

Rekomendacja nr 99/2015

z dnia 18 grudnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych infliksymabu w terapii podtrzymującej u pacjentów z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa (w analizowanym okresie obserwacji) infliksymabu w leczeniu WZJG, ale zostały przedstawione łącznie dla leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, co uniemożliwia ocenę wpływu terapii podtrzymującej (wnioskowane wskazanie) na uzyskiwane efekty zdrowotne. Jednocześnie wskazać należy, że populacja w badaniach włączonych nie była w pełni zgodna z tą, która byłaby włączona do proponowanego programu lekowego - nie odnaleziono badań obejmujących pacjentów po odpowiedzi na INF w indukcji, którzy otrzymywaliby infliksymab + leczenie standardowe albo leczenie standardowe w podtrzymaniu.

Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest wysoce kosztowo nieefektywna – inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 10-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności w wariantcie bez RSS. Jednocześnie wyniki uzyskane w analizie podlegają licznym ograniczeniom, przede wszystkim z uwagi na dane wejściowe (dowody naukowe nie odpowiadały populacji wnioskowanej, szczególnie dla komparatora) a także założenia, które nie znajdują odzwierciedlenia w dowodach długoterminowych.

Wyniki analizy wpływu na budżet nie niosą wiarygodnej informacji o stopniu obciążenia budżetu płatnika z uwagi na oszacowanie kosztów infliksymabu w oparciu o dane dotyczące zużycia tego leku (zaczepnięte z analizy ekonomicznej), które mogą nie odzwierciedlać

rzeczywistego zużycia leku w leczeniu podtrzymującym zgodnie z programem lekowym. Jednocześnie liczebność populacji docelowej jest niepewna.

Jednocześnie zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.3, blokery TNF – infliksymab. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WZJG (*łac. colitis ulcerosa, ang. ulcerative colitis, UC*) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym występującym w odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń, w którym proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego.

Jest to choroba przewlekła z okresami aktywizacji i cofania się objawów (także samoistnego) – tzw. remisji. Przyczyna choroby nie jest znana, a pierwsze objawy pojawiają się zwykle między 15. a 25., rzadziej między 55. a 65. rokiem życia, bez wyraźnej przewagi którejkolwiek z płci. Obserwuje się rodzinne występowanie - według różnych źródeł -w około 6-15% przypadków. Szczyt zachorowań przypada w wieku 20-40 lat.

Do oceny aktywności choroby służy skala Mayo, w której maksymalna suma możliwych do uzyskania punktów w poszczególnych domenach (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego), wynosząca 12 odpowiada największej aktywności choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego może doprowadzić do wymagającej przetoczeń niedokrwistości spowodowanej utratą krwi, przetoki, ropnia okołodbytniczego.

Jeśli nie uda się opanować choroby, dochodzi do martwicy jelita grubego, co skutkuje koniecznością wykonania tzw. kolektomii, czyli doszczętnego usunięcia okrężnicy.

Rzadkim odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego. Czynnikiem zwiększającym ryzyko jego wystąpienia są: długi czas trwania choroby i zajęcie znacznej części jelita grubego.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Szczyt zachorowań występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. W krajach europejskich zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi ok. 10 przypadków na 100 000 ludności rocznie. Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Przy założeniu że dane polskie nie odbiegają od europejskich, zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie, liczba chorych może znacznie przekraczać 50 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Za najodpowiedniejszy komparator uznano standardowe leczenie, m.in.: azatiopryna lub merkaptopuryna, mesalazyna.

Merkaptopuryna, mesalazyna oraz sulfasalazyna są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu WZJG, natomiast azatiopryna jest finansowana w zakresie wskazań pozarejestacyjnych, w tym w „chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL”.

Jako rekomendowane leczenie podtrzymujące, wymienia się: sulfasalazynę lub mesalazynę w I linii terapii (pacjenci z małą lub średnią aktywnością choroby), tiopuryny, a w przypadku ich niepowodzenia/nietolerancji – cyklosporynę lub inhibitory TNF-alfa w II linii terapii (pacjenci z umiarkowaną-ciężką postacią choroby), wedolizumab w III linii terapii (pacjenci z ciężką postacią choroby).

