAl o co najmniej 100 na skutek zastosowanego leczenia. Należy podkreślić, iż kryteria oceny odpowiedzi wg skali CDAl pochodzą z badań klinicznych (najczęściej wskazywane są 100 oraz 70), natomiast biorąc pod uwagę wcześniejsze uwagi dotyczące wykorzystania skali CDAl, wątpliwe jest aby była ona właściwym instrumentem do tego celu. Wydaje się, iż ocenę braku odpowiedzi na leczenie powinno się pozostawić lekarzowi prowadzącemu, który może ją ocenić na podstawie oceny ogólnej stanu pacjenta oraz wyników badań laboratoryjnych.
„Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać (...) nie dłużej niż 24 miesiące (...)”	Brak jest uzasadnienia naukowego dla tak zdefiniowanego czasu leczenia. Obecnie czas leczenia podtrzymującego lekami biologicznymi w chLC jest szeroko dyskutowany. Za zasadne uznaje się przerwanie terapii biologicznej u pacjentów, u których remisja utrzymywała się co najmniej rok (wg innych źródeł 2-4 lat), osiągnięto wygojenie śluzówki oraz wyniki badań nie wskazują na obecność procesu zapalnego. Należy zauważyć, iż powyższe zalecenia nie są zbieżne z zapisami wnioskowanego programu lekowego. W programie lekowym ograniczono czas leczenia do 24 miesięcy, co nie jest jednoznaczne z pozostawianiem w remisji przez ten okres czasu. Osiągnięcie celów leczenia (remisja, wygojenie śluzówki, brak biologicznej aktywności choroby) jest możliwe w tym czasie (u znacznego odsetka pacjentów) pod warunkiem wcześniejszego rozpoczęcia leczenia w programie (zmiana kryteriów selekcji).
Zapisy dotyczące zakończenia leczenia	
„Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku: 1) brak efektów leczenia (...)”	W projekcie programu lekowego nie określono kryteriów oceny efektów leczenia. Wobec wskazanych wcześniej wątpliwości dotyczących wykorzystania skal oceny aktywności choroby wydaje się zasadne pozostawić ocenę skuteczności leczenia lekarzowi prowadzącemu.
„W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu”	Obecnie w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna dostępny jest, poza infliksymabem, tylko jeden lek z grupy anty-TNF – adalimumab. Zgodnie z zapisami obecnego programu lekowego do leczenia adalimumabem kwalifikują się pacjenci w wieku 18 lat lub więcej z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAl > 300 pkt., przetoki okooodbytowe). Powyższe oznacza, iż u pacjenta musi nastąpić nawrót choroby aby można było zastosować adalimumab, co będzie oznaczało ponowne leczenie indukcyjne. Wydaje się, iż u pacjenta u którego leczenie podtrzymujące infliksymabem jest skuteczne, a przerwanie takiego leczenia jest powodowane brakiem jego tolerancji, zasadne było by kontynuowanie skutecznej terapii podtrzymującej innym lekiem anty-TNF (adalimumab) bez oczekiwania na nawrót choroby, gdyż postępowanie takie wydaje się nieefektywne kosztowo (dodatkowe hospitalizacje + leczenie indukcyjne) oraz wątpliwe etycznie.
„W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”	Nie jest jasne skąd wynika zapis dotyczący 16 tygodni przerwy (około 4 miesiące). W przypadku nawrotu (zgodnie z projektem programu wystąpienia ciężkiej postaci choroby, tj. CDAl > 300 pkt., PCDAI \geq 51, wytworzenie przetok okooodbytowych) szybkie leczenie może zapobiec konieczności leczenia operacyjnego pacjenta oraz hospitalizacji związanych z ciężką postacią choroby. Należy dodatkowo zauważyć, iż pozostawianie pacjenta bez leczenia z aktywnym procesem zapalnym, może wpływać na obniżenie skuteczności dalszego leczenia lekiem anty-TNF (patrz również komentarz do kryteriów włączenia).
Zapisy dotyczące monitorowania leczenia	
„W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT, AspAT oraz ocenę CDAl przynajmniej, co 16 tygodni”.	We wnioskowanym projekcie dokonano zmiany w częstotliwości monitorowania z „co 8 tygodni” (obecny program) na „co 16 tygodni” (wnioskowany program). W opinii analityków Agencji zmiana ta jest nieuzasadniona. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii infliksymabem powinno odbywać się przed każdym podaniem leku. Podejście takie zapobiegnie podawaniu leku pacjentom, u których lek przestaje przynosić korzyści kliniczne (obserwowane pod koniec okresu pomiędzy dawkami) oraz pomoże we wczesnym wykryciu potencjalnie poważnych działań niepożądanych.

Źródło: Best 2006, projekt programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego (odnoszące się do szczegółowych punktów) ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię.

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

Tabela 46. Uwagi ekspertów do programu lekowego

Ekspert	Uwagi
<p>Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>„1) Zdanie dotyczące sposobu dawkowania (druga kolumna) jest niejasno, i niezrozumiale sformułowane. Nie wiadomo co to oznacza. „dopuszczalne jest odstępstwo w schemacie dawkowania ale nie przekraczające odstępu między kolejnymi dawkami” Czy to oznacza, że inne odstępstwa nie dotyczące odstępu – jest dopuszczalne. Czy to znaczy można dawkę leku zwiększać, zmniejszać (skoro to nie jest kwestia odstępu???) Nie jest jasne jak „odstępstwo” ma nie przekraczać „odstępu” Nie wiem jaka była intencja, ale mogę się ty ko domyślać, że nie wolno: - zmieniać odstępu między dawkami (ale jednak trzeba dać możliwość opóźnienia, przyspieszenia dawki nawet ze względu na kalendarz, święta etc.) - zmieniać dawki leku ???</p> <p>2) Dopuszczyłbym możliwość stosowania tych leków w ciąży w wyjątkowych i uzasadnionych przypadkach.</p> <p>3) Nie ma jasności – czy pacjent w wieku około 18 lat, który rozpoczął leczenie w ramach programu pediatrycznego (np. 5-6 miesięcy) – może kontynuować i dokończyć leczenie w ramach programu dorosłego. Dopuszczyłbym taką możliwość poprzez napisanie, że osoby przed 18 rokiem życia mogą kontynuować leczenie w ramach programu dla dorosłych”.</p>
<p>Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>„Nie mam uwag”.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>„Nie mam uwag do załączonego projektu programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. Program ten jest odpowiedni i został dobrze napisany”</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>„Uwagi sformułowałam w pkt. 2⁴ i są to zbyt restrykcyjne kryteria włączenia. Dotyczy to i dorosłych i dzieci, z tym, że te dla dzieci są nieludzkie. Takie kryterium nie znajduje oparcia w literaturze i jest kontynuacją kompromisu zawartego przy wprowadzaniu pierwszego programu dla dzieci. Jeszcze raz wnioskujemy o obniżenie punktacji upoważniającej lekarza do włączenia dziecka do leczenia. O tym, że punktacja PCDAI została wzięta z sufitu świadczy zapis pkt. 1.2 , iż „Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz niższe niż 30 punktów”. Przy kryterium włączenia 51 punktów warunkiem koniecznym jest obniżenie o co najmniej 21 punktów. Tak się kończy bezmyślne przepisywanie. Dziwi mnie też, że takich restrykcyjnych warunków brak w programie dla dorosłych, gdzie ocenę efektów leczenia zostawia się lekarzowi prowadzącemu, który najlepiej potrafi ocenić efekty terapii”.</p>

