Rekomendacja nr 100/2015

z dnia 23 grudnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881, 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).

W odniesieniu do populacji pacjentów dorosłych, 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 infliksymab w indukcji, którzy otrzymywaliby infliksymab + leczenie standardowe w porównaniu z leczeniem standardowym w podtrzymaniu.

Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest kosztowo nieefektywna – w wariancie bez RSS inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów ponad 6-krotnie przekracza ustawowy próg opłacalności. Jednocześnie wyniki uzyskane w analizie podlegają licznym ograniczeniom, przede wszystkim z uwagi na dane wejściowe (dowody naukowe nie odpowiadały populacji wnioskowanej, szczególnie dla komparatora).

W odniesieniu do populacji pediatrycznej wskazać należy, że do analizy klinicznej włączono badania przeprowadzone na małych populacjach (10, 33 i 60 pacjentów), natomiast charakterystyka wyjściowa pacjentów nie odpowiadała w pełni populacji docelowej proponowanego programu lekowego w zakresie ciężkości choroby oraz wieku, istnieją także wątpliwości co do wcześniejszego leczenia w tej grupie. W związku z powyższym niewłaściwe byłoby uogólnianie wyników przedstawionych w analizie wnioskodawcy na całą populację docelową.

Analizę ekonomiczną dla populacji pediatrycznej, wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości dla wyników dotyczących dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG, a biorąc pod uwagę fakt, że u pacjentów pediatrycznych choroba jest bardziej nasilona i charakteryzuje się gorszym rokowaniem, brak jest uzasadnienia dla przyjmowania użyteczności odpowiadającej pacjentom dorosłym. Dlatego też wyniki w niej uzyskane mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego. Jednocześnie technologia nie jest efektywna kosztowo.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono dla liczebności populacji oszacowanej na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego, wobec czego mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów mogących skorzystać z wprowadzenia omawianego programu. Przekłada się to na ograniczenie dotyczące wiarygodności uzyskanych wyników w analizie wpływu na budżet.

Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie zapewnia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii dla obydwu populacji i nie redukuje w sposób istotny wydatków płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi .

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 okołoodbytniczego. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą skutkować powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej oraz zagrażające życiu przedziurawienie okrężnicy lub toksyczne rozdęcie okrężnicy objawiające się gorączką >38°C, tętnem >120/min, liczbą białych krwinek >10 500/µl, odwodnieniem, zaburzeniami świadomości, zaburzeniem elektrolitowe, obniżeniem ciśnienia tętniczego, wzdęciem oraz bólem i osłabioną perystaltyką.

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. Czynnikami zwiększającymi ryzyko jego wystąpienia są: długi czas trwania choroby i zajęcie znacznej części jelita grubego.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

W krajach europejskich zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi ok. 10 przypadków na 100 000 ludności rocznie. Zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie. Ogólnopolskie badanie zachorowalności dotyczące dzieci, prowadzone w latach 2003-2004, które wykazało zachorowalność wynoszącą ponad 250 przypadków rocznie.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Zakładając, że w Polsce chorobowość nie odbiega od średniej europejskiej, liczba chorych może przekraczać 50 000.

Z powodu braku danych trudno oszacować wielkość populacji z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), liczba pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" w 2014 roku wynosiła 206.

Natomiast zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych roczna liczebność populacji pediatrycznej zgodna z wnioskiem może wynosić od 35 do 100 pacjentów rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Populacja pediatryczna (6-17)

W leczeniu indukcyjnym pacjentów, u których leczenie za pomocą kortykosteroidów i tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) okazało się nieskuteczne, wytyczne rekomendują zastosowanie preparatów anty-TNF oraz inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) jako terapii ratunkowej, jednak z uwagi na wnioskowane wskazanie (terapia infliksymabem przy nieskuteczności lub przeciwwskazaniu do leczenia cyklosporyną), cyklosporyna nie stanowi komparatora w populacji docelowej, natomiast takrolimus nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

W wytycznych zalecane jest także rozważenie leczenia chirurgicznego dla ciężkiej postaci WZJG.

Aktualnie w populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG, żaden z leków anty-TNF nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych, jednakże możliwe jest ich zastosowanie w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, co potwierdził ekspert kliniczny.

Populacja pacjentów dorosłych

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

Merkaptouryna, mesalazyna oraz sulfasalazyna są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu WZJG, natomiast azatiopryna jest finansowana w zakresie wskazań pozarejestracyjnych, 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 wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ze środków publicznych jest finansowany program lekowy „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)", z zastosowaniem infliksimabu, dla dorosłych pacjentów z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego 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).

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną preparatu Inflectra jest infliksymab. Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFß).

Wskazania zarejestrowane dla leku Inflectra obejmują:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS),
- chorobę Crohna u dzieci, młodzieży i dorosłych,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci, młodzieży i dorosłych,
- zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- łuszczycowe zapalenie stawów,
- łuszczycę.

Wniosek dotyczy podawania infliksymabu w terapii podtrzymującej do 12 mies. leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)", do którego włączeni zostaną pacjenci:

- w wieku 6 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:
    - 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 u osób w wieku $\geq$ 18 r.ż. albo ocena $\geq$ 65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.), lub
    - nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub

  - mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

- wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem, a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i 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.

Analizę podstawową wnioskodawca oparł na 3 randomizowanych (2 dla populacji dorosłych, 1 dla populacji pediatrycznej) badaniach klinicznych:

- ACT 1 – do badania włączono 364 pacjentów, 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, 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*).
- Hyams 2012 – do badania włączono 60 pacjentów, czas obserwacji wynosił 54 tygodnie, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 (ze względu na brak zaślepienia) na 5 punktów w skali Jadad, w badaniu nie została sformułowana hipoteza kliniczna.

Badania ACT 1 i ACT 2 badania porównywały skuteczność oraz bezpieczeństwo infliksymabu z placebo w populacji dorosłych, natomiast badanie Hyams porównywało skuteczność dwóch różnych schematów dawkowania infliksymabu w populacji pediatrycznej.

Poniżej zostały przedstawione wyniki możliwie najbardziej odpowiadające populacji docelowej.

<u>Populacja pediatryczna (6-17 lat)</u>

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu):

- odpowiedź na leczenie obserwowano u 73,3% chorych,
- remisję choroby ocenianą w skali Mayo obserwowano u 40% chorych,
- remisję choroby ocenianą w skali PUCAI obserwowano u 33,3% chorych.

W 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące):

- remisja choroby oceniana w skali PUCAI występowała odpowiednio u 40% i 38% pacjentów,
- remisja choroby oceniana w skali PUCAI przy odstawieniu GKS występowała odpowiednio u 41,7% i 38,5% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Hyams 2012:

- pogorszenie WZJG (36,4%) oraz pogorszenie WZJG powodujące przerwanie leczenia (4,5%) występowało częściej w grupie przyjmującej infliksymab podawany co 8 tygodni niż co 12 tygodni;
- ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, wystąpiły w grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni odpowiednio u 18,2% i 13,6% pacjentów i raportowano je rzadziej niż w grupach stosujących infliksymab podawany co 12 tygodni;
- wystąpienie infekcji raportowano u 59,1% pacjentów, natomiast wystąpienie ciężkich infekcji u 13,6% pacjentów w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni. W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni infekcje i ciężkie infekcje występowały odpowiednio u 60,9% i 13% pacjentów;
- zabieg kolektomii przeprowadzono u 4,5% pacjentów stosujących infliksymab w dawce 5 mg/kg stosowany co 8 tyg., oraz u 8,7% pacjentów w grupie przyjmującej do 12 tygodni;
- częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA była większa w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie podawanego co 12 tygodni.

<u>Populacja pacjentów dorosłych</u>

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 w 8 tygodniu leczenia – współczynnik ryzyka (RR – ang. *risk ratio*) wyniósł 2,02 (95% CI: 1,65; 2,46), a NNT (liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, korzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (NNT – ang. *number needed to treat*)) wynosiła 3 (95% CI: 3; 4);
- 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; 8);
- prawie czterokrotnie częściej odnotowano remisję choroby w 8 tygodniu leczenia w terapii indukcyjnej – RR=3,54 (95% CI: 2,36; 5,31), a NNT= 4 (95% CI: 4; 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

Metaanaliza wyników badań ACT 1 i ACT 2 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu 14 do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały: reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

<u>Ograniczenia</u>

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 uzyskujący odpowiedź na leczenie indukcyjnie IFX, dostają albo INF (kontynuacja) albo leczenie standardowe (rozumiane także jako placebo, bo INF także jest podawany z leczeniem standardowym);
- 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 pacjentów powyżej 18 roku życia 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 odpowiedź po 8 tygodniu leczenia. Dlatego też wyniki uzyskane w badaniu mogą być wyższe niż te, które są możliwe do uzyskania 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;
- ze względu na brak oddzielnego przedstawienia wyników randomizowanego badania klinicznego (Hyams 2012) przeprowadzonego w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, w analizie przedstawiono jedynie wyniki łącznie dla populacji chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej. Należy mieć jednak na uwadze, że istnieje niepewność co do możliwości osiągnięcia takich wyników w populacji chorych z wyłącznie ciężką postacią WZJG;
- w badaniu Hyams 2012, pacjenci, którzy stracili odpowiedź na leczenie w trakcie terapii podtrzymującej, byli kwalifikowani do zwiększenia dawki/częstotliwości stosowania infliksymabu, natomiast modyfikacja schematu leczenia nie jest możliwa zgodnie z zapisami programu lekowego, gdzie pacjenci z utraconą odpowiedzią na leczenie IFX w czasie terapii podtrzymującej są wyłączani;
- w badaniu Hyams 2012 nie wszystkie spośród analizowanych punktów końcowych były oceniane w randomizowanej fazie badania, a więc dla leczenia podtrzymującego infliksymabem. Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w 54 tygodniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonego wniosku zaproponowano instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) zakładający, że

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 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

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.

Celem niniejszej analizy według wnioskodawcy jest ocena ekonomicznej opłacalności finansowania ze środków publicznych infliksymabu (Inflectra):

- w leczeniu podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17, w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Uwzględniono następujące koszty: koszt infliksimabu, koszt podania i monitorowania programu, koszt kolektomii, koszt leczenia standardowego i leczenia prednizolem, koszt ciężkiej farmakoterapii.

Populacja pediatryczna (6-17)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie infliksymabu w porównaniu z leczeniem standardowym, jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla pacjentów w wieku 6-17 lat wyniósł 981 351 PLN (z RSS) z perspektywy NFZ oraz 972 197 PLN (z RSS) z perspektywy wnioskodawcy.

Wnioskodawca nie przedstawił wartości progowej 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 oraz wartości urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inflectra, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Populacja pacjentów dorosłych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie infliksymabu w porównaniu z leczeniem standardowym est droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla dorosłych pacjentów z ciężką postacią WZJG wyniósł 818 172,49 PLN (PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 816 698,74 PLN (PLN z RSS) z perspektywy wspólnej.

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 306,94 PLN z perspektywy NFZ oraz 309,13 PLN z perspektywy wspólnej.

Ograniczenia:

Za podstawę analiz ekonomicznych służy analiza kliniczna, dlatego też ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań przedstawione powyżej odnoszą się również do analizy ekonomicznej. Dodatkowe ograniczenia wpływające na wiarygodność analizy to:

- wyniki analizy ekonomicznej dla populacji pediatrycznej, wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości dla wyników dotyczących dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG, a biorąc pod uwagę fakt, że u pacjentów pediatrycznych choroba jest bardziej nasilona i charakteryzuje się gorszym rokowaniem, brak jest uzasadnienia dla przyjmowania użyteczności odpowiadającej pacjentom dorosłym;
- skuteczność kliniczną i zużycie zasobów (schematy dawkowania azatiopryny, 6-merkaptopuryny, mesalazyny, budenofalku, prednizolonu, hydrokortyzonu i cyklosporyny oraz schematy leczenia tymi lekami w odpowiednich stanach zdrowia) ustalono w oparciu o opinię jednego eksperta, co nie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości przez wnioskodawcę;
- ograniczeniem modelu jest możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenia prednizolonem i przejście do stanu „leczenie standardowe" 55% pacjentów (w ramach scenariusza istniejącego). Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci miedzy innymi „z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) (…) „ gdzie nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi. W związku z powyższym nieuzasadnione jest uwzględnianie pacjentów odpowiadających na leczenie standardowe w strukturze modelu (jest to populacja nie kwalifikująca się do programu lekowego);
- w stanach „kolektomia + INF" i „GSK + INF" założono podanie jednej dawki INF, po czym wykonanie zabiegu kolektomii, bez oceny skuteczności/ oceny odpowiedzi po leczeniu INF;
- nie uwzględniono w modelu możliwości powtórnego włączenia do leczenia indukcyjnego w ramach programu lekowego, pacjentów którzy nie utrzymali odpowiedzi w leczeniu podtrzymującym (aktualne zapisy projektu programu nie wykluczają takiej możliwości dodatkowo dane NFZ dotyczące programu lekowego dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG, potwierdzają powtórne kwalifikacje pacjentów do programu lekowego);
- przyjęcie kosztu monitorowania leczenia w PL na poziomie ryczałtu za diagnostykę dla programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę.

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- przyjęcie rocznego horyzontu czasowego może nie odzwierciedlać wszystkich możliwych kosztów oraz następstw zdrowotnych związanych z WZJG u pacjentów leczonych IFX, jednocześnie brak jest danych długookresowych dot. skuteczności ocenianego leku w tej populacji;
- w modelu uwzględniono możliwości powtórnego włączenia do leczenia indukcyjnego w ramach programu lekowego tylko po progresji w trakcie leczenia standardowego, jednak

nie uwzględniając takiej możliwości u pacjentów z progresją w trakcie leczenia podtrzymującego INF.

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. z 2015 r., poz. 345)

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.

Populacja pediatryczna (6-17)

Przyjmując, że komparatorem dla wnioskowanej technologii jest stosowanie infliksymabu w ramach JGP to urzędowa cena zbytu leku Inflectra wyliczona zgodnie z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi 938,47 PLN.

Populacja dorosłych

Przyjmując, że jedynym kosztem różnicującym jest koszt leków (INF + leczenie standardowe vs leczenie standardowe) to na podstawie założeń wnioskodawcy urzędowa cena zbytu leku Inflectra oszacowana zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi 10,10 PLN.

Dodatkowo zgodnie z treścią 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)", 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) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji uwzględniona przez wnioskodawcę w oszacowaniach wynosiła:

- populacja pediatryczna – 100 osób w pierwszym i drugim roku;
- populacja dorosłych – 165 osób w pierwszym roku i 193 osoby w drugim roku.

W oszacowaniach wzięto pod uwagę koszty bezpośrednie obejmujące: koszt infliksymabu; pozostałych leków stosowanych doustnie lub miejscowo w WZJG; koszty hospitalizacji podstawowej (niezabiegowej) związanej z przyjęciem chorego z ciężkim rzutem WZJG do szpitala; koszty kolektomii.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że lek Inflectra, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w populacji pediatrycznej:
  - w pierwszym roku analizy – 1 200 612 PLN bez RSS , [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS;
  - w drugim roku analizy – 1 200 621 PLN bez RSS, [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS;
- w populacji dorosłych:
  - w pierwszym roku analizy – 2 095 687 PLN bez RSS, [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS;
  - w drugim roku analizy – 2 468 397 PLN bez RSS, [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS.

<u>Ograniczenia</u>

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

- liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych, które moga być subiektywne i nie oddawać rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej;
- w przypadku populacji dorosłych chorych z ciężką postacią WZJG na podstawie opinii ekspertów klinicznych założono, że po zakończeniu terapii indukcyjnej, 55% (50-60%) pacjentów z ciężką postacią WZJG przechodzi na terapię podtrzymującą z użyciem infliksymabu (INF podt.). Natomiast zgodnie z badaniem ACT 1 odpowiedź na leczenie indukcyjne w 8 tyg., uzyskało 69,4% badanej populacji. Wartość założona przez wnioskodawcę zaniża uzyskany wynik;
- nieuwzględnienio aktualnej praktyki klinicznej u dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG w scenariuszach „istniejącym" oraz „nowym". W scenariuszu „istniejącym" Wnioskodawca założył brak stosowania infliksymabu w docelowej populacji chorych. Natomiast w scenariuszu „nowym" założył, że wszyscy pacjenci pediatryczni w populacji docelowej są kierowani na leczenie indukcyjne infliksymabem. Natomiast dostępne dane wskazują, że infliksymab może być obecnie rozliczany w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów pediatrycznych;
- wnioskodawca, na podstawie opinii eksperta założył, że zabieg kolektomii będzie wykonywany w procedurze dwuetapowej, natomiast dane NFZ wskazują, że większość zabiegów rozliczana była w ramach procedury jednoetapowej. Założenie to prowadzi do przeszacowania kosztów w ramach scenariusza istniejącego, a co za tym idzie do zaniżenia kosztów inkrementalnych związanych z refundacją infliksymabu;
- Przyjęcie kosztu monitorowania leczenia w PL na poziomie ryczałtu za diagnostykę dla programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymabem, więc terapię

trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do projektu programu lekowego dotyczą uporządkowania i doprecyzowania jego zapisów. Eksperci 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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na wygenerowaniu oszczędności poprzez obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji, tj. trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji (28 sierpień 2015 r.). Przedstawione wyliczenia przewyższają inkrementalne wydatki związane z lekiem Inflectra zaprezentowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 12 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z ciężką postacią WZJG, w tym:

- 7 publikacji dotyczących leczenia pacjentów dorosłych: Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTGE) 2013 i 2015, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2013, Canadian Association of Gastroenterology (CAG) 2015, British Society of Gastroenterology (BSG) 2011, World Gastroenterology Organisation (WGO) 2009, American College of Gastroenterology (ACG) 2010,
- 3 publikacje skierowane do populacji pacjentów w wieku 6-17 lat: ECCO/ European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2012, ECCO/ ESPGHAN/ The Pediatric Porto Inflammatory Bowel Disease Working group of ESPGHAN (IBD) 2011, British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) 2010;
- 2 publikacje wydające zalecenia wspólne dla pacjentów dorosłych i pediatrycznych: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, NICE 2015.

Jako rekomendowane preparaty w leczeniu indukcyjnym, zarówno u pacjentów dorosłych jak i pacjentów pediatrycznych, u których leczenie za pomocą kortykosteroidów i tiopuryn (azatiopryna, 6-markaptopuryna) okazało się nieskuteczne, wszystkie wytyczne wymieniają preparaty anty-TNF (w tym infliksymab) oraz inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) jako terapię ratunkową. Wytyczne BSG 2011 oraz NICE 2013 rekomendują zastosowanie cyklosporyny w pierwszej linii leczenia ratunkowego u pacjentów z ciężką postacią WZJG. Jednocześnie stosowanie infliksymabu jest zalecane

tylko w przypadku przeciwwskazań dla cyklosporyny. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii.

Wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą). Jako rekomendowane leczenie podtrzymujące, pierwszą linią terapii jest sulfasalzyna lub mesalazyna, natomiast lekami drugiego wyboru w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności ww. terapii są tiopuryny. U chorych, u których osiągnięto remisję w ramach terapii ratunkowej poprzez zastosowanie infliksymabu, należy rozważyć, kontynuację terapii anty-TNF (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z. tiopurynami). Zgodnie z wytycznymi BSG 2011 nie zaleca się leczenia podtrzymującego infliksymabem w WZJG ze względu na niski odsetek pacjentów osiągających remisję związaną z brakiem steroidozależności po 1 roku i ograniczone dane dotyczące późniejszej konieczności kolektomii.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat:

- 4 rekomendacje były pozytywne: NICE 2015, PBAC 2014, AWMSG (aktualizacja 2015),
- 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami:
    - HAS 2013/2015 – włączenie infliksymabu na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego zarówno u dorosłych jak i u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, bądź były przeciwwskazania do takiego leczenia.
    - SMC 2014/2015 – stosowanie w ostrym zaostrzeniu WZJG (ang. *acute exacerbation*; terapia ratunkowa), jako alternatywa dla cyklosporyny, u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;
    - PTAC 2014 – brak sprecyzowanego wskazania klinicznego;
- 1 rekomendacja negatywna:
    - CADTH 2009 – autorzy wydali negatywną rekomendację powołując się na wyniki analizy ekonomicznej oraz wyniki pochodzące z badań ACT 1 i ACT 2. Podkreślają ponadto, że ze względu na brak zastosowania w wymienionych badaniach ponownej randomizacji w przypadku pacjentów, u których w fazie indukcji zaobserwowano odpowiedź na leczenie, brak jest możliwości określenia długości utrzymywania się efektu zdrowotnego oraz prawidłowego określenia kosztów terapii.

Infliksymab w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów jest rekomendowany przez NICE 2015, PBAC 2014, SMC 2014/2015 i AWMSG (aktualizacja 2015). Agencje HAS 2013/2015, PTAC 2014 wydały pozytywne rekomendacje z ograniczeniami. Natomiast CADTH 2009 nie zaleca Infliksymabu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Inflectra jest finansowana w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Z czego 6 z nich (Chorwacja, Grecja, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry) charakteryzuje zbliżony poziom PKB *per capita* do Polski. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.10.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.393.2015.4.LP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 100 mg, kod EAN 5909991078881 stosowany 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. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymab), kod EAN 5909991078881,w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)"

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 161/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymab), kod EAN 5909991078881,w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)"
2. Raport Nr: AOTMiT-OT-4351-48/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku INFLECTRA (infliksymab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)". Analiza weryfikacyjna.
3. 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)"