W wytycznych (poza ww. lekami) zalecane jest także rozważenie leczenia chirurgicznego dla ciężkiej postaci WZJG.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków (...), we wskazaniu wrzodzące zapalenie jelita grubego, ze środków publicznych jest finansowany program lekowy „Indukcja remisji wrzodzącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, z zastosowaniem infliksimabu, dla dorosłych pacjentów z rozpoznaną ciężką postacią wrzodzącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane (pacjenci z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo), lub nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub mających przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną infliksimabu przeprowadzono dla porównania z placebo na podstawie badań:

- ACT 1 – do badania włączono 364 pacjentów (w tym pacjenci otrzymujący dawkę 10 mg/kg), czas obserwacji wynosił 54 tygodnie, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadad, w badaniu nie została sformułowana hipoteza kliniczna (domyślnie superiority).
- ACT 2 – do badania włączono 364 pacjentów (w tym pacjenci otrzymujący dawkę 10 mg/kg), czas obserwacji wynosił 30 tygodni, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 na 5 punktów w skali Jadad, w badaniu nie została sformułowana hipoteza kliniczna (domyślnie superiority).

Odstąpiono od prezentacji wyników z badania Jiang 2015, gdyż populacja do niego włączona w dużym stopniu nie odpowiada populacji wnioskowanej.

Dodatkowo przedstawiono wyniki z publikacji Sandborn 2009 dotyczące kolektomii oraz hospitalizacji związanych z WZJG dla pacjentów, którzy:

- ukończyli 54-tygodniową obserwację w badaniu ACT 1,
- ukończyli 30-tygodniową obserwację w badaniu ACT 2 oraz w opinii lekarza prowadzącego mogli odnieść korzyść z dalszego leczenia,
- przegrali udział w badaniu ACT 1 lub ACT 2.

Poniżej zostały przedstawione wyniki możliwie najbardziej odpowiadające populacji docelowej.

Skuteczność

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść infliksymabu względem placebo w następujących punktach końcowych:

- ponad dwukrotnie częściej odnotowano odpowiedź na leczenie utrzymującą się w 8 i 30 tygodniu leczenia – RR=2,34 (95% CI: 1,75; 3,13), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- ponad dwukrotnie częściej odnotowano remisję choroby w 30 tygodniu leczenia w terapii indukcyjnej i podtrzymującej – RR=2,27 (95% CI: 1,56; 3,30), a NNT= 7 (95% CI: 5; 11);
- prawie czterokrotnie częściej odnotowano remisję choroby utrzymującą się w 8 i 30 tygodniu leczenia w terapii indukcyjnej i podtrzymującej – RR=3,56 (95% CI: 1,98; 6,39), a NNT= 8 (95% CI: 6; 13);
- ponad trzykrotnie częściej odnotowano remisję choroby przy odstawieniu glikokortykosteroidów (GKS) w 30 tygodniu leczenia w terapii indukcyjnej i podtrzymującej – RR=3,05 (95% CI: 1,54; 6,04), a NNT= 7 (95% CI: 5; 16).

Dodatkowo w badaniu ACT 1 infliksymab wykazał istotną statystycznie przewagę względem placebo dla następujących punktów końcowych:

- prawie trzykrotnie częściej odnotowano odpowiedź na leczenie utrzymującą się w 8, 30 i 54 tygodniu leczenia – RR=2,76 (95% CI: 1,69; 4,53), a NNT=5 (95% CI: 3; 8);
- ponad dwukrotnie częściej odnotowano remisję choroby w 54 tygodniu leczenia w terapii indukcyjnej i podtrzymującej – RR=2,10 (95% CI: 1,31; 3,36), a NNT= 6 (95% CI: 4; 14);
- trzykrotnie częściej odnotowano remisję choroby utrzymującą się w 8, 30 i 54 tygodniu leczenia w terapii indukcyjnej i podtrzymującej – RR=3,00 (95% CI: 1,40; 6,41), a NNT= 8 (95% CI: 5; 21);
- prawie trzykrotnie częściej odnotowano remisję choroby przy odstawieniu GKS w 54 tygodniu leczenia w terapii indukcyjnej i podtrzymującej – RR=2,90 (95% CI: 1,29; 6,53), a NNT= 6 (95% CI: 4; 21).

Dodatkowe dowody naukowe przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, że zastosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg masy ciała (m.c.) w porównaniu z placebo wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów poddanych zabiegowi kolektomii w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie (Sandborn 2009).