⁴ przyp. analityka Agencji: w pkt. 2 formularza wskazano:

„Warunkiem włączenia do terapii dzieci jest wg programu 51 punktów w skali PCDAI, co jest wymaganiem niezwykle restrykcyjnym, co my pacjenci, jak i środowisko gastroenterologów wielokrotnie sygnalizowaliśmy. Obniżenie do 41 punktów to absolutne maksimum, aby częściowo spełnić zasady rozsądnego leczenia. U dzieci choroba przebiega ciężiej niż u dorosłych i jest to grupa mająca od początku niekorzystne wskaźniki rokownicze i źle reagująca na leczenie. Wprowadzenie u tych dzieci leczenia biologicznego gdy są w stanie średnio ciężkim to szansa na normalne życie. Dziwi nas, że ta od dawna postulowana zmiana nie została w programie uwzględniona.

Takie postępowanie decydentów uniemożliwia lekarzom leczenie zgodnie z etyką i zasadami EBM i wytycznymi ECCO.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Remsima (infliksymbab) we wnioskowanym wskazaniu analitycy Agencji przeprowadzili 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/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.11.2015 przy zastosowaniu słowa kluczowego infliximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Remsima (PBAC 2015, HAS 2014 oraz ograniczoną do populacji pediatrycznej rekomendacją SMC 2014) oraz 4 rekomendacje (w tym 1 negatywną) dotyczące produktów leczniczych, których substancją czynną jest infliksymbab (CADTH 2015, AWMSG 2014, NCPE 2013 oraz NICE 2010) w podtrzymującym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Irlandzki NCPE w 2013 r. zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Inflectra m.in. w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych, bez konieczności wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej.