Zgodnie z publikacją Reinisch 2012 przedstawiającą wyniki długofalowej obserwacji (dodatkowe 3 lata) pacjentów włączonych do badań ACT 1 i ACT 2 wskazuje, że spośród 229 chorych (włączonych do obserwacji):

- 70 chorych (30,6%) przerwało leczenie infliksymabem z powodu: zdarzeń niepożądanych (24 chorych, 10,5%), braku skuteczności (11 chorych, 4,8%), konieczności wykonania kolektomii (1 chory, 0,4%) lub z innych powodów (34 chorych, 14,8%);
- 16 (7,0%) rozpoczynających leczenie dawką 5 mg/kg zwiększyło dawkę do 10 mg/kg, natomiast 22 chorych (9,6%) rozpoczynających leczenie dawką 10 mg/kg zredukowało dawkę do 5 mg/kg.

Bezpieczeństwo

W badaniach ACT 1 i 2 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86% pacjentów otrzymujących INF w okresie obserwacji do 54 tyg.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Remsima należały: zakażenia wirusowe, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

Odnalezione ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania INF wskazywały na możliwość wystąpienia: wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego, pneumocystozy, ciężkich reakcji skórnych (w tym rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka) oraz infekcji.

Dodatkowo, metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykonana w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Inflectra (infliksymab) w tym samym wskazaniu, wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami infliksymabu i placebo w odniesieniu do częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych łącznie
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia
- bólu brzucha,
- nudności,
- zakażenia górnych dróg oddechowych,
- zapalenie gardła,
- zapalenie zatok,
- bólu,
- wysypki,
- bólu stawów,
- bólu głowy
- gorączki
- infekcji łącznie
- infekcji wymagających leczenia przeciwbakteryjnego
- ciężkich infekcji

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała istotną statystycznie przewagę infliksymabu względem placebo w odniesieniu do:

- niższego o 43% ryzyka wystąpienia pogorszenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – RR=0,57 (95% CI: 0,39; 0,83);
- niższego o 60% ryzyka wystąpienia anemii – RR=0,40 (95% CI: 0,20; 0,82).

Dodatkowo metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 wykazała, że:

- przyjmowanie infliksymabu w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększało o 43% ryzyko wystąpienia przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA – RR=0,57 (95% CI: 0,39; 0,83);
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały częściej w grupie placebo, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RD. Natomiast grzybicze zapalenie

skóry raportowano częściej w grupie placebo niż w grupie infliksymabu, jednak wyniki osiągnęły istotność statystyczną jedynie dla parametru RR;

- spośród zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu zapalenie płuc, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz półpasiec występowały ze zbliżoną częstością w grupach infliksymabu i placebo.

Wyniki długofalowych obserwacji chorych biorących udział w badaniach ACT 1 i ACT 2 (badania Reinisch 2012, RESULTS-UC, Sandborn 2009) wskazują, że profil bezpieczeństwa infliksymabu był spójny z obserwowanym w badaniach ACT 1 i ACT 2.

Ograniczenia

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę materiałów, należy mieć na uwadze, że istnieją czynniki ograniczające wiarygodność analizy:

- brak badania porównawczego, w którym pacjenci leczeni indukcyjnie IFX i odpowiedzi na to leczenie, dostają albo INF (kontynuacja) albo leczenie standardowe (rozumiane także jako placebo, bo INF także jest podawany z leczeniem standardowym). Wtedy zostałyby wykazana skuteczność INF w porównaniu z komparatorem we wnioskowanej populacji
- badania dotyczą leczenia indukcyjnego i podtrzymującego łącznie, wobec czego interwencja nie jest zgodną z wnioskowanym wskazaniem obejmującym terapię podtrzymującą do 12 miesięcy leczenia (leczenie indukcyjne jest już finansowane ze środków publicznych).

Dodatkowo, na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- w badaniach ACT 1 i ACT 2 brak odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniu nie powodował wykluczenia z badania, co nie jest zgodne z wnioskowanym programem. Zgodnie z jego treścią w sytuacji gdy leczenie indukcyjne nie przynosi efektów pacjent nie otrzymuje leczenia podtrzymującego. Natomiast z wyników przedstawionych w badaniach ACT 1 i ACT 2 wynika, że u niektórych pacjentów odnotowano indukcję po 8 tygodniu leczenia. Dlatego też wyniki uzyskane w badaniu mogą być wyższe niż te uzyskane w rzeczywistości zgodnej z wnioskowanym programem. Brak jest badań, które porównywałyby skuteczność samej terapii indukcyjnej z połączeniem terapii indukcyjnej z podtrzymującą.
- brak konsekwencji w doborze komparatora pomiędzy analizami, gdyż analiza kliniczna jako komparator uwzględnia: brak leczenia i najlepszą opiekę podtrzymującą, natomiast analiza ekonomiczna i wpływu na budżet: indukcję IFX ze standardowym leczeniem podtrzymującym (bez leczenia biologicznego).
- do badań ACT 1 i ACT 2 włączani byli pacjenci z umiarkowaną oraz ciężką postacią WZJG, natomiast wnioskowany program obejmuje jedynie postać ciężką; w badaniach nie podano także informacji o pacjentach biorących cyklosporynę, natomiast w programie jest mowa tylko o pacjentach z przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyny
- kryteria wnioskowanego programu lekowego umożliwiają włączenie pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami TNF, natomiast jednym z kryteriami wykluczenia w badaniach ACT 1 i ACT 2 było wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF. Brak jest badań dla populacji pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami TNF.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną preparatu Remsima jest infliksymab (IFX). 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).

Wskazania zarejestrowane dla leku Remsima obejmują: reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę Crohna u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, tłuszczycowe zapalenie stawów, tłuszczycę.

Wniosek dotyczy podawania infliksymabu w terapii podtrzymującej do 12 miesięcy leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, do którego włączeni zostaną dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo), lub
- 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności stosowania infliksymabu w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego (infliksymab w indukcji i leczeniu podtrzymującym przeprowadzanym do 12 miesięcy od pierwszej dawki leku w indukcji) w porównaniu do leczenia standardowego nieuwzględniającego podawania leków biologicznych, z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności oraz minimalizacji kosztów, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika i pacjenta), w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, że stosowanie Remsimy w miejsce leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla ww. porównania wyniósł z perspektywy NFZ [redacted] PLN/QALY z uwzględnieniem RSS i 1 359 847 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, zaś z perspektywy wspólnej [redacted] PLN/QALY z uwzględnieniem RSS i 1 363 482 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS. Zgodnie z powyższym technologia nie jest kosztowo efektywna, gdyż ICUR znajduje się powyżej ustawowego progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS i 665,16 PLN bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS oraz 663,21 PLN bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń technologia pozostała kosztowo-nieefektywna. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała prawdopodobieństwo opłacalności na poziomie 0 % przy obowiązującym progu opłacalności.

Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- Brak wykazania przewagi infliksymabu nad leczeniem standardowym pod względem utrzymania odpowiedzi lub remisji we wnioskowanej populacji, tzn. u pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi po leczeniu indukcyjnym infliksymabem.
- Niespójność w definiowaniu komparatora między poszczególnymi analizami, tj. wskazanie jako komparatora w analizie ekonomicznej (AE) i wpływu na budżet (BIA) indukcji IFX ze standardowym leczeniem podtrzymującym (bez leczenia biologicznego), natomiast w analizie klinicznej (AKL) – braku leczenia i najlepszej opieki podtrzymującej.
- Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego z maksymalnym wiekiem pacjentów na poziomie 100 lat (technicznie około , przy jednoczesnym braku dowodów z analizy klinicznej wskazujących, że terapia podtrzymująca infliksymabem do 12 miesięcy generuje efekt zdrowotny także w dłuższym okresie czasu. Dowody naukowe dla infliksymabu obejmują maksymalnie 3 lata obserwacji (badanie Reinish 2012). Z uwagi na możliwość utraty odpowiedzi na leczenie po okresie terapii infliksymabem wskazane byłoby znaczące skrócenie horyzontu czasowego. Założenia przyjęte przez wnioskodawcę w dłuższym horyzoncie czasowym niż dostępne dowody naukowe są niepewne.
- Założenie dot. częstości nawrotów w modelu analizy minimalizacji kosztów – wnioskodawca przez różny horyzont czasowy zakłada nawrót choroby u wszystkich pacjentów leczonych jedynie indukcją po roku i brak nawrotu u wszystkich pacjentów leczonych leczeniem podtrzymującym przez 3 lata po zakończeniu udziału w programie, co nie znajduje potwierdzenia w danych NFZ (przypadki reindukcji nie są tak częste). Ponadto analizę minimalizacji kosztów oparto o założenia że technologie mają taką samą efektywność, natomiast nie wynika to z dostępnych danych.