Większość z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się jednak ściśle do wnioskowanego wskazania, tj. brak odniesienia do czasu trwania leczenia podtrzymującego. Jedynie brytyjski NICE w 2010 r. zarekomendował stosowanie infliksymbabu lub adalimumabu do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (włączając konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie NICE zaleca ponowną ocenę stanu chorobowego pod względem zasadności kontynuowania terapii. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie przy występujących dowodach aktywnej choroby tj. objawy kliniczne, markery biologiczne oraz badanie lekarskie, w tym badanie endoskopowe w razie konieczności. Dodatkowo, u pacjentów z remisją choroby zaleca się rozważenie próbnego zakończenia terapii. Pacjenci z nawrotem choroby po zakończeniu terapii, powinni mieć opcję ponownego wznowienia leczenia. Leczenie powinno być rozpoczęte z wykorzystaniem tańszego leku (wliczając w to koszty podania leku, dawkowania oraz samego leku), jednak dobrane do potrzeb indywidualnego pacjenta.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla leku Remsima (infliksymbab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2015	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC zarekomendował umieszczenie produktu leczniczego Inflectra* na listach refundacyjnych jako leku biopodobnego dla leku Remicade i refundowanie go w takich samych wskazaniach.</p> <p>Remicade (infliksymbab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacja pozytywna z 2007 r.:</u> PBAC na podstawie akceptowalnego wyniku analizy kosztów-efektywności (porównanie z placebo), zarekomendował umieszczenie infliksymbabu na listach refundacyjnych w leczeniu chorych z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI≥300 pkt.) lub chorych po ileostomii lub kolektomii przeprowadzonych w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Dodatkowo, PBAC zarekomendował finansowanie (w sekcji Highly Specialised Drugs) infliksymbabu u chorych w wieku od 6 do 17 lat włącznie, opornych na konwencjonalne leczenie, na podstawie akceptowalnego wyniku analizy kosztów-efektywności w porównaniu z placebo oraz zgodnie z uwagami i zaleceniami zawartymi w przedmiotowym dokumencie. • <u>Rekomendacja pozytywna z 2010 r.:</u> PBAC wydał pozytywną decyzję o umieszczeniu infliksymbabu na listach refundacyjnych w sekcji leków wysoko wyspecjalizowanych (ang. Highly Specialised Drugs) w leczeniu chorych ze złożoną, oporną na leczenie postacią przetokową choroby Leśniowskiego-Crohna z drenażem przetoki okołoodbytovej lub jelitowej w oparciu o wysoki, aczkolwiek akceptowalny stosunek kosztów do efektywności.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>W rekomendacji CADTH powołano się na stanowisko Health Canada, gdzie wskazano, że rozszerzenie wskazań o chLC oraz WZJG dla produktu leczniczego Inflectra nie jest rekomendowane ze względu na rozbieżności w mechanizmie działania leku Inflectra oraz Remicade w zakresie leczenia tych chorób, co może mieć wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność terapii tymi lekami.</p>
HAS 2014	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>HAS zarekomendował umieszczenie infl ksymbabu (dot. leku Inflectra oraz Remsima) na wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne m.in. w leczeniu dorosłych i dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Leki te oceniano m.in. we wskazaniach: leczenie umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna z obecnością przetok, u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi oraz w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Komisja dodatkowo wskazała, iż produkt leczniczy Inflectra, Remsima oraz Remicade należy stosować w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komisja uważa korzyść kliniczną leków Inflectra oraz Remsima za istotną – zarówno w populacji pacjentów dorosłych, jak i dzieci i młodzieży, natomiast w zakresie poprawy korzyści klinicznej uznano, iż produkty te – jako biopodobne w stosunku do leku Remicade, nie zapewniają żadnej dodatkowej korzyści. Ze względu na powyższe jest mało prawdopodobne aby finansowanie leków Inflectra oraz Remsima przyniosło dodatkowe korzyści dla zdrowia publicznego.</p> <p>Remicade (infliksymbab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacja pozytywna z 2004 r.:</u> HAS zarekomendował umieszczenie infl ksymbabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie wystąpiła odpowiedź na kompletny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i środkami immunosupresyjnymi, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia, a także u pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). • <u>Rekomendacja pozytywna z 2009 r.:</u> HAS zarekomendował umieszczenie infl ksymbabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie odpowiedziały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne oraz podstawowe leczenie dietetyczne, u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. • <u>Rekomendacja pozytywna z 2012 r.:</u> HAS zarekomendował umieszczenie infliksymbabu na listach leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami lub immunosupresantami, lub u których występowała nietolerancja na taki sposób leczenia.
SMC 2014	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>SMC zarekomendowało leki Inflectra oraz Remsima do ograniczonego stosowania w systemie ochrony zdrowia NHS w Szkocji, m.in. w leczeniu dorosłych i dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. SMC zaleca stosowanie produktów zgodnie z aktualną rekomendacją dla produktu leczniczego Remicade.</p> <p>Remicade (infliksymbab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacja pozytywna z 2008 r.:</u> w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. • <u>Rekomendacja negatywna z 2007 r.:</u> w podtrzymującym leczeniu pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok, u których nie wystąpiła odpowiedź na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia (włączając: antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <p>Leczenie podtrzymujące infl ksymbabem, w porównaniu do placebo wiązało się z dłuższym czasem do utraty odpowiedzi, jednakże przedstawione przez producenta uzasadnienie stosunku kosztów leczenia do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji SMC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacja negatywna z 2007 r.:</u> stosowanie infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie wystąpiła odpowiedź na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i/lub środkami immunosupresyjnymi, lub u pacjentów, u których występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. <p>Leczenie podtrzymujące infliksymbabem, w porównaniu z placebo u pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, wiązało się z częstszym występowaniem remisji klinicznej i dłuższym czasem do utraty odpowiedzi, jednakże producent nie przedstawił odpowiednich dowodów ekonomicznych wystarczających do akceptacji przez SMC.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2014	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Produkt leczniczy Inflectra powinien być przepisywany w ramach zarejestrowanych wskazań do stosowania, zgodnie z rekomendacjami NICE i AWMSG dla produktu leczniczego Remicade.</p> <p>Produkt leczniczy Inflectra jest rekomendowany do ograniczonego stosowania przez NHS Walii m.in. w leczeniu dorosłych i dzieci (w wieku od 6 do 17 lat) z ciężką, aktywną postacią chLC, nie jest zaś rekomendowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Ze względu na możliwość występowania niewielkich różnic między biopodobnymi lekami zawierającymi infliksymab, pochodzącymi od różnych producentów, a lekiem referencyjnym, tj. Remicade, po wprowadzeniu do obrotu niezbędny jest nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, co ułatwić ma Plan Zarządzania Ryzykiem.</p> <p>Dodatkowo zaznaczono, że infl ksymb (lek Inflectra) powinien być przepisywany pod nazwą handlową, aby uniknąć automatycznego przepisywania zamienników, co również może być pomocne przy nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p> <p>Remicade (infliksymab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacja z 2011 r.:</u> Ze względu na brak przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny wszystkich niezbędnych dokumentów, produkt leczniczy Remicade nie mógł być oceniony we wskazaniu: umiarkowana, ciężka postać chLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia.
NICE 2010	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Infl ksymb i adalimumab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (włączając leki immunosupresyjne i/lub kortykosterydy), lub u których występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji konwencjonalnego leczenia. Leczenie powinno być stosowane do czasu jego niepowodzenia (włączając konieczność przeprowadzenia operacji) a bo przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym okresie zalecana jest ponowna ocena stanu chorobowego w celu określenia zasadności kontynuowania leczenia.</p> <p>Infl ksymb zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jest zalecany jako opcja leczenia u pacjentów z aktywną przetokową postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (włączając antybiotykoterapię, drenaż oraz leczenie immunosupresyjne), lub u których występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji konwencjonalnego leczenia. Leczenie powinno być stosowane do czasu jego niepowodzenia (włączając konieczność przeprowadzenia operacji) a bo przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym okresie zalecana jest ponowna ocena stanu chorobowego w celu określenia zasadności kontynuowania leczenia.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane wyłącznie pod warunkiem aktywności choroby określonej w oparciu o objawy kliniczne, markery biologiczne oraz badania, w tym badanie endoskopowe jeśli jest to konieczne. Dodatkowo, u pacjentów ze stabilną remisją zaleca się rozważenie próbnego zakończenia terapii. U pacjentów kontynuujących leczenie należy dokonywać okresowej oceny choroby nie rzadziej niż co 12 miesięcy w celu określenia zasadności kontynuowania terapii. Pacjenci z nawrotem choroby po zakończeniu terapii, powinni mieć opcję ponownego wznowienia leczenia.</p> <p>Infl ksymb zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jest zalecany u pacjentów w wieku 6-17 lat z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (włączając kortykosterydy, leki immunosupresyjne oraz leczenie żywieniowe), lub u których występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji konwencjonalnego leczenia. Potrzeba kontynuacji leczenia powinna być oceniana nie rzadziej niż co 12 miesięcy.</p> <p>Ciężka, aktywna postać choroby Leśniowskiego-Crohna jest (na potrzeby rekomendacji) definiowana jako bardzo słaby ogólny stan zdrowia oraz jeden lub więcej objawów tj. spadek wagi, gorączka, ciężkie bóle brzucha oraz zwykle częste (3-4 lub więcej dziennie) luźne stolce. U pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby mogą, ale nie muszą, występować nowe przetoki lub objawy pozajelitowe. Ta definicja zwykle (ale nie zawsze) odpowiada wynikowi ≥ 300 pkt. w skali CDAI lub ≥ 8 pkt. w skali HBI.</p>

* w dokumencie PBAC wskazano na biopodobność produktów leczniczych Inflectra oraz Remsima, w związku z czym niektóre dokumenty odnoszą się zarówno do produktu leczniczego Inflectra, jaki i Remsima lub CT-P13.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nd	nd	nd
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	75%	Ograniczenia w sposobie przepisywania w różnych wskazaniach: do ekspertyzy zgodnie z art. 78 pkt. 2 ustawy o ubezpieczeniu zdrowotnym.	nie
Chorwacja	100%	Leczenie przetokowej postaci choroby Crohna. Leczenie ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, u których pomimo terapii obejmującej kortykosteroidy i immunomodulatory brak odpowiedzi na to leczenie lub którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania. Leczenie choroby Crohna u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat, u których brak reakcji na terapię konwencjonalną obejmującą kortykosteroidy i immunomodulatory brak odpowiedzi na to leczenie lub którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania. Zgodę na leczenie wyraża Szpitalna Komisja ds. Leków.	nie
Cypr	nd	nd	nd
Czechy	100%	Leczenie ciężkiej czynnej postaci choroby Crohna ze skomplikowanym przebiegiem u pacjentów, u których pomimo pełnej i odpowiedniej terapii kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi brak odpowiedzi na to leczenie, którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania. Leczenie ciężkiej czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat, u których pomimo pełnej i odpowiedniej terapii obejmującej kortykosteroid, immunomodulator i podstawowe leczenie dietetyczne brak odpowiedzi na to leczenie lub którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania.*	nie
Dania	nd	nd	nd
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	nd	nd	nd
Francja	nd	nd	nd
Grecja	nd	nd	nd
Hiszpania	nd	nd	nd
Holandia	nd	nd	nd
Irlandia	nd	nd	nd
Islandia	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nierefundowany	nd	nie
Luksemburg	nd	nd	nd
Łotwa	75%	Przepisuje gastroenterolog lub pediatra-gastroenterolog zgodnie z opinią konsylium, pacjentom niedostatecznie reagującym na wcześniejszą terapię aminosalicylanami, glikokortykoidami i immunosupresantami.	nie
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	nd	nd	nd
Norwegia	nd	nd	nd
Portugalia	nd	nd	nd
Rumunia	100%	Leczenie jest przepisywane i monitorowane przez lekarza ze specjalizacją w dziedzinie gastroenterologii i chorób wewnętrznych (placówki medyczne wyznaczone przez Ministerstwo Zdrowia Publicznego).	nie
Słowacja	100%	b.d.	nie
Słowenia	nd	nd	nd
Szwajcaria	nd	nd	nd
Szwecja	nd	nd	nd
Węgry	0%**	b.d.	nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Wielka Brytania	nd	nd	nd
Włochy	nd	nd	nd

* w dokumencie przekazanym przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym wskazano, że „Refundacja ustalona została na podstawie ustawy. Decyzja nie uprawomocniła się dotychczas, jest jednak wstępnie wykonalna”;

** wskazano, że poziom refundacji wynosi 0%, a nie jak dla innych krajów – nie dotyczy lub brak refundacji, w związku z czym nie wiadomo jak interpretować niniejszą informację;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 5 rozpatrywanych krajach finansowanie produktu leczniczego Remsima jest ograniczone do warunków przedstawionych powyżej w tabeli. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.


11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz jednej organizacji reprezentującej pacjentów. Do zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 4 odpowiedzi.

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



Tabela 49. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych „Leczenie biologiczne – jest w wielu przypadkach jedyna ratunkowa opcja leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit. Skuteczność jest bardzo wysoka. O brzemia zaleta obu leków biopodobnych (odpowiadających Remicade), jest ich niższa cena, co sprawia, większa dostępność tego typu leczenia dla chorych. Ponieważ leki biologiczne produkowane są w układach biologicznych i produkowane są w tzw. bioreaktorach, to nie ma powodów przypuszczać aby były gorszej jakości niż Remicade. Dotychczasowe doświadczenia z Remsimą i Inflectrą w Polsce – są bardzo dobre i nie wskazują na istotne różnice w porównaniu do Remicade”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych „Nie widzę takich argumentów”</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych „Stanowisko jest ze wszech miar pozytywne – szczególnie z powodu wydłużenia terapii do 2 lat”.</p>
<p>Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych „Wysokie koszty leczenia, wzrost chorobowości, choroba dotycząca głównie osób młodych w wieku produkcyjnym”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych –</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych „Uważam że w uzasadnionych przypadkach leczenie takie powinno być możliwe metodą „step down” a nie po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych w chwili dużego zaawansowania choroby i obecności powikłań”.</p>
	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych „Argumentami „za” są: 1) udowodnienie w prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych (PLANETRA i PLANETAS) działania przeciwzapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) podobnego do działania leku generycznego Remicade, 2) podobny rodzaj i liczba działań niepożądanych w porównaniu z Remicade, 3) mniejsza cena leków biopodobnych niż leku generycznego (spadek ceny o 25-40%). Dotychczasowe obserwacje w chorobie Leśniowskiego-Crohna działania preparatów Inflectra i Remsima także wypadają pomyślnie”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych „Argumenty „przeciw”: W 2013 r. EMA zaakceptowała preparaty Inflectra i Remsima do użytku w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, przyjmując przez ekstrapolację wszystkie wskazania właściwe dla Remicade. Nie ma jednak opublikowanych badań klinicznych opartych na dużym materiale chorych. Wiarygodne dane o działaniu tych leków opierają się na badaniach w chorobach reumatologicznych”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych „Moje stanowisko jest jednoznacznie pozytywne”.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Niżej przedstawiona opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 50. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert / organizacja	Opinia
 	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</p> <p>„Wnioskowana procedura jest obecnie finansowana w podobnym kształcie, ale tylko przez 12 miesięcy. Od dawna postulowaliśmy zniesienie tego ograniczenia i pozostawienie decyzji lekarzom. Przedłużenie możliwości leczenia do dwóch lat jest krokiem w dobrym kierunku. Niestety brak zmiany kryteriów włączenia do terapii nie poprawi jej skuteczności, bo w Polsce zaczynamy „leczyć za późno”.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</p> <p>„Brak przeciwwskazań”</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</p> <p>„Warunkiem włączenia do terapii dzieci jest wg programu 51 punktów w skali PCDAI, co jest wymaganiem niezwykle restrykcyjnym, co my pacjenci, jak i środowisko gastroenterologów wielokrotnie sygnalizowaliśmy. Obniżenie do 41 punktów to absolutne maksimum, aby częściowo spełnić zasady rozsądnego leczenia. U dzieci choroba przebiega ciężiej niż u dorosłych i jest to grupa mająca od początku niekorzystne wskaźniki rokownicze i źle reagująca na leczenie. Wprowadzenie u tych dzieci leczenia biologicznego gdy są w stanie średnio ciężkim to szansa na normalne życie. Dziwi nas, że ta od dawna postulowana zmiana nie została w programie uwzględniona.</p> <p>Takie postępowanie decydentów uniemożliwia lekarzom leczenie zgodnie z etyką i zasadami EBM i wytycznymi ECCO”.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.10.2015 r., znak PLA.4600.387.2015.4.LP (data wpływu do AOTMiT 14.10.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305

w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” -terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesiąca.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania). Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie, zaś chorobowość na 40-50 na 100 tys. mieszkańców. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna.

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne różnych organizacji/paneli eksperckich: polskie Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r., europejskie European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) z 2010 r., europejskie wytyczne European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID) z 2014 r. i europejskie wytyczne European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Treatment (EPACT-II Update) z 2013 r.

Wskazane wytyczne rekomendują stosowanie leków anti-TNF zarówno w indukcji remisji jak i podtrzymaniu remisji. Większość wytycznych nie wskazuje bezpośrednio długości stosowania terapii podtrzymującej infliksymabem / anti-TNF, bądź wskazuje na brak możliwości określenia długości czasu trwania terapii.

W zaleceniach panelu ekspertów EPACT-II Update z 2013 r., w których bezpośrednio odniesiono się do długości terapii lekami biologicznymi, nie rekomenduje się zaprzestania terapii anti-TNF po roku od uzyskania remisji, lub określa ten czas jako zalecenie niepewne. Ekspersi ci jako zalecany czas zakończenia terapii anti-TNF wskazują od 2 do 4 lat od momentu uzyskania remisji.

W analizie wnioskodawcy jako komparator wskazano infliksymab oraz adalimumab stosowany w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego trwającego nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W opinii analityków Agencji komparatory zostały wybrane prawidłowo.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymabu w populacji zgodnej z wnioskowanym projektem programu lekowego.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanych w leczeniu podtrzymującym, trwającym 13,5 miesiąca (okres obserwacji 54 tygodnie), u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ACCENT I, badanie ACCENT II oraz Regueiro), przy czym żadne z nich nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego. Dodatkowo w ramach analizy wnioskodawcy przedstawiono wybrane wyniki i wnioski z 32 badań o niższej wiarygodności, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki badań, które zostały uznane przez analityków Agencji za przydatne przy rozpatrywaniu ocenianego problemu decyzyjnego, przy czym należy podkreślić, iż wnioskowanie na ich podstawie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii jest ograniczone.

Ocenę analityków Agencji dotyczącą metodyki analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono w niniejszym opracowaniu w Rozdziale 4.1.

ACCENT I, ACCENT II

Randomizowane badania kliniczne ACCENT I oraz ACCENT II dotyczą oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego Crohna (chLC), przy czym badanie ACCENT I dotyczy pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci chLC, natomiast badanie ACCENT II dotyczy pacjentów z przetokami międzyjelitowymi. W obydwu badaniach okres obserwacji wynosił 54 tygodnie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby (CDAI <150 pkt);
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie definiowaną jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję o 50% liczby przetok;
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem utraty odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia.

Według wyników badań podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. lub w 14 tygodniu badania.

Analiza bezpieczeństwa

ACCENT I, ACCENT II

Analiza wyników badań ACCENT I oraz ACCENT II wykazała, że podanie infliksymabu w porównaniu do otrzymania placebo, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, wiąże się z:

- istotnymi statystycznie różnicami związanymi z większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (ACCENT I);
- brakiem istotnych statystycznie różnic związanych z częstością występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych infekcji oraz nowotworów.

W badaniu ACCENT I odnotowano 3 przypadki zgonów w grupie pacjentów stosujących infliksymab: 35. letnia kobieta zmarła w wyniku sepsy spowodowanej niedrożnością jelita cienkiego 2 miesiące po infuzji infliksymabu (tydzień 6); dwóch dodatkowych pacjentów zmarło przed zakończeniem badania – jeden pacjent zmarł z powodu zawału mięśnia sercowego 25 dni po ostatniej infuzji oraz jeden pacjent zmarł z powodu sepsy 144 dni po ostatniej infuzji – oba zgony zostały uznane za prawdopodobnie niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Różnice pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów nie są istotne statystycznie.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymabu w populacji zgodnej z wnioskowanym projektem programu lekowego. Poniżej przedstawiono wybrane wyniki badań, które zostały uznane przez analityków Agencji za przydatne przy rozpatrywaniu ocenianego problemu decyzyjnego, przy czym należy podkreślić, iż wnioskowanie na ich podstawie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii jest ograniczone.

REACH

Badanie dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u dzieci z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Do badania włączono 112 dzieci z aktywną chorobą Leśniowskiego Crohna (dzieci ze wskaźnikiem PCDAI > 30 punktów). W badaniu oceniano dwa różne schematy dawkowania infliksymabu, natomiast okres obserwacji wynosił 54 tygodnie. Na podstawie wyników badania, można stwierdzić, iż podanie infliksymabu wiąże się uzyskaniem remisji (PCDAI ≤10) u około 56% dzieci, natomiast odpowiedź na leczenie (redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI

< 30) uzyskuje ok. 63% dzieci. W badaniu, w populacji dzieci stosującej infliksymab w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, zdarzenia niepożądane odnotowano u 96,2% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 15,1% pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do braku kontynuacji badania odnotowano u 3,8% chorych. Podczas badania nie odnotowano przypadków zgonów.

Gonzaga 2009

W retrospektywnym badaniu Gonzaga 2009 obserwacji poddano 153 dorosłych pacjentów z chLC, którzy przegrali stosowanie IFX po co najmniej roku leczenia (grupa A) oraz którzy kontynuowali terapię (grupa B). Najczęstszą przyczyną przerwania terapii w grupie A była nieskuteczność leczenia IFX (38,2%) i zdarzenia niepożądane (45,2%), w tym reakcje alergiczne. Wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię podtrzymującą, przynajmniej przez 1 rok ok. 25% osób przerwało leczenie w ciągu kolejnych 4 lat (5 lat po rozpoczęciu terapii IFX). Proporcja ta wzrosła do 50% w 6 roku od rozpoczęcia terapii. Najniższy odsetek zakończeń leczenia IFX (3,7%) wystąpił między 2-3 rokiem terapii, najwyższy (13,2%) między 5-6 rokiem terapii.

Louis 2012

Do prospektywnego badania Louis 2012 włączono 115 dorosłych pacjentów z chLC, którzy stosowali terapię podtrzymującą IFX co najmniej rok i mieli remisję wolną od kortykosteroidów od co najmniej 6 miesięcy. Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 28 miesięcy, u 52 (45,2%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, w tym u 44 osób w pierwszym oraz u 7 osób w drugim roku po zakończonej terapii. Estymowana proporcja nawrotów po 1 oraz po 2 roku wyniosła odpowiednio 43,9% i 52,2%. U wszystkich pacjentów z nawrotem choroby rozpoczęto ponowną terapię IFX. 30 dni po wznowieniu terapii u 40 pacjentów przeprowadzono ponowną ocenę skuteczności. Wśród nich remisję odnotowano u 37 osób (92,5%), odpowiedź kliniczną u 39 (97,5%). Dodatkowo przed podaniem 3 dawki IFX ocenie poddano 43 pacjentów, wśród których u 38 (88,4%) wystąpiła remisja, a u 42 (97,7%) odpowiedź na leczenie.

Dai 2014

W prospektywnym badaniu Dai 2014 ocenie poddano 109 dorosłych pacjentów z chLC, którzy przez rok stosowali terapię podtrzymującą IFX. Zgodnie z publikacją 84,4% pacjentów po rocznej terapii podtrzymującej IFX, osiągnęło remisję kliniczną choroby, u 71,56% nastąpiło wygojenie śluzówki natomiast 56,88% osiągnęło całkowitą remisję kliniczną. W rocznym okresie obserwacji po zakończonej terapii podtrzymującej IFX, z powodu nawrotu choroby ponowną terapię IFX rozpoczęto u 23 pacjentów (21,1%), wśród nich 18 (78,26%) odpowiedziało na leczenie.

Wynands 2008

Do retrospektywnego badania Wynands 2008 włączono 20 pediatrycznych pacjentów z chLC leczonych IFX w terapii podtrzymującej przez rok, u których okres obserwacji po przerwaniu terapii IFX wyniósł co najmniej 12 miesięcy. 11 pacjentów z remisją choroby, po zakończeniu leczenia podtrzymującego IFX, poddano rocznej obserwacji. Wśród nich u 8 (72,7%) odnotowano nawrót choroby. Z dzieci poddanych 12-miesięcznej terapii podtrzymującej, utrzymanie remisji choroby 6 miesięcy po zakończeniu leczenia odnotowano u 4, natomiast 12 miesięcy po zakończeniu leczenia u 3 pacjentów. Po tym okresie dwoje dzieci wymagało interwencji chirurgicznej (18,2%), natomiast u 9 (81,2%) ponownie rozpoczęto terapię IFX.

Domenech 2005

Do retrospektywnego badania Domenech 2005 włączono 27 dorosłych pacjentów z chLC, których poddano rocznej terapii podtrzymującej IFX oraz po jej zakończeniu co najmniej 6 – miesięcznej obserwacji. Wśród pozostałych 23 pacjentów, którzy ukończyli roczną terapię podtrzymującą średni czas obserwacji wyniósł 8,8 miesiąca ($\pm 11,2$), w tym czasie nawrót choroby odnotowano u 11. Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią okołodbytniczą wyniosło 45% w ciągu 6 miesięcy oraz 34% w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia IFX. Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią luminalną w ciągu 12 miesięcy wyniosło 83%.

Rejestr ENCORE (2014)

W abstrakcie ENCORE 2014 przedstawione zostały dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania IFX wśród pacjentów z chLC, Dane obejmują okres 5 lat (od 2003 do 2008 roku). Analiza ocenia ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych/ nowotworów złośliwych (ZL/NZ) oraz zdarzeń niepożądanych (ZN) u pacjentów, którzy otrzymywali IFX, standardową terapię (ST) lub zamienili ST na IFX.

Z 2662 pacjentów włączonych do analizy, 1121 stosowało ST, 1541 pacjentów IFX, a 298 zmieniło ST na IFX. Wśród najczęstszych ZL/NZ odnotowano raka podstawnokomórkowego (kolejno 0,5%; 0,3%; 0,0%), raka piersi (kolejno 0,3%; 0,3%, 0,0%). W analizie wieloczynnikowej czasu do pierwszego zdarzenia ZL/NZ, z uwzględnieniem wieku i czasu trwania choroby, stosowanie IFX nie wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem

wystąpienia omawianych zdarzeń (HR dla IFX vs ST 1,44 (95% CI: 0,86; 2,42)). Wiek oraz czas trwania choroby (≥ 6 vs < 6 lat) były związane z istotnie zwiększonym ryzykiem (odpowiednio HR = 1,05 (95% CI: 1,03; 1,06) oraz HR = 2,09 (95% CI: 1,22; 3,56)).

Rejestr TREAT (2012)

Celem analizy była długookresowa ocena bezpieczeństwa stosowania IFX i innych leków w chorobie Leśniowskiego Crohna, na podstawie danych dostępnych w rejestrze TREAT. Zebrane dane pochodzą sprzed 23 lutego 2010 roku i obejmują pacjentów z Ameryki Północnej. Do analizy włączono 6 273 pacjentów poddanych co najmniej 5-letniej obserwacji, w tym 3 420 osób leczonych IFX oraz 2 853 osób poddanych innej terapii. Średnia długość obserwacji wyniosła 5,2 roku.

Z 6 273 pacjentów 191 (3%) zmarło w trakcie uczestniczenia w badaniu, w tym 109 osób otrzymywało IFX, a 82 osób było poddanych innej terapii. Zgodnie z wynikami skorygowany o czas współczynnik śmiertelności w grupie IFX był zbliżony do grupy niestosującej IFX (0,58 vs 0,59 na 100 pacjento-lat, RR (95% CI) wyniósł 0,96 (0,72; 1,28)). Nieskorygowany współczynnik poważnych infekcji występujących w ciągu 3 miesięcy od leczenia wyniósł kolejno 2,06 oraz 1,42 na 100 pacjento-lat (współczynnik RR = 1,45 (95% CI: 1,10; 1,91)). Nieskorygowany współczynnik wystąpienia nowotworów był podobny w obu grupach (0,78 vs 0,85 na 100 pacjento-lat, RR (95% CI) wyniósł 0,90 (0,69; 1,18)).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima (infliksymab) w przedłużonym do 2 lat leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego. Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymabu do dwóch lat w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (...)”.

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów i kosztów użyteczności, a porównywane interwencje stanowiły lek Remsima w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna stosowany przez 2 lata oraz stosowanie adalimumabu lub infliksymabu przez 12 miesięcy, a następnie terapia standardowa.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 1-rocznym i 2-letnim horyzoncie czasu w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, zaś analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasu w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Ocenę analityków Agencji dotyczącą metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w niniejszym opracowaniu w Rozdziale 5.3.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie kosztów-użyteczności stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce infliksymabu stosowanego przez rok jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania leku Remsima stosowanego przez 2 lata vs infliksymabu stosowanego przez rok wyniósł z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 980 502 zł/QALY (z RSS: ██████████), zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 980 107 zł/QALY (z RSS: ██████████). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, zatem oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo. Ponadto, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce adalimumabu stosowanego przez rok jest terapia dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

Należy podkreślić niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczności ze względu na fakt, że w ramach analizy skuteczności klinicznej nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leku Remsima stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem lub infliksymabem stosowanym przez rok (a następnie stosowaniem terapii standardowej). Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych w pełni odpowiadających analizowanej populacji chorych z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oraz innym kryteriom określonym w ocenianym projekcie programu lekowego leczenia chLC.

Obliczenia własne Agencji

Według obliczeń własnych Agencji, wyniki analizy minimalizacji kosztów dla osób dorosłych z perspektywy płatnika publicznego, wskazują, iż stosowanie leku Remsima w wariantcie bez RSS w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania adalimumabu przez rok ██████████, zaś

przy uwzględnieniu RSS jest tańsze o [redacted]. Według oszacowań stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania infliksymabu przez rok o [redacted] odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS.

Według obliczeń własnych Agencji, wyniki analizy minimalizacji kosztów dla dzieci wskazują, iż stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania infliksymabu przez rok o [redacted] odpowiednio w wariancie bez RSS i z RSS.

Według obliczeń własnych Agencji, wyniki analizy kosztów użyteczności dla populacji dzieci wykazały, iż stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce infliksymabu stosowanego przez rok jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania leku Remsima stosowanego przez 2 lata vs infliksymabu stosowanego przez rok wyniósł z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 661 855 zł/QALY (z RSS: [redacted], zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 661 599 zł/QALY (z RSS: [redacted]). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, zatem oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo.

Należy podkreślić niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczności ze względu na fakt, że w ramach analizy skuteczności klinicznej nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leku Remsima stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem lub infliksymabem stosowanym przez rok (a następnie stosowaniem terapii standardowej). Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych w pełni odpowiadających analizowanej populacji chorych z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oraz innym kryteriom określonym w ocenianym projekcie programu lekowego leczenia chLC.

Według obliczeń analityków Agencji, przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Remsima dla łącznej populacji dorosłych i dzieci wynosi w wariancie bez RSS:

- dla porównania z infliksymabem z perspektywy płatnika publicznego 813,59 zł, zaś z perspektywy wspólnej 813,83 zł,
- dla porównania z adalimumabem z perspektywy płatnika publicznego 1 597,84 zł, zaś z perspektywy wspólnej 1 596,80 zł.

Według obliczeń analityków Agencji, przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Remsima dla populacji dzieci wynosi dla porównania z infliksymabem stosowanym przez rok z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 828,43 zł, zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 828,67 zł.

Ze względu na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analitycy Agencji skalkulowali urzędową cenę zbytu wnioskowanego leku tak, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tj. infliksymabu stosowanego przez 1 rok). Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji urzędowa cena zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi dla populacji dzieci w obliczeniach analityków Agencji w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS 635,96 zł, zaś dla populacji dorosłych wynosi bez RSS 691,42 zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Remsima (infliksymab) w przedłużonym do 2 lat leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego. W ramach analizowanych scenariuszy założono finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”.

Ocenę analityków Agencji dotyczącą metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przedstawiono w niniejszym opracowaniu w Rozdziale 6.3.

Wyniki analizy podstawowej analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na to, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Remsima we wnioskowanym wskazaniu, w 1. roku finansowania ocenianego programu lekowego wystąpią oszczędności dla płatnika publicznego, natomiast w 2. roku finansowania będą to dodatkowe koszty. Oszczędności w 1. roku refundacji wynikają z przyjęcia następujących założeń: brak uwzględnienia pacjentów z poprzedniego roku, którzy pozostaną w programie lekowym na drugi rok leczenia oraz przejęcie przez produkt leczniczy Remsima 25% rynku adalimumabu. Podejście przejęte przez wnioskodawcę skutkuje wykazaniem oszczędności dla płatnika publicznego w 1. roku analizy wpływu na budżet, co w opinii analityków Agencji nie będzie miało miejsca w rzeczywistości.

Obliczenia własne Agencji

Według obliczeń własnych Agencji, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanego programu lekowego zarówno w 1. oraz 2. roku nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego odpowiednio 7,9 mln PLN (z RSS ██████████) oraz 15,8 mln PLN (z RSS ██████████).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.11.2015 przy zastosowaniu słowa kluczowego infliximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Remsima (PBAC 2015, HAS 2014 oraz ograniczoną do populacji pediatrycznej rekomendację SMC 2014) oraz 4 rekomendacje (w tym 1 negatywną) dotyczące produktów leczniczych, których substancją czynną jest infliksymab (CADTH 2015, AWMSG 2015, NCPE 2013 oraz NICE 2010) w podtrzymującym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Większość z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się jednak ściśle do wnioskowanego wskazania, tj. brak odniesienia do czasu trwania leczenia podtrzymującego. Jedyne brytyjski NICE w 2010 r. zarekomendował stosowanie infliksymabu lub adalimumabu do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (włączając konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie NICE zaleca ponowną ocenę stanu chorobowego pod względem zasadności kontynuowania terapii. W pozytywnych rekomendacjach wskazuje się na biopodobność leku Remsima względem leku Remicade i zaleca się refundowanie go na takich samych warunkach, jak wskazano w poprzednich rekomendacjach. Negatywna rekomendacja CADTH dotycząca leku Inflectra opiera się na podejściu zaprezentowanym przez agencję kanadyjską (Health Canada), która nie uznała za zasadne ekstrapolacji wskazań leku oryginalnego ze względu na różnice pomiędzy lekami.

13. Źródła

Problem zdrowotny		
	Hyams 1991	Hyams J., Ferry G.D., Mandel F.S. i wsp. Development and Validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index, <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> 12: 439-447.
	Iwańczak 2011	Iwańczak B., Iwańczak F. Klasyfikacje dotyczące lokalizacji i aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. <i>Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i> 2011, 13, 4, 246-251.
	Ryżko 1995	Ryżko J., Woynarowski M., Zastosowanie skali punktowej w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci, <i>Pediatrica Polska</i> 1995, LXX, 7; 585-589
	Szczekliak 2014	Bartnik W.: Choroba Leśniowskiego i Crohna [W:] <i>Interna Szczeklika</i> 2014, red. Gajewski P., <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2014, s. 962 - 969
	Witanowska 2011	Witanowska A, Pawlik M, Rydzewska G. <i>Wie ka Interna. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna</i> . Wydaw: Medical Tribune Polska. Warszawa 2011
Badania pierwotne i wtórne		
ACCENT I	Hanauer 2002	Hanauer S, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. <i>Lancet</i> . 2002; 359(9317): 1541-1549.
	Hanauer 2004	Hanauer SB, Wagner CL, Bala M i wsp. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2004; 2(7): 542-553.
	Rutheerts 2004	Rutheerts P, Feagan BC, Lichtenstein GR i wsp. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> . 2004 Feb;126(2):402-13
	Geboes 2005	Geboes K, Rutgeerts P, Opendakker G i wsp. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. <i>Curr.Med Res.Opin.</i> 2005; 21(11): 1741-1754.
	Feagan 2003	Feagan BG.; Yan S.; Bala M.; Bao W.; Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2003 Oct;98(10):2232-8.
	Lichtenstein 2004	Lichtenstein GR, Yan S, Bala M i wsp. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. <i>American Journal of Gastroenterology</i> . 2004; 99: 91-96.
ACCENT II	Sands 2004	Sands BE.; Anderson FH.; Bernstein CN. i wsp. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. <i>N Engl J Med</i> . 2004 Feb 26;350(9):876-85.
	Sands 2004a	Sands BE.; Blank MA.; Patel K.; van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2004 Oct;2(10):912-20.
	Sands 2006	Sands BE.; Blank MA.; Diamond RH. i wsp. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2006 Apr 15;23(8):1127-36.
	Lichtenstein 2005	Lichtenstein GR.; Yan S.; Bala M.; Blank M.; Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. <i>Gastroenterology</i> . 2005 Apr;128(4):862-9.
REACH	Hyams 2007	Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. i wsp. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. <i>Gastroenterology</i> 2007;132:863-873.
Regueiro	Regueiro 2009	Regueiro M, Schraut W, Baidoo L i wsp. Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection. <i>Gastroenterology</i> . 2009; 136(2): 441-450.
	Regueiro 2011	Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE i wsp. Postoperative infliximab is not associated with an increase in adverse events in Crohn's disease. <i>Dig.Dis.Sci.</i> 2011; 56(12): 3610-3615.
	Regueiro 2011a	Regueiro M, Kip KE, Schraut W i wsp. Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> . 2011; 17(1): 118-126.
Tursi 2014	Tursi A, Elisei W, Picchio M. Comparison of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. <i>Tech.Coloproctol</i> . 2014; 18(11): 1041-1046	
Tursi 2014a	Tursi A, Elisei W, Picchio M. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. <i>Eur.J.Intern.Med</i> . 2014; 25(5): 485-490.	
Osterman 2014	Osterman MT, Haynes K, Delzell E. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. <i>Clin.Gastroenterol.Hepatol</i> . 2014; 12(5): 811-817.	
Dai 2014	Dai C. i in., Mucosal Healing Did Not Predict Sustained Clinical Remission in Patients with IBD after Discontinuation of One-Year Infliximab Therapy, <i>PLoS ONE</i> 9(10), 2014	
Domenech 2005	Domenech E. i in. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2005; 22: 1107-1113	

Gonzaga 2009	Gonzaga J. i in. Durability of Infliximab in Crohn's Disease: A Single-Center Experience, <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2009;15:1837–1843
Louis 2012	Louis E. i in. Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped, <i>Gastroenterology</i> , vol. 142, nr 1, 2012
Wynands 2008	Wynands J. i in. 12-Month Follow-up After Successful Infliximab Therapy in Pediatric Crohn Disease, <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> , nr 46:293–298, 2008
ENCORE 2014	D'Haens G. i in. Five – year safety result from the ENCORE registry: Malignancies in patients with Crohn's disease treated with infliximab, standard therapy, or switched from standard therapy to infliximab. European Crohn's and Colitis Organisation https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2014/item/dop099-five-year-safety-results-from-the-encore-registry-malignancies-in-patients-with-crohn-s-disease-treated-with-infliximab-standard-therapy-or-switched-from-standard-therapy-to-infliximab.html (dostęp z dnia: 03.11.2015)
TREAT 2012	Lichtenstein G.R. i in. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn ' s Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry, <i>The American Journal of Gastroenterology</i> , 2012; 107:1409–1422;
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
GRKKiPTG	Łodyga M. i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna, <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> , 2012; 7 (6): 317–338
ECCO	Dignass A. i in. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 4 grudnia 2009
ECCO/ESPGHN	Ruemmelea F.M. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, for the European Crohn's and Colitis Organisation/ The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2014) 8, 1179–1207
EPACT	Pittet W. i in. (Multidisciplinary European expert panel (EPACT-II Update) When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (2013) 7, 820-826
SMC	The Scottish Medicines Consortium (SMC): Infliximab, 100mg, powder for concentrate for solution for infusion (Inflectra®) SMC No. (1007/14) https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1007_14_infliximab_Inflectra/infliximab_Inflectra (dostęp z dnia: 03.11.2015)
	The Scottish Medicines Consortium (SMC): infliximab, 100mg, powder for concentrate for solution for infusion (Remsima®) SMC No. (1006/14) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infliximab_Remsima_FINAL_November_2014_amended_240205_for_website.pdf (dostęp z dnia: 03.11.2015)
	The Scottish Medicines Consortium (SMC): infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade) No. (364/07) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab__Remicade__Fistulating_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf (dostęp z dnia: 03.11.2015)
	The Scottish Medicines Consortium (SMC): infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade) No. (363/07) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab__Remicade__Severe_active_CD_FINAL_April_2007_for_website.pdf (dostęp z dnia: 03.11.2015)
	The Scottish Medicines Consortium (SMC): Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for Infusion, (Remicade®) No.(448/08) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/infliximab__Remicade__FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf (dostęp z dnia: 03.11.2015)
PBAC	Infliximab (biosimilar) injection, 100mg, Inflectra® Hospira http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/infliximab-psd-july-2015.pdf
	Infliximab, powder for IV infusion, 100 mg, Remicade®, March 2010 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/Infliximab_V2.pdf
	Infliximab, powder for I.V. infusion, 100 mg, Remicade® , July 2007 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/Infliximab%20Remicade%20PSD%206.3%20SP%20FINAL.pdf
	Infliximab, powder for I.V. infusion, 100 mg, Remicade® , March 2007 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/Infliximab.pdf
NCPE	http://www.ncpe.ie/drugs/infliximab-inflectra/

Stidham 2014	Stidham R. W., Lee T. C. H., Higgins P. D. R. i wsp. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2014; 39: 1349–1362.
Targan1997	Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J.H. i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody ca2 to tumor necrosis factor a for crohn's disease. <i>The New England Journal of Medicine</i> , Volume 337 Number 15: 1029-1035.
Uchwały Rady NFZ	Uchwała nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. Uchwała nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. Uchwała nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r.
Strony internetowe	
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf (dostęp: 09.12.2015 r.)	
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002576/WC500150870.pdf (dostęp: 29.10.2015 r.)	
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (dostęp: 29.10.2015 r.)	
http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-clinical-endpoints	

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Produkt leczniczy Remsima (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu podtrzymującym (do 24 miesięcy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań, Kraków, wrzesień 2015,
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Kraków, wrzesień 2015,
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Remsima (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0, Kraków, wrzesień 2015,
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Stosowanie produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, Kraków, wrzesień 2015,
- Załącznik 5. Pismo firmy Celtrion Healthcare Hunary Limited Liability Company z dnia 17 listopada 2015 r. dotyczące uzupełnienia uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i taryfikacji do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991086305.
- Załącznik 6. Uzgodniony projekt programu lekowego