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- Uwzględnienie w modelu populacji szerszej niż zadeklarowana w celu analizy i proponowanym programie lekowym (PL), tj. pacjentów w stanie umiarkowanym do ciężkiego WZJG, podczas gdy do indukcji mogą być włączeni jedynie pacjenci z ciężką postacią choroby z uwagi na zapisy PL. Brak jest badań dla wnioskowanej populacji pacjentów, w związku z czym nie wiadomo jak kształtowałaby się skuteczność infliksymabu w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu.

- Założenie o braku wpływu na prawdopodobieństwo odpowiedzi wcześniejszych odpowiedzi na leczenie indukcyjne, co jest związane z niepewnością, ponieważ fakt wcześniejszej odpowiedzi na leczenie indukcyjne może wpływać zarówno na zwiększenie, jak i zmniejszenie prawdopodobieństwa odpowiedzi w danym rzucie leczenia indukcyjnego. Brak jest jednak badań długoterminowych.

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

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Na podstawie modelu załączonego przez wnioskodawcę, jednakże nie uwzględniając kosztów monitorowania oraz podania infliksymabu w ramach programu, urzędowa cena zbytu wyliczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi 21,22 PLN.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji uwzględniona przez wnioskodawcę w oszacowaniach wynosiła: 340 osób w pierwszym roku i 462 osoby w roku drugim.

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Remsima w ramach proponowanego programu lekowego będzie związane ze wzrostem wydatków NFZ na poziomie: [] w wariantcie z RSS oraz 5,98 mln i 8,12 mln PLN w wariantcie bez RSS odpowiednio w latach 2016 i 2017.

Koszty finansowania ze środków publicznych samego produktu leczniczego Remsima w leczeniu podtrzymującym wyniosą: [redacted] w wariantcie z RSS oraz 5,36 mln i 7,29 mln PLN w wariantcie bez RSS w kolejnych dwóch latach analizy.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływ mają następujące czynniki:

- Sposób oszacowania populacji docelowej na podstawie kompilacji dostępnych danych NFZ, a także innych danych (głównie pochodzących z modelu ekonomicznego). Wnioskodawca nie oszacował liczby pacjentów w leczeniu podtrzymującym z uwagi na brak danych. Natomiast uwzględnił pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia indukcyjnego. Jak wskazał jeden z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, produkt leczniczy Remsima w scenariuszu nowym będzie stosowany rocznie u ok 300 chorych, co jest wartością niższą niż te, które przyjęto w wariantcie prawdopodobnym analizy wnioskodawcy. Jednocześnie wskazać należy, że brak jest dokładnych danych o wielkości populacji pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA) i pacjentów steroidoopornych/ steroidozależnych i byłiby leczeni IFX. Brak jest też danych dotyczących liczby pacjentów z ocenioną ciężkością choroby według kryteriów skali Mayo. Ponadto we wniosku refundacyjnym wskazano dużo niższą roczną wielkość dostaw produktu leczniczego Remsima niż to wynika z wartości oszacowanych w BIA wnioskodawcy.
- Analogicznie do ograniczenia wskazanego dla analizy ekonomicznej, istnieje niespójność pomiędzy analizami w zakresie komparatora dla ocenianej technologii - w AKL wnioskodawcy jako komparator wskazano: brak leczenia i najlepszą opiekę podtrzymującą, a w AE i BIA wnioskodawcy – indukcję IFN ze standardowym leczeniem podtrzymującym (bez leczenia biologicznego).

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływ mają następujące czynniki:

- W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono infliksymabu, który może być stosowany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Projekt programu lekowego umożliwia kwalifikowanie do niego pacjentów, którzy byli leczeni dotychczasowo w ramach JGP, co potwierdza także opinia eksperta klinicznego. W związku z powyższym nieuwzględnienie przez wnioskodawcę w swoich analizach infliksymabu w ramach JGP nie odzwierciedla w pełni rzeczywistej sytuacji w analizowanej populacji pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do projektu programu lekowego dotyczą uporządkowania i doprecyzowania jego zapisów. Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję odnosili się do: braku definicji odpowiedzi na leczenie, przewidywanej długości leczenia indukcyjnego, ewentualnego wydłużenia czasu leczenia biologicznego, braku uwzględnienia zapisów dotyczących możliwości ponownego wejścia pacjenta do programu oraz listy badań diagnostycznych.

Ponadto Agencja wskazuje na konieczność doprecyzowania zapisów związanych z zastosowaniem skali Mayo i proponuje dopisanie do listy badań przy kwalifikacji badania w kierunku infekcji wirusem cytomegalii, zgodnie z polskimi wytycznymi PTGE 2013.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił w ramach analizy racjonalizacyjnej dwie propozycje, które mają przynieść oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Pierwsza propozycja polega na zachęceniu podmiotów odpowiedzialnych za inne leki refundowane infliksymabu do złożenia wniosków refundacyjnych dotyczących rozszerzenia wskazań refundacyjnych o terapię podtrzymującą w ramach programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Założono, że pierwszy odpowiednik infliksymabu refundowany we wnioskowanym wskazaniu będzie musiał obniżyć cenę zbytu netto do poziomu co najwyżej 75% wysokości aktualnej ceny zbytu netto produktu Remsima, zapewniając automatyczną redukcję limitu finansowania w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksymab” na podstawie art. 13 ust. 6 pkt. 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji.

Druga propozycja polega na objęciu refundacją leków biopodobnych do paliwizumabum (Synagis) po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i redukcji ceny zapewniającej obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie co najmniej 25%.

Według wnioskodawcy zastosowanie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ wynikające z rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Remsima o terapię podtrzymującą.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 9 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do zalecanego postępowania klinicznego w ocenianej jednostce chorobowej, dotyczącego leczenia pacjentów dorosłych (Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne - PTGE 2015, PTGE 2013; European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO 2013; Canadian Association of Gastroenterology - CAG 2013; National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2015, NICE 2013; British Society of Gastroenterology - BSG 2011; American College of Gastroenterology - ACG 2010; World Gastroenterology Organisation - WGO 2009).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą). Jako rekomendowane leczenie podtrzymujące, wymienia się: sulfasalazynę lub mesalazynę w I linii terapii (pacjenci z małą lub średnią aktywnością choroby), tiopuryny, a w przypadku ich niepowodzenia/nietolerancji – cyklosporynę lub inhibitory TNF-alfa w II linii terapii (pacjenci z umiarkowaną-ciężką postacią choroby), wedolizumab w III linii terapii (pacjenci z ciężką postacią choroby). U chorych, u których osiągnięto indukcyjną remisję poprzez zastosowanie infliksymabu, zaleca się kontynuację tej terapii (w monoterapii lub w skojarzeniu z tiopurynami). Natomiast wytyczna brytyjska BSG 2011 w leczeniu podtrzymującym nie rekomenduje infliksymabu (ze względu na słabe i ograniczone dane) oraz sterydoterapii. Podobnie amerykańska wytyczna ACG 2010 zwraca uwagę na brak danych dotyczących długoterminowego stosowania infliksymabu. PTGE zauważa, że jest coraz więcej danych dotyczących przydatności adalimumabu u pacjentów z aktywną postacią WZJG nieskutecznie leczonych steroidami i lekami immunosupresyjnymi.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, z czego:

- 4 dotyczące produktu leczniczego Remsima - 2 pozytywne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2014, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2014) i 2 pozytywne z ograniczeniami (Haute Autorité De Santé - HAS 2015, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2014);

- 3 odnoszące się do leków zawierających infliksymab (Remicade, Inflectra) - 2 pozytywne (National Institute for Clinical Excellence - NICE 2015, Scottish Medicines Consortium - SMC 2015) i 1 negatywna (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2009)

HAS rekomenduje włączenie leku Remsima na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego u dorosłych z ciężkim WZJG, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Negatywna rekomendacja (CADTH 2009) wskazywała na brak danych pozwalających określić długość utrzymywania się efektu zdrowotnego oraz prawidłowo określić koszty terapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 75% lub 100%. Finansowanie leku Remsima jest ograniczone do wskazania lub dostępności u specjalisty przepisującego niniejsze leczenie. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.387.2015.5.LP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia, w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 160/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w terapii podtrzymującej – do 12 miesięcy leczenia
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-46/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna.