



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-49/2015

Data ukończenia: 10 grudnia 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Hospira UK Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Hospira UK Ltd

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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. 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: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IFX	infliksymbab
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.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)

MMF	mykofenolan mofetilu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MTX	metotreksat
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
6-MP	6-merkaptopuryna

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
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	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
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	35
4.3. Komentarz Agencji	35

5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej.....	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej.....	40
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	41
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	42
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	43
5.3.4. Obliczenia własne Agencji.....	44
5.4. Komentarz Agencji.....	44
6. Ocena analizy wpływu na budżet	45
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	45
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy.....	45
6.1.2. Dane wejściowe do modelu.....	45
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	46
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	47
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3. Obliczenia własne Agencji.....	49
6.4. Komentarz Agencji.....	49
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	51
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	54
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	58
11.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	58
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów.....	59
12. Kluczowe informacje i wnioski	60
13. Źródła	66
14. Załączniki	69

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.10.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.393.2015.3.LP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Inflectra, Infliximabum, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991078881

- Wnioskowane wskazanie:

Terapia podtrzymująca w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczeniem podtrzymującym infliksymbabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię.

Lek stosowany w programie lekowym: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (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 problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Hospira UK Limited
CV31 3RW Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire CV31 3RW
Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.10.2015 r., znak PLR.4600.393.2015.3.LP (data wpływu do AOTMiT 19.10.2015 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:

- Inflectra, Infliximabum, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991078881

w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.

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-4351-49/KOj/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 10.11.2015 r., znak PLR.4600.2633(3).2015.MR Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.12.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2633(4).2015.MR z dnia 25.11.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015.
- Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, Analiza kliniczna. [REDACTED], Warszawa, 2015.
- Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, Analiza ekonomiczna. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015.
- Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015.
- Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2015.

Część z wyżej wymienionych analiz wnioskodawcy to wersje otrzymane w ramach uzupełnień wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Dokumenty otrzymane jako kolejne wersje zostały oznaczone tylko w nazwie otrzymanego pliku, nie ma zaś żadnej informacji w treści dokumentów pozwalającej odróżnić / zidentyfikować wersje (jak np. numer wersji, data powstania). Dodatkowo wezwanie do uzupełnienia analiz wnioskodawca otrzymał w listopadzie 2015 r., natomiast czas powstania kolejnych wersji analiz został w treści dokumentów oznaczony jako wrzesień 2015 r.

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
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. Należy przy tym podkreślić, iż w ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania infliksymabu w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem oraz z pozostałymi kryteriami obejmującymi oceniany projekt programu lekowego.

Stwierdzona niezgodność	Uwagi Agencji
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 infliksymabu w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.
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 infliksymabu zgodnie z założeniami ocenianego projektu programu lekowego tj. terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy.
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 infl ksymabem trwającą nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy.	W ramach przeprowadzonego wyszukiwania własnego Agencji nie odnaleziono badań klinicznych porównujących terapię podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy.
Analiza ekonomiczna w wariantach podstawowym nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, 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 infliksymabu we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny.

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, opakowanie, kod EAN	Inflectra 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991078881
Kod ATC	L04AB02
Substancja czynna	infl ksymbab
Dawkowanie	<p><u>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infl ksymbabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub • Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie <p><u>Postać czynna choroby Crohna z przetokami</u> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek, nie należy kontynuować leczenia infl ksymbabem.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub • Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni
Droga podania	podanie dożylnie
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 Inflectra

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	od 10.09.2013 r., European Medicines Agency (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) 2. Choroba Crohna u dorosłych Produkt leczniczy Inflectra 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. Choroba Crohna u dzieci i młodzieży Produkt leczniczy Inflectra 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. Łuszczyca
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty PSUR

Źródło: ChPL Inflectra, EMA Assessment Report Inflectra

Komentarz analityków Agencji

Rejestracja produktu leczniczego Inflectra 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 Inflectra 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.

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 Inflectra nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

W 2012 roku w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna oceniony został lek Remicade (infliksymab). 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. Wcześniejsze oceny infliksymabu

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymabu 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 AOTM nr 85/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) 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)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ramicade (infliksymab) 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. Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. (...)</p>

Źródło: aotm.gov.pl

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca (1050.3, blokery TNF – infliksymab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Terapia podtrzymująca w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów z leczeniem podtrzymującym infliksymabem, u których w ciągu 12-miesięcy terapii nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię.
Kryteria włączenia do programu lekowego	<p>1. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) infliksymabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia</p> <p>1.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>lub</p> <p>2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne,</p> <ul style="list-style-type: none"> - niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI. <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p> <p>W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy leczeni infl ksymbabem 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</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>2.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów), przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>lub</p> <p>2) obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym</p> <ul style="list-style-type: none"> - niezależnie od nasilenia choroby <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>3. Określenie czasu leczenia infl ksymbabem dzieci i dorosłych w programie</p> <p>1) Terapia indukcyjna - 6 tygodni;</p> <p>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: projekt programu lekowego

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 Inflectra 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: MZ 28102015, 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	–	–	G ₀ : nie stwierdza się opóźnienia wzrostu G ₁ : 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. Skala 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. Skala 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 Ryżki 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 okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Leczenie

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, 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 (infliksymab, adalimumab).
- Antybiotykoterapia – metronidazol i cyprofloksacyna.
- Leczenie objawowe
 - Leczenie przeciwbólowe – metamizol lub opioidy, leki przeciwcholinergiczne.
 - Leczenie przeciwbiegunkowe – leki przeciwcholinergiczne (difenoksyilat, 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 infliksymabu 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 infliksymabu (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	infliksymab	317	376	497	383
	adalimumab	353	382	471	435
Pacjenci w wieku 6-18 r.ż.	infliksymab	121	151	178	152
	adalimumab	13	11	18	22

* uwaga – u pacjentów w danym roku mogłybyć 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 wynosiła 3562. 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</p> <p>(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 pow. kłan. • 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, pow. kłanych, 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</p> <p>(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, jednak należy także rozważyć leczenie chirurgiczne. <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gdy remisja została osiągnięta za pomocą 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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ECCO/ESPGHN 2014 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży: <u>Leczenie podtrzymujące:</u> Wybór leczenia podtrzymującego zależy od czynników prognostycznych oraz uzyskanego efektu leczenia indukcyjnego. U większości pacjentów występują czynniki ryzyka (choroba okołoodbytnicza, poważne opóźnienie wzrostu, głębokie owrzodzenie, rozległość choroby (w tym górny odcinek przewodu pokarmowego oraz proksymalny odcinek jelita cienkiego), czy konieczność stosowania steroidów i zaleca się zastosowanie w pierwszej kolejności tiopuryn lub metotreksatu. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie leków anti-TNF. W przypadku braku odpowiedzi należy rozważyć terapię innymi lekami biologicznymi lub leczenie operacyjne, natomiast w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie anti-TNF dostępne strategie obejmują: dołączenie do leków anti-TNF tiopuryn lub metotreksatu, intensyfikacja dawki, zmiana leku biologicznego.</p> <p><u>Terapie biologiczne (anti-TNF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu remisji u dzieci z przewlekłą aktywną, luminalną postacią chLC pomimo wcześniejszej, zoptymalizowanej terapii immunomodulującej; ▪ Terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji remisji u dzieci z aktywną oporną na steroidy chLC; ▪ Terapia anti-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 anti-TNF w podtrzymaniu remisji u pacjentów odpowiadających na terapię indukcyjną lekami anti-TNF.
<p>EPACT-II Update 2013 publ. Pittet 2013 (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 krętniczo-kątniczej):</p> <p><u>Terapie biologiczne (anti-TNF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoterapia anti-TNF – zaleca się zakończenie terapii po uływie 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 (ant-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 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.

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 anti-TNF po roku od uzyskania remisji, lub określa ten czas jako zalecenie niepewne. Eksperci ci jako zalecany czas zakończenia terapii anti-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. Przedstawione poniżej 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	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
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	„Glikokortykoidy, 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.”

* przym. 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. Zdrow. 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

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Zgodnie z obecnym programem lekowym: infliksymab (Inflectra®) w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z terapią podtrzymującą trwającą nie dłużej niż 12-miesiący od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej	Wnioskowana jest zmiana w obecnym programie lekowym, w którym maksymalny czas nieprzerwanego leczenia podtrzymującego wynosi 12 miesięcy, a ewentualne ponowne włączenie leczenia jest uzależnione od wystąpienia wznowy choroby przy zachowaniu obowiązkowo okresu karencji w leczeniu wynoszącym 16 tygodni.	Wybór zasadny.

Uwagi analityków Agencji

Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem wnioskodawcy dotyczącym komparatora jakim jest infliksymab w terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (z łącznym czasem leczenia nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej). Wśród refundowanych technologii opcjonalnych w leczeniu chLC, nieuwzględnionych w AKL wnioskodawcy znajduje się także adalimumab. W Polsce jest on finansowany podobnie jak infliksymab w ramach tego samego programu lekowego („Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”) i stanowi najczęściej stosowaną i rekomendowaną alternatywną technologię lekową w danym wskazaniu (przy czym jego refundacja jest ograniczona do populacji dorosłych pacjentów). W związku z powyższym dodatkowym komparatorem dla wnioskowanego leku, w populacji pacjentów dorosłych, mogłoby być także adalimumab.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w długoterminowej terapii podtrzymującej trwającej nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci od 6 roku życia z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna lub pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechujący się wytworzeniem przetok okołoodbytniczych (którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe), niezależnie od stopnia nasilenia choroby;	-
Interwencja	infliksimab stosowany powyżej roku, przy czym: pierwszy rok terapii obejmuje terapię indukcyjną i leczenie podtrzymujące stosowane zgodnie z obowiązującym programem lekowym, tj. dawka 5 mg/kg masy ciała podawana w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godz. w 0, 2 i 6 tygodniu (faza indukcyjna), a następnie co 8 tygodni (faza podtrzymująca), kolejne lata terapii obejmują leczenie podtrzymujące stosowane zgodnie z obowiązującym programem lekowym, tj. 5 mg/kg masy ciała co 8 tygodni; horyzont czasowy obserwacji powyżej 54/56 tyg.;	nie podano informacji na temat dawkowania infliksimabu w indukcji i w terapii podtrzymującej dawkowanie niezgodne z ChPL, infliksimab stosowany był do roku, zaś pacjenci obserwowani byli wyłącznie do 54/56 tyg., infliksimab podawano po zabiegu operacyjnym w celu podtrzymania remisji lub gdy nie zaznaczono, że zabieg operacyjny był nieskuteczny;
Komparatory	infliksimab stosowany przez co najmniej rok, a następnie terapia placebo lub przerwanie terapii infliksimabem, przy czym: po co najmniej roku terapii infliksimabem pacjenci przegrali terapię (przy czym nadal byli obserwowani) lub kontynuowali terapię z wykorzystaniem placebo. Dopuszczano badania, w których nie podano szczegółowych informacji na temat dawki i schematu terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego;	-
Punkty końcowe	ocena skuteczności: odsetek pacjentów w remisji, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, średnia zmiana wyniku CDAI, wygojenie przetok, nawrót choroby po odstawieniu infliksimabu, ocena bezpieczeństwa: zgony, poważne lub ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, jakość życia;	prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
Typ badań	randomizowane, kontrolowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne, badania nierandomizowane z grupą kontrolną (również retrospektywną), badania niekontrolowane, rejestry, badania, których wyniki opublikowano na stronie ClinicalTrials.gov (lub jako osobna publikacja);	artykuły przeglądowe i poglądowe, listy do redakcji, opisy przypadków;
Inne kryteria	publikacje pełnotekstowe, publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim;	publikacje dostępne w postaci doniesień konferencyjnych;

Uwagi analityków Agencji

Populacja

Wnioskodawca nie zdefiniował w kryteriach ciężkiej postaci chLC, którą w obowiązującym programie lekowym: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” definiuje wynik w skali PCDAI \geq 51 pkt u dzieci

oraz skala CDAI > 300 pkt u dorosłych lub występowanie przetok okołodbytniczych niezależnie od nasilenia wg skali CDAI/PCDAI. Dodatkowo brak jest szczegółowego zdefiniowania populacji, która zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego obejmuje chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF α , lub u których występują przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. Kryteria selekcji zakładają włączenie niniejszych pacjentów co jest niezgodne z obowiązującym i wnioskowanym programem lekowym.

Interwencja

Interwencją powinien być infliksymab stosowany powyżej roku zgodnie z wnioskowanym programem a nie obowiązującym. Brak informacji, że leczenie podtrzymujące obejmuje okres do 24 miesięcy.

Brak informacji czy infliksymab stosowano w monoterapii czy terapii skojarzonej z pozostałymi lekami z grupy tiopuryn, GKS, metotreksatem (inne niż biologiczne, stosowane w praktyce klinicznej).

Zgodnie z polskimi wytycznymi Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku w przypadku osiągnięcia głębokiej remisji po roku leczenia infliksymabem jako leczenie podtrzymujące zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych (pochodnych tiopuryny). Brak skuteczności leków immunosupresyjnych przed terapią anti-TNF nie jest przeciwwskazaniem do ich dalszego stosowania w terapii podtrzymującej. Dalsze leczenie preparatem anti-TNF w monoterapii powinno dotyczyć wyłącznie pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, z powikłaniami w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych. W celu wiarygodności wnioskowania z porównania efektywności klinicznej wnioskowanej technologii z wybranym komparatorem należałoby doprecyzować u jakiego odsetka pacjentów i na jakim etapie leczenia zastosowano monoterapię infliksymabem a u jakiego leczenie skojarzone.

Komparator

Zdaniem analityków Agencji dopuszczenie badań, w których nie podano szczegółowych informacji na temat dawki i schematu terapii indukcyjnej i leczenia podtrzymującego jest nieuzasadnione i błędne. Brak informacji czy infliksymab stosowano w monoterapii czy terapii skojarzonej z pozostałymi lekami z grupy tiopuryn, GKS, metotreksat (inne niż biologiczne, stosowane w praktyce klinicznej). Brak informacji czy pacjenci, którzy przerwali leczenie infliksymabem nie kontynuowali leczenia podtrzymującego adalimumabem (lub innym preparatem biologicznym). Zgodnie z polskimi wytycznymi Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 roku w oparciu o wyniki badań świadczących o przewadze terapii skojarzonej lekami anti-TNF i immunosupresyjnymi nad monoterapią anti-TNF w ciągu 6-12 miesięcy leczenia, preparaty anti-TNF należy stosować w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, które powinno się odstawić po roku terapii w razie podjęcia decyzji o dłuższym leczeniu preparatem anti-TNF.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 14.08.2015 r.

Zastosowano hasła dotyczące interwencji (infliximab, monoclonal antibody cA2, MAb cA2, Remicade) oraz wskazania (crohn disease, regional enteritis, Crohns enteritis, maintenance, long term). Nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych. W opinii analityków Agencji na czułość wyszukiwania może wpłynąć zastosowanie słów kluczowych dotyczących leczenia podtrzymującego (maintenance, long term).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań **nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych** spełniających kryteria selekcji. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 30 publikacji pierwotnych, w tym 20 badań niekontrolowanych, w których oceniano stosowanie IFX w horyzoncie > 12 miesięcy, 4 badania niekontrolowane, w których obserwacji poddano pacjentów po przerwaniu leczenia IFX, 2 badania, w których pacjenci kontynuowali terapię przez 1 rok, a następnie przerywali leczenie IFX, 1 badanie retrospektywne, w którym porównywano skuteczność kontynuacji terapii IFX > 1 roku z wynikami uzyskanymi wśród pacjentów, którzy po co najmniej 1 roku przerywali terapię IFX, 3 badania retrospektywne, w których oceniano dodanie do terapii infliksymabem diety elementarnej bądź żywienia dojelitowego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca do analizy włączył 30 publikacji. W opinii analityków Agencji badania te były niezgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Zidentyfikowane niezgodności przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Niezgodności włączonych badań z kryteriami wnioskowanego programu lekowego

Badanie	Niezgodności z wnioskowanym programem lekowym
Antakia 2012	Brak wyników dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Caviglia 2007	Brak informacji o odsetku pacjentów z CDAI > 300
Chauvin 2014	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji
Dai 2014	Brak wyników dla pacjentów z CDAI > 300 (mediana CDAI = 328), brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
Domenech 2005	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalif kacji
Falaiye 2014	Brak danych odnośnie wykorzystania skali PCDAI przy kwalifikacji, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia,
Gonzaga 2009	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalif kacji
Hirai 2013	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
Hukkinen 2014	Brak wyników dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Hyams 2011	Brak informacji o odsetku pacjentów z PCDAI ≥ 51
Kamata 2015	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
Kolho 2014	Brak danych dla pacjentów z PCDAI ≥ 51
Louis 2012	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalif kacji
Ma 2014	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji, brak wyników dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Nakahigashi 2011	Brak informacji o odsetku pacjentów z CDAI > 300, brak wyników dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Ono 2012	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalif kacji, brak wyników dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Pallotta 2008	Tylko 2 pacjentów z CDAI>300, tylko jeden z nich obserwowany ponad rok, brak informacji o skuteczności leczenia dokładnie po 12 miesiącach terapii
Pedersen 2010	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI lub PCDAI przy kwalifikacji, brak wyników dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Pelletier 2009	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji
Sakuraba 2014	Tylko 2/13 pacjentów z CDAI > 300, brak informacji o odpowiedzi na leczenie (podano wynik CDAI po roku obserwacji, nie wskazano jednak jego znaczenia)
Sazuka 2012	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
Schwartz 2005	Brak wyników dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Sciaudone 2011	Brak wyników dla pacjentów z CDAI > 300, (mediana CDAI = 334,5), brak wyn ków dla pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach
Stein 2010	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji, brak wyników dla pacjentów z przetokami, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
Taxonera 2014	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji
Tozer 2012	Brak wyn ków dla podgrupy pacjentów z odpowiedzią po 12 miesiącach leczenia
Tursi 2010	Brak wyników dla pacjentów z CDAI > 300, brak informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
Tursi 2014	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalifikacji
Waugh 2010	Brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI przy kwalif kacji
Wynands 2008	Brak danych odnośnie wykorzystania skali PCDAI przy kwalifikacji

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Nie wskazano³.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W większości badań brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI/PCDAI przy kwalifikacji pacjentów do leczenia infliksymabem. Dodatkowo w badaniach brak jest wyników dla populacji zgodnej z kryteriami wnioskowanego programu lekowego.
- Brak jest jednoznacznej definicji nawrotu choroby (różne definicje w zależności od badania). Ze względu na zapisy wnioskowanego programu lekowego definicje nawrotów stosowane w badaniach należy uznać za niezgodne z kryteriami ponownego włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
- Badania pierwotne, na których oparto wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej co najmniej rocznej terapii podtrzymującej infliksymabem, były w większości badaniami obserwacyjnymi (wyjątek Wynands 2008 – retrospektywna analiza przypadków). Charakteryzują się one niską wiarygodnością danych, dużym ryzykiem popełnienia błędu systematycznego oraz błędnego wnioskowania na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji. Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości niniejszych badań w skali NOS zgodnie zaleceniami wskazanymi w polskich Wytycznych HTA. Badania te różnią się istotnie między sobą (niejednorodność w zakresie charakterystyki populacji, postać i nasilenie choroby, wcześniejsze leczenie biologiczne, definicja punktów końcowych, długość okresu obserwacji, metodyka poszczególnych badań) dlatego dane zostały przedstawione w formie opisowej.
- W większości badań nie zdefiniowano kryteriów wykluczenia pacjentów z badania (wyjątek stanowi badanie Louis 2012), brak jest również grupy kontrolnej (większość to badania jednoramienne).
- Badanie Dai 2014 zostało przeprowadzone w jednym ośrodku w Chinach gdzie roczna terapia IFX była przeprowadzona zgodnie z chińskimi wytycznymi, których nie udało się odszukać i zweryfikować. Istnieje możliwość, że nie odpowiadają one praktyce klinicznej w Polsce. Nie podano również informacji na temat schematu dawkowania IFX (podobnie w badaniu Louis 2012), wspomniano jedynie, że podczas indukcji remisji stosowano u pacjentów AZA i GKS. Większość badań dotyczy populacji dorosłych jedynie analiza przypadków Wynands 2008 dotyczyła dzieci.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

- „Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak kontrolowanych badań porównujących stosowanie infliksymabu powyżej 12 miesięcy z przerwaniem terapii infliksymabem po trwającej 12 miesięcy terapii podtrzymującej. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano projekt randomizowanego badania STOP IT, w którym porównywano kontynuowanie terapii infliksymabem wśród pacjentów z remisją w porównaniu do przerwania terapii infliksymabem utrzymujących remisję. Niestety badanie to jest obecnie na etapie rekrutowania uczestników i wg informacji zawartych na stronach clinicaltrials.gov pierwsze wyniki będą dostępne dopiero w listopadzie 2016 roku. Do czasu opublikowania wyników tego badania, najlepszym (i jedynym) źródłem dowodów są wyniki badań niekontrolowanych, w których oceniano stosowanie infliksymabu w dłuższym horyzoncie.
- Stosunkowo niewielka liczba pacjentów w badaniach dotyczących stosowania infliksymabu powyżej jednego roku sprawia, że wiarygodna interpretacja rzadko występujących zdarzeń niepożądanych jest niemożliwe i w pewnym stopniu ogranicza wnioskowanie na temat bezpieczeństwa infliksymabu.”

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). W związku z powyższym analiza wnioskodawcy opiera się głównie na badaniach jednoramiennych co sprawia, iż synteza ilościowa wyników jest utrudniona.

³ w ramach ograniczeń całej analizy klinicznej wnioskodawca wskazał na niewielką liczbę pacjentów w badaniach

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Jak wskazano we wcześniejszych rozdziałach żadna z publikacji włączonych przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego nie była właściwa dla ocenianego problemu decyzyjnego (głównie ze względu na niezgodność populacji włączonej do badań z populacją wnioskowaną).

Analitycy Agencji uznali jednak za zasadne przeanalizowanie wyników 5 badań uwzględniających min. roczną terapię podtrzymującą infliksymbabem: Dai 2014, Domenech 2005, Gonzaga 2009, Louis 2012, Wynands 2008.

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<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> 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);
<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 remisji; 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 ksymbabem po roku leczenia podtrzymującego; czas do przerwania leczenia infl ksymbabem 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);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<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 okołoodbytowe 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;
<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 sterydopodobna zależność i/lub nietolerancja lub brak odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne); IFX co najmniej 3 dawki; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> remisja kliniczna (HBI <5); nawrót choroby; bezpieczeństwo;

* w publikacji nie wskazano danych bibliograficznych umożliwiających weryfikację

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 18. 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)
	• Dusznosc	3 (7,1)
	• Ból głowy	2 (4,8)
	• Infekcje	1 (2,4)
	• Hepatotoksycznosc	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 przerwała stosowanie IFX po co najmniej roku leczenia.

Tabela 19. 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 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 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 20. 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 21. 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 22. 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 doświadczyły 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 23. 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 okołoodbytniczej. 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 okołoodbytniczą). Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby wyniósł 5,2 miesiąca ($\pm 5,5$). Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią okołoodbytniczą 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 24. 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 okołoodbytnicza, po 6 miesiącach	45%
	Postać okołoodbytnicza, po 12 miesiącach	34%
	Postać luminalna, po 12 miesiącach	83%

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Produkty lecznicze zawierające infliksymab są dopuszczone do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna zarówno w leczeniu indukcyjnym jak i leczeniu podtrzymującym. Leczenie podtrzymujące zostało uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego na podstawie wyników badań ACCENT I, ACCENT II oraz REACH. Poniżej przedstawiono wybrane wyniki ww. badań. Dodatkowo ze względu na małą liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFX w wyżej opisanych badaniach w niniejszym rozdziale przedstawiono także wyniki oceny bezpieczeństwa pochodzące z rejestrów ENCORE oraz TREAT

Tabela 25. Charakterystyka dodatkowych badań włączonych do AWA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ACCENT I (Hanauer 2002, Hanauer 2004, Rutheerts 2004, Geboes 2005, Feagan 2003, Lichtenstein 2004)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor</p>	<p><u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z randomizacją</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa I: IFX i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., następnie PLC w tyg. 2. i 6., później co 8 tyg. Grupa II: IFX i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6. później co 8 tyg. Grupa III: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6 IFX później w dawce 10 mg/kg co 8 tyg.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 573;</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 54 tyg. (13,5 m-ca);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z chLC, u których wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci stosujący wcześniej infl ksymab 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.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ACCENT II (Sands 2004, Sands 2004a, Sands 2006, Lichtenstein 2005)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor</p>	<p><u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa I: IFX i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później co 8 tyg. Grupa II: i IFX i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później PLC co 8 tyg.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 282; <u>Czas obserwacji:</u> 54 tyg. (13,5 m-ca);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z jedną lub kilkoma przetokami międzyjelitowymi (w tym przetoką okołoodbytniczą i przetokami jelitowo-skórnymi) występującymi co najmniej 3 miesiące, <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"> • 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, • jakość życia • nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności chLC (CDAI) • czas trwania hospitalizacji (dni), • liczba przeprowadzonych operacji/zabiegów z powodu chLC, • odsetek kobiet, u których obserwowano zamknięcie przetoki odbytniczo-pochwowej lub przetok jelitowych, • czas do zamknięcia przetoki odbytniczo-pochwowej, • profil bezpieczeństwa.
<p>REACH (Hyams 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe, otwarte badanie z randomizacją</p> <p><u>Interwencje:</u> Część otwarta badania: wszyscy pacjenci przyjmowali IFX 5 mg/kg w tygodniach 0, 2, 6; W 10. tyg. badania pacjenci z odpowiedzią kliniczną zostali zrandomizowani do dwóch grup; Grupa I: IFX 5 mg/kg co 8 tyg., N=52; Grupa II: IFX 5 mg/kg, co 12 tyg., N=51.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 112 <u>Czas obserwacji:</u> 54 tyg. (13,5 m-ca);</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 chLC, 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 steroidy doodbytnicze lub pozajelitowe, • pacjenci przyjmujący wcześniej infl ksymbab lub inny anty 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 ≤ 30 pkt), • remisja choroby (PCDAI ≤ 10 pkt.) • jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III, • profil bezpieczeństwa.

ACCENT I / ACCENT II

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

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie infliksymbabu 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 infliksymbabu 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 26. Wyniki skuteczności badań ACCENT I i ACCENT II w podtrzymującej fazie leczenia

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

*obliczenia własne Agencji (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;

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 infliksymbabu 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 27. Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie w podtrzymującej fazie leczenia

Badanie	Punkt końcowy	IFX mediana (95% CI)	N	PLC mediana (95% CI)	N	Wartość p
ACCENT I	Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie, tygodnie	38 (15; >54)	113 [#]	19 (10; 45)	110 [#]	0,002
ACCENT II		>40 (bd)	96 ^{##}	14 (bd)	99 ^{##}	<0,001

populacja pacjentów z odpowiedzią w 2. tyg. badania; ## populacja pacjentów, z odpowiedzią w 14. tyg. badania

W okresie obserwacji 54 tygodni odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy leczeniem infliksymbabem 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 infliksymbabem 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).

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 28. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniach ACCENT I i ACCENT II

Badanie	Punkt końcowy	IFX n/N (%)	PLC n/N (%)	RR/ Peto OR (95% CI)*	Wartość p
ACCENT I	Zgony [§]	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%)	-	-
ACCENT I	Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	29/193 [§] (15,0%)	5/188 ^{^§} (3,0%)	5,65 (2,23; 14,28)	<0,05
ACCENT II		23/192 [§] (12,0%)	2/188 ^{^§} (1,0%)	11,26 (2,69; 48,09)	<0,05
ACCENT I	Ciężkie zdarzenia niepożądane	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 (kobiety)		3/15 (20,0%)	0/13 (0,0%)	Peto OR = 7,51 (0,71; 79,36)	>0,05
ACCENT I	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	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
ACCENT I	Poważne infekcje	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
ACCENT I	Nowotwory	3/192 [§] (2,0%)	2/188 ^{^§} (1,0%)	1,47 (0,25; 8,55)	>0,05

*obliczenia własne Agencji (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

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;

REACH

Na podstawie wyników badania REACH w grupie przyjmującej IFX co 8 tygodni w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, remisję (PCDAI ≤ 10) uzyskało 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 29. Wyniki badania REACH (Hyams 2007)

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)
REACH	Remisja (PCDAI ≤ 10)	29/52 (55,8%)
	Odpowiedź na leczenie	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 w badaniu odnotowano u 3,8% chorych. Podczas badania nie odnotowano przypadków zgonów.

Tabela 30. Bezpieczeństwo stosowania IFX w populacji dzieci na podstawie badania REACH

Badanie	Punkt końcowy	n (%), N=53
REACH	Zdarzenia niepożądane ogółem	51 (96,2%)
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do braku kontynuacji 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%)
	Półpasiec	2 (3,8%)

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 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 (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 = 1,45 (95% CI: 1,10; 1,91)). W szerszej analizie uwzględniającej poważne zakażenia w ponad 3-miesięcznym horyzoncie czasowym nieskorygowany współczynnik poważnych infekcji wyniósł 2,04 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej IFX oraz 1,00 na 100 pacjento-lata w grupie stosującej inne leczenie (RR = 2,04 (95% CI: 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)

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 (TREAT). 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 pośród 2 662 pacjentów włączonych do analizy, 1 121 stosowało ST, 1 541 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%) oraz 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 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – rejestr ENCORE

Punkt końcowy	ST N=1121	IFX 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)

Punkt końcowy	ST N=1121	IFX N=1541	Zmiana ST na IFX N=298
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)

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

ChPL Inflectra

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu 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.

Komunikaty FDA, EMA, Health Canada i in.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa zamieszczanych na stronach FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Uppsala Monitoring Centre, MHRA. Nie odnaleziono komunikatów na stronach EMA oraz URPL.

W odnalezionych komunikatach zwracano uwagę na ryzyko występowania nowotworów, w tym chłoniaków oraz białaczek, zapalenia/neuropatii nerwu wzrokowego, występowania gruźlicy, występowania zakażeń, w tym poważnych zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych.

Wymienione powyżej działania niepożądane są także uwzględnione w ChPL lub zostały wymienione jako przeciwwskazania lub specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł dwa opracowania wtórne Wang 2015 oraz Oussalah 2010, jednakże nie odpowiadają one w pełni rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu. Przegląd Wang 2015 obejmował ocenę skuteczności oraz ryzyka monoterapii infliksymabem oraz terapii skojarzonej (infliksymab w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (chLC). W opracowaniu tym zidentyfikowano 6 badań, z których tylko jedno badanie trwało powyżej roku - Van Assche 2008 (104 tygodnie), jednak nie zostało ono włączone ani do niniejszej AWA ani do analiz wnioskodawcy. Drugi z przeglądów – Oussalah 2010 dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α (infliksymab, adalimumab, certolizumab), stosowanych w terapii nieswoistych zapaleń jelit (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna), jednak przedstawione w tym opracowaniu badania w większości nie zostały włączone do analizy wnioskodawcy. Wnioskodawca do AK włączył jedynie 2 badania zidentyfikowane w przeglądzie Oussalah 2010, tj. Caviglia 2007 oraz Gonzaga 2009, jednakże w niniejszej AWA analitycy Agencji zdecydowali się na przedstawienie wyłącznie wyników z badania Gonzaga 2009.

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 była ocena efektywności kosztowej stosowania infliksymbabu (lek Inflectra) w terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów, u których w ciągu 12-miesięcy wcześniejszego leczenia tym lekiem nie stwierdzono braku odpowiedzi.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

Infliksymbab stosowany do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej vs infliksymbab stosowany maksymalnie przez 12 miesiące.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) – CUA, CMA

Wspólna (NFZ + pacjent) – CUA

Horyzont czasowy

2-letni – CMA

5-letni – CUA populacja pediatryczna

dożywni (63 lata) – CUA populacja dorosłych

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Model

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Dla populacji pacjentów dorosłych oraz populacji pediatrycznej wykonano oddzielne modele, różniące się parametrami opisującymi populację (wiek, masa ciała, przyjęty horyzont czasowy obserwacji), a także możliwością zastosowania adalimumabu w przypadku utraty skuteczności leczenia infliksymbabem. W modelu przyjęto 8-tygodniową długość cyklu.

Do modelu włączani są pacjenci po roku leczenia infliksymbabem w ramach istniejącego programu lekowego, którzy albo przerywają leczenie biologiczne (program istniejący) albo mają możliwość jego kontynuacji przez kolejny rok (założenia nowego programu). Według założeń nowego programu lekowego ponownie wdrażana jest indukcja infliksymbabem. Następnie, po niepowodzeniu ponownie wdrożonego schematu leczenia biologicznego dorośli pacjenci po 16-tygodniowej przerwie otrzymują adalimumab.

W populacji pacjentów leczonych adalimumabem, przy braku odpowiedzi na indukcję lub utracie odpowiedzi w trakcie leczenia podtrzymującego, schemat leczenia ogranicza się wyłącznie do terapii standardowej (tj. leczenia immunosupresyjnego, przeciwzapalnego oraz chirurgicznego).

Zgon może nastąpić w każdym cyklu i każdym stanie modelu.

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. W przypadku nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego, stosowanego przez maksymalny okres czasu jaki oferuje program, wykorzystano wyniki z badań Louis 2012 i Waugh 2010 (dot. pierwszego roku od zakończenia leczenia biologicznego), a także dane z wytycznych American College of Gastroenterology z 2009 roku (dot. kolejnych lat od zakończenia leczenia biologicznego). W przypadku pacjentów leczonych IFX, u których nastąpiła wznova choroby na skutek przerwania leczenia i którzy odpowiedzieli na ponowną indukację IFX wykorzystano wyniki z badania Gonzaga 2009. W CMA natomiast uwzględniono pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukację IFX, i u których nieznana jest wcześniejsza historia leczenia biologicznego – na podstawie badania ACCENT I. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie po wznowie choroby wnioskodawca oszacował na podstawie opinii eksperta.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały koszty leków (IFX, ADA, leków stosowanych w opiece standardowej), koszty podania leków, koszty monitorowania (w/poza programem lekowym) oraz leczenia konsekwencji utraty odpowiedzi bądź nawrotu choroby (niezwiązane z leczeniem farmakologicznym).

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględnione w modelu pochodzą z 8 badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy, w większości których dane dotyczące jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia uzyskano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W modelu uwzględniono stan remisji lub odpowiedzi na leczenie (wartości ujęto razem), aktywną chorobę o ciężkim przebiegu, a także stan po leczeniu operacyjnym.

Tabela 33. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Koszt IFX [zł]	Nowy program		Wniosek refundacyjny oraz propozycja instrumentu dzielenia ryzyka
	Aktualny program	1 508,22 / 1 299,90	Obwieszczenie MZ z dn. 26 sierpnia 2015 r. oraz Komunikaty DGL (sty-maj 2015)
Koszt podania IFX (hospitalizacja) [zł]	Dorośli	468,00	Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ
	Dzieci	520,00	
Koszt monitorowania leczenia / 1 cykl [zł]	W programie lekowym	432,00	
	Poza programem lekowym	42,00	
Użyteczności	Stan remisji lub odpowiedzi na leczenie	0,77	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie odnalezionych badań – Tabela 41. w AE wnioskodawcy
	Aktywna choroba o ciężkim przebiegu	0,47	
	Po leczeniu operacyjnym	0,73	
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po zakończeniu leczenia (%)	Pierwszy rok po zakończeniu leczenia	8,95	Obliczenia na podstawie badań Louis 2012, Waugh 2010 oraz wytycznych American College of Gastroenterology z 2009 r.
	Kolejne lata po zakończeniu leczenia	3,27	
Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie IFX (%)	Przerwanie leczenia	1,25	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie Gonzaga 2009
Odpowiedź na leczenie indukcyjne (%)	Uprzednio leczeni IFX	40	Oszacowanie eksperta wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

- „(...) brak możliwości przedstawienia opcji powrotu pacjentów do programu po 16 tygodniowej przerwie, co może w dużym stopniu wpływać na wnioskowanie. Biorąc pod uwagę, iż choroba Leśniowskiego-Crohna ma charakter przewlekły, pewnym ograniczeniem jest także zawężenie horyzontu analizy do dwóch lat, jednak

wydaje się, że krótszy horyzont zmniejsza ryzyko błędu wynikające z braku modelowania powrotu do programu, pozwalając ponadto na uwypuklenie różnic wynikających z wydłużenia programu do dwóch lat.”

- „Modelowanie szybkości utraty odpowiedzi poprzez regresję wykładniczą oraz brak dyskontowanie efektów leczenia (ze względu na krótki horyzont oraz przyjęcie skuteczności w oparciu o model, a nie realne dane), stanowią mniejsze ograniczenia analizy.”

Analiza kosztów-użyteczności

- „(...) w przypadku populacji pediatrycznej przyjęto horyzont 5-letni, co wynika z przyjętego średniego wieku pacjentów włączanych do leczenia biologicznego (13 lat; badanie Hyams 2011) i określonego w porównywanych programach lekowych momentu zakończenia leczenia jako pacjent pediatryczny (do ukończenia 18 roku życia). Podejście takie (w stosunku do pacjentów pediatrycznych) jest konserwatywne, ponieważ największe różnice w kosztach pomiędzy porównywanymi programami obserwuje się w pierwszym roku analizy, co przy założeniu włączania pacjentów w wieku 6 lat (a więc gdy charakteryzuje ich najmniejsza możliwa masa ciała) prowadziłoby do minimalizacji wzrostu kosztów.”
- „Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio leczenie infliksymabem w warunkach zawartych w treści obu programów. Prowadzi to do dużej niepewności założeń (np. związanych z przyjęciem jednakowego odsetka utraty odpowiedzi na leczenie infliksymabem w I i II roku leczenia na podstawie danych z II roku), której próbą minimalizacji jest testowanie zmiennych w szerokim (±25%) zakresie w analizie wrażliwości. Pewnym ograniczeniem jest także przyjęcie jednakowych parametrów skuteczności dla leczenia infliksymabem i adalimumabem, jednakże należy podkreślić, iż celem analizy nie było porównanie tych dwóch leków biologicznych, a więc ewentualne różnice nie powinny mieć wpływu na wnioskowanie.”
- „W populacji pediatrycznej dodatkowym ograniczeniem analizy jest przyjęcie takich samych parametrów skuteczności jak w populacji dorosłych. Mając jednak na uwadze, że brak jest badań klinicznych, które umożliwiłyby sparametryzowanie modelu w populacji pediatrycznej, jak również fakt, że brak jest doniesień klinicznych świadczących o innych rokowaniach w przypadku przyjmowania infliksymabu w obu rozważanych populacjach, pomiędzy modelami nie różnicowano skuteczności stosowania infliksymabu.”

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono dla porównania terapii z zastosowaniem infliksymabu przez maksymalnie 24 miesiące (założenia wnioskowanego programu lekowego) z infliksymabem stosowanym maksymalnie 12 miesięcy (obowiązujący program lekowy) z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) - wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy. W przypadku analizy minimalizacji kosztów perspektywa płatnika jest tożsama z perspektywą wspólną, ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorcy za świadczenia ujęte w modelu.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Populacja dorosłych

Tabela 34. Wyniki CMA dla IFX₂₄ vs IF₁₂, perspektywa NFZ

Parametr	Bez RSS		Z RSS	
	IFX ₂₄	IFX ₁₂	IFX ₂₄	IFX ₁₂
Koszt leczenia [zł]	49 599,05	38 486,22		
Koszt inkrementalny [zł]	11 112,84			
CUR [zł/QALY]	32 207,18	24 991,05		

Według modelu wnioskodawcy w leczeniu populacji dorosłych, stosowanie IFX w ramach wnioskowanego programu lekowego w dwuletnim horyzoncie czasowym, w wariancie bez RSS jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) droższe od stosowania IFX w ramach istniejącego obecnie programu lekowego o ok. 11 tys. zł, zaś w wariancie z RSS droższe

Tabela 35. Wyniki CUA dla IFX₂₄ vs IFX₁₂, perspektywa wspólna

Parametr	Bez RSS		Z RSS	
	IFX ₂₄	IFX ₁₂	IFX ₂₄	IFX ₁₂
Koszt leczenia [zł]	202 357,83	157 575,85		
Koszt inkrementalny [zł]	44 781,98			
Efekt [QALY]	13,12	12,98	13,12	12,98
Efekt inkrementalny [QALY]	0,15		0,15	
ICUR [zł/QALY]	301 504,76			

Według modelu (CUA) wnioskodawcy, w dożywotnym horyzoncie obserwacji oraz wariancie bez RSS, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej, stosowanie infliksymabu zgodnie z nowym - zaproponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym (tj. przez maksymalnie 24 miesiące) wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,15 QALY przy koszcie wyższym blisko o 45 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wyniósł 301 504,76 zł/QALY.

W wariancie uwzględniającym RSS stosowanie infliksymabu przez 24 miesiące w porównaniu 12-miesięczną terapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,15 QALY, przy koszcie wyższym o [redacted]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności uwzględniający RSS wyniósł [redacted].

Populacja pediatryczna

Tabela 36. Wyniki CMA dla IFX₂₄ vs IFX₁₂, perspektywa NFZ

Parametr	Bez RSS		Z RSS	
	IFX ₂₄	IFX ₁₂	IFX ₂₄	IFX ₁₂
Koszt leczenia [zł]	33 495,12	25 338,10		
Koszt inkrementalny [zł]	8 157,03			
CUR [zł/QALY]	21 750,08	16 453,31		

Według modelu wnioskodawcy, w leczeniu populacji dzieci i młodzieży stosowanie IFX przez maksymalnie 24 miesiące, w 2-letnim horyzoncie czasowym, w wariancie bez RSS jest (przy uzyskiwaniu identycznych wyników zdrowotnych) droższe od stosowania IFX przez maksymalnie 12 miesięcy, o ok. 8 tys. zł, zaś w wariancie z RSS droższe [redacted].

Tabela 37. Wyniki CUA dla IFX₂₄ vs IFX₁₂, perspektywa wspólna

Parametr	Bez RSS		Z RSS	
	IFX ₂₄	IFX ₁₂	IFX ₂₄	IFX ₁₂
Koszt leczenia [zł]	59 467,59	32 507,80		
Koszt inkrementalny [zł]	26 959,79			
Efekt [QALY]	3,27	3,19	3,27	3,19
Efekt inkrementalny [QALY]	0,08		0,08	
ICUR [zł/QALY]	343 361,97			

Według modelu (CUA) wnioskodawcy, w 5-letnim horyzoncie obserwacji i wariancie bez RSS, stosowanie infliksymabu w leczeniu populacji dzieci i młodzieży zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (tj. przez maksymalnie 24 miesiące) wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,08 QALY przy koszcie wyższym o ok. 27 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wyniósł 343 361,97 zł/QALY.

W wariancie uwzględniającym RSS stosowanie infliksymabu przez 24 miesiące w porównaniu 12-miesięczną terapią, w 5-letnim horyzoncie obserwacji wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,08 QALY, przy koszcie wyższym o [redacted]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Dla populacji dorosłych wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto, przy której koszt IFX stosowanego wg założeń wnioskowanego programu lekowego zrównuje się z kosztami komparatora, w wariantcie bez uwzględniania RSS na 991,39 zł, zaś przy uwzględnieniu RSS [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa cena zbytu netto infliksymabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równa wysokości progu (tj. 119 577 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 Ustawy o refundacji, bez uwzględniania RSS wynosi 847,95 zł, natomiast przy uwzględnieniu RSS - [REDACTED]

Dla populacji pediatrycznej, wnioskodawca oszacował CZN, przy której koszt IFX stosowanego wg założeń wnioskowanego programu lekowego zrównuje się z kosztami komparatora, bez uwzględniania RSS na 931,39 zł, zaś przy uwzględnieniu RSS na [REDACTED]

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł wnioskodawca oszacował progową CZN na 727,17 zł w wariantcie bez RSS oraz na [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 38. Wyniki analizy progowej, IFX₂₄ vs IFX₁₂ [zł]

Parametr	CMA (bez/z RSS)	CUA (bez/z RSS)
Populacja dorosłych	991,39 / [REDACTED]	847,95 / [REDACTED]
Populacja pediatryczna	931,39 / [REDACTED]	727,17 / [REDACTED]

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją, potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych (porównanie IFX stosowanego według założeń wnioskowanego programu lekowego, tj. maksymalnie przez 24 miesiące z IFX stosowanym w ramach obowiązującego programu lekowego, przez maksymalnie 12 miesięcy) w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

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 następujących parametrów modelu: dyskontowanie wg zaleceń AOTM, masa ciała pacjentów dorosłych (+/- 25% wartości podstawowej), a także wiek i masa ciała pacjentów pediatrycznych (6 lat i 19 kg / 16 lat i 56,4 kg).

Przedłożone przez wnioskodawcę oszacowania wskazują, że w perspektywie wspólnej, największy wpływ na wynik analizy ma zmiana masy ciała pacjentów – w przypadku populacji pediatrycznej automatycznie i wiek pacjentów, jednakże zmiana tych parametrów nie wpływa na wnioski końcowe z analizy.

Analiza kosztów - użyteczności

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano zmiany następujących parametrów:

- dyskontowanie wg zaleceń AOTM;
- masa ciała chorych (+/- 25% wartości podstawowej);
- monitorowanie pacjentów poza programem lekowym w momencie wystąpienia zaostrzenia/nawrotu choroby (100% wizyt specjalistycznych W12 lub 100% hospitalizacji);
- nawrót choroby po zakończeniu leczenia biologicznego stosowanego przez maksymalny okres czasu jaki oferuje program lekowy (+/- 25% wartości podstawowej);
- utrata odpowiedzi na leczenie IFX (w populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) (+/- 25% wartości podstawowej);
- utrata odpowiedzi na leczenie ADA (w populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) (+/- 25% wartości podstawowej);

- uzyskanie odpowiedzi na ponowną indukcję lekiem biologicznym (bez różnicowania adalimumabu i infliksymabu) (min – 25% / max – 55%; wartości wskazane przez eksperta klinicznego);
- wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (przyjęcie min/max wartości zidentyfikowanych w przeglądzie);
- brak uwzględnienia ryzyka zgonu związanego z chorobą.

Wyniki analizy jednokierunkowej wskazują, że terapia IFX prowadzona zgodnie z nowym, zaproponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym jest droższa niezależnie od przyjętych założeń.

Największą wartość współczynnika kosztów-efektywności tj. w populacji dorosłych ICUR wynoszący 503 859,85 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS oraz w populacji pediatrycznej ICUR równy 550 501,96 zł/QALY bez RSS i [redacted] z RSS, dla perspektywy wspólnej, uzyskano w scenariuszu zakładającym minimalne wartości dla nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego stosowanego przez maksymalny okres czasu jaki oferuje program lekowy (zmiana o ok. 60-70% w stosunku do scenariusza podstawowego).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Komentarz w rozdz. 5.3.2.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / ?	Komentarz w rozdz. 5.3.1.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
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. Należy mieć na uwadze, iż analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera badań bezpośrednio porównujących IFX ₂₄ z IFX ₁₂ .
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK / NIE	Komentarz w rozdz. 5.3.1.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów oraz analizę kosztów-użyteczności. Zgodnie z wytycznymi Agencji jednoczesny wybór obu technik w analizie podstawowej nie jest właściwym podejściem. Wnioskodawca zgodnie ze swoimi założeniami powinien był przyjąć jako podstawową technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów, natomiast analiza kosztów-użyteczności powinna być wykorzystana w ramach analizy dodatkowej/uzupełniającej.

Horyzont czasowy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji wgnioskodawcy związane jest z zapisem wnioskowanego programu lekowego, gdzie maksymalny okres leczenia infliksymabem wydłużony jest do 24 miesięcy. Z drugiej strony jednak, wnioskodawca zaznacza, że ze względu na przewlekły charakter choroby skrócenie horyzontu czasowego może stanowić ograniczenie analizy.

W analizie kosztów-użyteczności przyjęto 5-letni horyzont czasowy w populacji pediatrycznej oraz dożywotni w przypadku pacjentów dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży wnioskodawca założył 13 lat jako średni wiek pacjenta włączanego do programu lekowego obejmującego dzieci od 6 do ukończenia 18 roku życia, w związku z czym 5-letni horyzont czasowy wyznacza moment zakończenia leczenia jako pacjent pediatryczny (do ukończenia 18 roku życia). Wnioskodawca zaznacza, że „podejście takie (w stosunku do pacjentów pediatrycznych) jest konserwatywne, ponieważ największe różnice w kosztach pomiędzy porównywanymi programami obserwuje się w pierwszym roku analizy, co przy założeniu włączania pacjentów w wieku 6 lat (a więc gdy charakteryzuje ich najmniejsza możliwa masa ciała) prowadziłoby do minimalizacji wzrostu kosztów”. (AE wnioskodawcy rozdz. 4.2). W opinii analityków Agencji przyjęcie krótszego, niż dożywotni horyzont obserwacji, tj. 5 lat w przypadku dzieci i młodzieży jest nieprawidłowe. Analiza powinna obejmować dożywotni horyzont czasowy, tak jak w przypadku osób dorosłych, gdzie jego długość podyktowana jest przewlekłym charakterem choroby.

Komparator

W przypadku pacjentów dorosłych, komparatorem dla IFX mógłby być również adalimumab. Lek ten znajduje się na wykazie leków refundowanych, i jest dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. Dodatkowo, zgodnie z ChPL leku Humira (adalimumab) „po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną”, w związku z czym koszty realizacji programu są mniejsze niż w przypadku IFX, gdzie podanie leku wiąże się z hospitalizacją.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność – CUA

W opinii analityków Agencji jednym z głównych ograniczeń danych dotyczących skuteczności leczenia jest brak opublikowanych badań w populacji zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego (tj. ciężka postać chLC określona m.in. punktacją wg CDAI/PCDAI lub obecnością przetok okołoodbytniczych). Dodatkowo uwzględnione w analizie wnioskodawcy dane (odpowiedź, nawrót) pochodzą głównie z badań w których nie przedstawiono bezpośredniego porównania z interwencją alternatywną (możliwy błąd selekcji).

W związku z powyższym należy podkreślić, iż dane opisujące skuteczność porównywanych interwencji dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana i jako takie mogą być w znacznym zakresie niereprezentatywne.

Analitycy Agencji również nie odnaleźli danych opisujących skuteczność w populacji wnioskowanej. Powyższe wynika m.in. ze wskazań rejestracyjnych dla leków zawierających infliksymab (wskazania rejestracyjne nie precyzują ciężkości choroby wg skali CDAI/PCDAI).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na różne definicje odpowiedzi na leczenie oraz nawrotu choroby w badaniach oraz w projekcie programu lekowego. Projekt programu lekowego nie definiuje odpowiedzi / braku odpowiedzi na leczenie podtrzymujące natomiast w zakresie nawrotu należy uznać, iż ponowne spełnienie kryteriów włączenia (CDAI > 300, PCDAI ≥ 51 pkt, przetoki okołoodbytnicze), co w większości nie odpowiada żadnej ze stosowanych w badaniach definicji nawrotu. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (ciężka postać chLC), będą one bardziej restrykcyjne niż zdefiniowane w badaniach kryteria nawrotu, co może mieć wpływ na różnice pomiędzy wartościami.

Jak wskazano wcześniej, analitycy Agencji nie odnaleźli lepszych, tj. zgodnych z wnioskowanym programem lekowym, danych dot. skuteczności.

W opinii analityków Agencji na szczególną uwagę zasługują uwzględnione w modelu wnioskodawcy dane dotyczące odsetka nawrotów (utrata odpowiedzi) po roku oraz dane dotyczące śmiertelności. W zakresie utraty odpowiedzi po roku (od drugiego roku po zakończeniu leczenia) wnioskodawca wskazał jako źródło danych wytyczne ACG z 2009 roku, jednakże pierwotnym źródłem danych jest publikacja Munkholm z 1995 r. opisująca kohortę pacjentów leczonych w latach 1962-1987. Kohorta ta uwzględniała nowodiagnostowanych pacjentów obserwowanych we wskazanym okresie. Należy zauważyć, iż populacja ta jest niezgodna z wnioskowaną w znacznym zakresie (w szczególności zaawansowanie choroby), co będzie miało znaczny wpływ na uzyskiwane wyniki. Wydaje się wobec powyższego zasadne uwzględnienie zdecydowanie wyższych niż przyjęte przez wnioskodawcę wartości. Oszacowania analityków Agencji wskazują, iż przyjęte przez wnioskodawcę założenia

należy określić jako konserwatywne, gdyż wyższy współczynnik nawrotów w grupie kontrolnej wpływa na poprawę efektywności kosztowej interwencji ocenianej (ICUR ok. 200 tys. zł/QALY).

W zakresie danych dotyczących przeżycia wnioskodawca uwzględnił dane z badania Silverstein 1999 oraz danych publikowanych przez NFZ. Podobnie jak w badaniu Munkholm 1995 pacjenci z badania Silverstein 1999 nie odpowiadali wnioskowanej populacji w znacznym zakresie (w szczególności pod względem zaawansowania choroby). Uwzględnione przez wnioskodawcę wartości wskazują, iż ryzyko zgonu (nie wliczając ryzyka związanego z leczeniem chirurgicznym) pacjentów powyżej 50 roku życia będzie niższe niż w populacji ogólnej. W opinii analityków Agencji takie podejście nie zostało dobrze uzasadnione przez wnioskodawcę. Należy zauważyć, iż publikacja Silverstein 1999 objęła pacjentów o średnim wieku w trakcie diagnozy ok. 32 lata, a średni okres obserwacji wynosił 10 lat. Biorąc pod uwagę niewielką liczebność próby wydaje się zasadne wnioskowanie, iż pacjenci w podeszłym wieku, nie wpływali w znacznym stopniu na uzyskane przez autorów publikacji wartości. W opinii analityków ekstrapolacja tych wartości na bardziej zaawansowaną wiekowo populację wydaje się wiązać ze znacznymi ograniczeniami. Należy jednakże zauważyć, iż ta niska śmiertelność jest kompensowana uwzględnioną przez wnioskodawcę śmiertelnością związaną z leczeniem operacyjnym. Publikowane dane wskazują na większą śmiertelność w chorobie Leśniowskiego-Crohna niż w populacji ogólnej, co jest zgodne z oszacowaniami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

Skuteczność – CMA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy na podstawie publikacji Hanauer 2002, w 30 tygodniu badania wskazano na 51% pacjentów z odpowiedzią kliniczną, oraz 38% w 54 tygodniu badania. Odsetki te dotyczą pacjentów, którzy odpowiedzieli na pierwszą dawkę leku – ocena w 2. tygodniu badania. Powyższe wartości będą więc odbiegały od wartości uzyskiwanych zgodnie z zapisami we wnioskowanym programie lekowym, dla którego wskazano ocenę skuteczności leczenia dopiero po trzeciej dawce leku.

Dodatkowo, w badaniu ACCENT I utratę odpowiedzi (wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w 2 tygodniu badania) definiowano jako wskaźnik CDAI na poziomie przynajmniej 175 punktów, wzrost wskaźnika CDAI o przynajmniej 35% oraz wyższy wskaźnik CDAI o przynajmniej 70 punktów w porównaniu do 2. tygodnia badania przynajmniej w przeciągu dwóch kolejnych wizyt (≥ 21 dni). W związku z tym, że proponowany, jak i obecnie obowiązujący program lekowy nie definiują utraty odpowiedzi klinicznej, założenia wnioskodawcy dotyczące przebiegu terapii, tj. szybkości utraty odpowiedzi u pacjentów przyjmujących infliksymbab oparte na definicjach z badania ACCENT I najprawdopodobniej nie będą odpowiadać uzyskiwanym w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Większość badań wskazuje na odsetek utraty odpowiedzi w okolicach od kilku do kilkunastu procent rocznie, podczas gdy wg oszacowań wnioskodawcy będzie to ok. kilkanaście procent w 8-tygodniowym cyklu, co sprawia, iż wiarygodność tej analizy jest w opinii analityków Agencji bardzo niska.

Koszty

W celu oszacowania kosztu komparatora bez uwzględniania RSS wnioskodawca wykorzystał cenę infliksymbabu wg Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2015 r. W wariantcie uwzględniającym RSS wykorzystał natomiast dane z komunikatu DGL obejmującego wartość refundacji cen leków wg kodów EAN za styczeń-maj 2015. W związku z tym, w AE wnioskodawcy występuje porównanie kosztów w wariantach uwzględniających brak/obecność RSS, zarówno w koszcie interwencji, jak i technologii alternatywnej. W opinii analityków Agencji właściwszym podejściem byłoby porównanie kosztu interwencji z/bez RSS z rzeczywistym kosztem komparatora, a więc kosztem oszacowanym na podstawie danych z komunikatu 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 infliksymbabu (IFX₁₂) jest niższy, niż oszacowany przez wnioskodawcę (uwzględniającego wartość refundacji za okres styczeń-maj 2015).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie przedstawił formalnej walidacji modelu ekonomicznego. Analiza wnioskodawcy zawiera jedynie przegląd innych analiz ekonomicznych oraz przegląd systematyczny badań użyteczności wraz z krótką oceną odnalezionych materiałów. Poza powyższym nie przedstawiono opisu żadnych innych działań walidacyjnych.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w wersji elektronicznej modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości PKB na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 opublikowane w dniu 4 listopada 2015 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2015 r., poz. 1070), zgodnie z którym wartość PKB na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 w Polsce określona została na kwotę 41 985 zł, wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa GUS w przedmiotowym zakresie.

W związku z tym, analitycy Agencji oszacowali progową CZN zgodnie z wysokością proggu równą 125 955 zł.

Tabela 40. Wyniki analizy progowej, perspektywa wspólna, CUA [zł]

Parametr	Bez RSS	Z RSS
Populacja dorosłych	864,85	
Populacja pediatryczna	744,42	

5.4. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych wnioskodawca odnalazł jedną publikację, która mimo nie spełnienia w pełni predefiniowanych kryteriów włączenia w zakresie populacji – tj. obejmowała populację z umiarkowaną do ciężkiej chLC, została włączona do analizy wnioskodawcy. Pozostałe publikacje odnalezione przez wnioskodawcę w wyniku wyszukiwania nie zawierały porównania 12 oraz 24 miesięcznego czasu leczenia infliksymbabem, a więc nie zostały włączone do przeglądu wnioskodawcy.

W badaniu Bodger 2009 porównano efektywność kosztową terapii infliksymbabem i adalimumabem oraz BSC w leczeniu 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 dożywotnim horyzoncie czasowym.

W badaniu nie przedstawiono wyniku ICER 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 tego porównania wyniosła 7 900 GBP, zaś różnica efektów zdrowotnych 0,33 QALY. Należy przy tym zauważyć, że przy zmianie długości terapii infliksymbabem z roku na dwa lata, nastąpił blisko 16% wzrost kosztów terapii (IFX₁₂= 50 330 GBP, IFX₂₄=58 230 GBP) przy niewielkiej zmianie w efektach terapii – wzrost QALY ok. 2% (IFX₁₂=14,568 QALY, IFX₂₄=14,901 QALY). Powyższe wnioski 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.

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

Celem analizy jest porównanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” wydłużenia czasu trwania leczenia infliksymabem (Inflectra) do 24 miesięcy.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli oraz dzieci w wieku od 6 do ukończenia 18 roku życia z chorobą Leśniowskiego-Crohna na etapie leczenia podtrzymującego, u których w ciągu 12-miesięcy wcześniejszego leczenia infliksymabem nie stwierdzono braku odpowiedzi.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

2-letni (lata 2017 – 2018)

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty substancji czynnych (koszty leków) oraz kosztów podania i monitorowania leczenia (koszty programów lekowych).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- Scenariusz istniejący przedstawiający prognozę rocznych wydatków płatnika publicznego, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.
- Scenariusz nowy przedstawia prognozę rocznych wydatków płatnika publicznego, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej w analizie wnioskodawca oszacował na podstawie dokumentów udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W oparciu o te dane obliczono liczbę osób leczonych w ramach programu lekowego - Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), która w 2014 r. wyniosła 1 209 osób. Zgodnie z analizą wnioskodawcy dla wariantu minimalnego liczba leczonych pacjentów w roku 2015 oraz w latach kolejnych będzie utrzymywać się na stałym poziomie i wyniesie 1 209 pacjentów.

W wariacie maksymalnym analizy, założono przyrost populacji docelowej w kolejnych latach obowiązywania programu lekowego zgodnie z trendem wzrostu w latach 2008-2014, oszacowanym na podstawie danych NFZ.

Dodatkowo wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w trzech scenariuszach: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym, w których uwzględniono zmianę odsetka pacjentów kontynuujących leczenie po 1 roku analizy oraz zmianę udziału dorosłej populacji leczonej IFX, oba parametry w zakresie +/- 10%

(względnie) wartości podstawowych. Założenia dotyczące przyjętych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie opisano w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2.









6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Populacja docelowa	1 209	1 209	1 551	1 673
Pacjenci aktualnie stosujący wnioskowaną terapię	671		773	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	671	671	861	929
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	671	671	861	929









Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji wyniesie 1 209 osób w wariantcie minimalnym lub 1 551 – 1 673 osób według wariantu maksymalnego. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy terapię infliksymbabem aktualnie stosuje ok. 671 – 773 osób.

Tabela 42. Wyniki AWB wnioskodawcy, scenariusz podstawowy, wariant minimalny, roczne koszty, [mln zł]

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Inflectra	7,4	7,4	7,4	7,4
Koszty całkowite	30,6	30,6	30,6	30,6
Scenariusz nowy				
Koszty leku Inflectra				
Koszty całkowite	46,9	63,2	46,1	61,7
Koszty inkrementalne				
Koszty leku Inflectra				
Koszty całkowite	16,3	32,6	15,6	31,1

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną o 16,3 mln zł w I roku oraz o 32,6 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o 15,6 mln zł i 31,1 mln zł, kolejno w I i II roku finansowania.

Tabela 43. Wyniki AWB wnioskodawcy, scenariusz podstawowy, wariant maksymalny, roczne koszty, [mln zł]

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Inflectra	8,2	8,8	8,2	8,8
Koszty całkowite	34,1	36,7	34,1	36,8
Scenariusz nowy				
Koszty leku Inflectra				
Koszty całkowite	48,6	71,8	47,9	70,0
Koszty inkrementalne				
Koszty leku Inflectra				
Koszty całkowite	14,6	35,0	13,8	33,3

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną o 14,6 mln zł w I roku oraz o 35,0 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o 13,8 mln zł i 33,3 mln zł, kolejno w I i II roku finansowania.

Tabela 44. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne (wariant minimalny – maksymalny) [mln zł]

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy	16,3 – 14,6	32,6 – 35,0	15,6 – 13,8	31,1 – 33,3
Scenariusz minimalny	13,5 – 11,8	27,0 – 28,8	12,9 – 11,2	25,8 – 27,4
Scenariusz maksymalny	19,4 – 17,6	38,7 – 41,8	18,4 – 16,7	36,9 – 39,8

Według scenariusza minimalnego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu wydatki NFZ w wariantcie bez RSS wzrosną o 13,5 – 11,8 mln zł w I roku finansowania oraz o 27,0 – 28,8 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o 12,9 – 11,2 mln zł i 25,8 – 27,4 mln zł, kolejno w I i II roku finansowania.

Według scenariusza maksymalnego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu wydatki NFZ w wariantcie bez RSS wzrosną o 19,4 – 17,6 mln zł w I roku finansowania oraz o 38,7 – 41,8 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o 18,4 – 16,7 mln zł i 36,9 – 39,8 mln zł, kolejno w I i II roku finansowania.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. 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 Rozdział 6.1.3.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono jednak uzasadnienia dla osiągnięcia równowagi na rynku w określonym horyzoncie czasowym.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, że po wydaniu pozytywnej decyzji MZ o objęciu refundacją leku Inflectra we wnioskowanym wskazaniu, dotychczasowy podział rynku między preparatami zawierającymi infliksymbab nie ulegnie modyfikacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Lek Inflectra jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1050.3, (blokery TNF – infl ksymbab) i jak założył wnioskodawca nie zachodzą okoliczności zmieniające kwalifikację wnioskowanej technologii do innej grupy limitowej, jednak w analizie wnioskodawcy brak wskazania dowodów spełnienia kryteriów kwalifikacji do wspólnej, istniejącej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Niepewność oszacowania wiekości populacji docelowej wnioskodawca ocenił przeprowadzając analizy w minimalnym i maksymalnym wariancie, przy uwzględnieniu stałej i rosnącej wiekości populacji. Jednocześnie uwzględniając zmianę odsetka pacjentów kontynuujących leczenie po 1 roku analizy oraz zmianę udziału dorosłej populacji leczonej IFX wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza ograniczeniami/wątpliwościami wskazanymi w poprzednich rozdziałach w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Populacja

W analizie wnioskodawcy wyniki przedstawiono w dwóch wariantach (minimalnym i maksymalnym), zróżnicowanych ze względu na przyjętą populację docelową. W wariancie minimalnym założono stałą liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego na poziomie z 2014 roku, wynoszącą 1 209 osób. Przyjęcie takiej samej rocznej liczby pacjentów w latach 2014 – 2016 oraz w latach obejmujących horyzont czasowy analizy (lata 2017 – 2018) wzbudza wątpliwości i może nie mieć przełożenia na rzeczywistą liczbę leczonych pacjentów. W opinii analityków Agencji bardziej słuszne wydaje się podejście przyjęte w wariancie maksymalnym, w którym założono wzrost liczby pacjentów, zgodny z trendem wzrostu zaobserwowanym w latach 2008 – 2015.

Koszty

Wnioskodawca szacuje koszty nowego programu w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej (scenariusz aktualny vs scenariusz nowy) oraz obecne koszty leczenia pacjentów po zakończeniu rocznego leczenia w programie lekowym. W opinii analityków przeprowadzenie szacowania kosztów leczenia po 1 roku w programie zostało przeprowadzone nieprawidłowo.

Wnioskodawca korzystając z wyników badania Accent I szacuje odsetek pacjentów którzy kontynuują (a w zasadzie w obecnym kształcie programu mogliby kontynuować) leczenie infliksymbabem. Następnie, w opinii analityków Agencji niepoprawnie, pozostawiając ten fakt bez komentarza wnioskodawca zakłada, iż odsetek ten będzie odpowiadał odsetkowi kosztów ponoszonych na leczenie tych pacjentów. W opinii analityków Agencji podejście takie powoduje zawyżenie kosztów realizacji programu lekowego, a co za tym idzie uzyskanie mało realistycznych oszacowań dodatkowych wydatków płatnika publicznego.

Dodatkowo ze względu na charakter wykorzystanych danych z badania Accent I, wykorzystywanie ich w celu opisanego warunków rzeczywistej praktyki klinicznej jest w opinii analityków Agencji mało wiarygodne. Powyższe wynika m.in. z faktu, iż analiza ta dotyczyła pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2 tygodniu badania (tj. po pierwszej dawce leku), co jest niezgodne z zapisami we wnioskowanym programie lekowym, dla którego wskazano ocenę skuteczności leczenia dopiero po trzeciej dawce leku.

W badaniu ACCENT I utratę odpowiedzi (wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w 2 tygodniu badania) definiowano jako wskaźnik CDAI na poziomie przynajmniej 175 punktów, wzrost wskaźnika CDAI o przynajmniej 35% oraz wyższy wskaźnik CDAI o przynajmniej 70 punktów w porównaniu do 2. tygodnia badania przynajmniej w przeciągu dwóch kolejnych wizyt (≥21 dni). W związku z tym, że proponowany, jak i obecnie obowiązujący program lekowy nie definiują utraty odpowiedzi klinicznej, założenia wnioskodawcy dotyczące przebiegu terapii, tj. szybkości utraty odpowiedzi u pacjentów przyjmujących infliksymbab oparte na definicjach z badania ACCENT I najprawdopodobniej nie będą odpowiadać uzyskiwanym w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Większość badań wskazuje na odsetek utraty odpowiedzi w okolicach od kilku do kilkunastu procent rocznie, podczas gdy wg oszacowań wnioskodawcy będzie to ok. 65 procent, co sprawia, iż wiarygodność tych oszacowań jest w opinii analityków Agencji bardzo niska.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poza przeprowadzeniem analizy scenariuszy skrajnych oraz wariantów maksymalnego i minimalnego nie przeprowadzono dodatkowych analiz wrażliwości pozwalających na ocenę niepewności innych parametrów wykorzystywanych w modelu.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z nieprawidłowym w opinii analityków Agencji oszacowaniem przez wnioskodawcę kosztów leczenia pacjentów leczonych w programie lekowym przez 12 miesięcy, przeprowadzono oszacowania własne.

Oszacowano koszty leczenia pacjentów pierwszym roku programu, uwzględniając następujące założenia:

- wszyscy pacjenci są leczeni indukcyjnie (3 dawki indukcyjne),
- 60% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie indukcyjne,
- 10% pacjentów traci odpowiedź do końca roku (pozostaje 50%),

Korzystając z wyników modelu wnioskodawcy (dla kolejnego roku po zakończeniu 12 miesięcy leczenia w programie) oraz oszacowania przeprowadzonego przy uwzględnieniu założeń wskazanych powyżej obliczono, iż koszt leczenia w kolejnym roku (po 12 miesiącach udziału w programie) będzie wynosił ok. 13% kosztu leczenia w pierwszym roku programu (uwzględniając pacjentów którzy utracili wcześniej odpowiedź).

Oszacowania analizy wpływu na budżet przeprowadzono w wariancie uwzględniającym RSS, w scenariuszu zakładającym wzrost populacji oraz przy założeniu następujących oszacowań odsetka kosztów w drugim roku leczenia – 10% oraz 15%.

Tabela 46. Wyniki AWB – oszacowania analityków Agencji [mln zł], koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	10%		15%	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leku Inflectra	8,2	8,8	8,2	8,8
Koszty całkowite	34,1	36,8	34,1	36,8
Scenariusz nowy				
Koszty leku Inflectra	8,8	10,8	9,3	12,0
Koszty całkowite	36,7	45,1	38,8	49,9
Koszty inkrementalne				
Koszty leku Inflectra	0,6	2,0	1,1	3,2
Koszty całkowite	2,6	8,3	4,8	13,2

Według oszacowań zaprezentowanych przez analityków Agencji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu wydatki NFZ w wariancie z RSS wzrosną o ok. 2,6 – 4,8 mln zł w I roku oraz 8,3 – 13,2 mln zł w II roku finansowania.

6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację leku Inflectra we wnioskowanym wskazaniu wskazują na dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego, także po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka tylko dla II roku programu lekowego. Jest to związane z przedłużeniem czasu leczenia infliksymbabem w ramach nowego programu lekowego z 12 do 24 miesięcy.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione tylko z perspektywy płatnika publicznego. Jak zauważył wnioskodawca brak uwzględnienia perspektywy pacjenta jest niezgodny z wytycznymi AOTM z 2009 roku. Ze względu na leczenie infliksymbabem w ramach programu lekowego i brak współpłacenia pacjenta podejście to można uznać za słuszne.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w wyniku wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji (założono zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej 25% redukcję obowiązującej urzędowej ceny zbytu leku). W analizie, w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej (1 luty 2015 r.), uwzględniono następujące leki:

- Herceptin (trastuzumab).

Wyniki Analizy Racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Parametr	2016 r.	2017 r.
Oszczędności (wynik AR)	36,5	36,5
Dodatkowe wydatki (wynik AWB)	12,9 do 18,5	25,8 do 39,8

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Komentarz analityków Agencji

Należy zauważyć, iż zgodnie z dokumentem dostępnym na stronie internetowej EMA na listopad 2015, obecnie nie ma wniosków o poddanie ocenie nowych leków zawierających trastuzumab przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP). W związku z powyższym wprowadzenie na rynek tańszych odpowiedników dla leku Herceptin może nastąpić później, niż przewiduje to wnioskodawca.

Dodatkowo, zgodnie ze źródłem podanym w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla leku Herceptin wypada na 28 sierpnia 2015 roku (nie zaś jak wskazano w analizie wnioskodawcy 1 luty 2015 r.).

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 48. 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 CDAI o co najmniej 100 na skutek zastosowanego leczenia. Należy podkreślić, iż kryteria oceny odpowiedzi wg skali CDAI pochodzą z badań klinicznych (najczęściej wskazywane są 100 oraz 70), natomiast biorąc pod uwagę wcześniejsze uwagi dotyczące wykorzystania skali CDAI, 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 CDAI > 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 byłoby 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. CDAI > 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 CDAI 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.

Tabela 49. 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 odstępów między kolejnymi dawkami” Czy to oznacza, że inne odstępstwa nie dotyczące odstępów – jest dopuszczalne. Czy to znaczy można dawkę leku zwiększać, zmniejszać (skoro to nie jest kwestia odstępów???) Nie jest jasne jak „odstępstwo” ma nie przekraczać „odstępów” Nie wiem jaka była intencja, ale mogę się ty ko domyślać, że nie wolno: - zmieniać odstępów między dawkami (ale jednak trzeba dać możliwości opóźnienia, przyspieszenia dawki nawet ze względu na kalendarz, święta etc.) - zmieniać dawki leku ???</p> <p>2) Dopuszcilibym 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. Dopuszcilibym 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 „<i>Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz niższe niż 30 punktów</i>”. 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 Inflectra (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 1 negatywną rekomendację (rekomendacja CADTH z 2015 r.) oraz 6 pozytywnych rekomendacji dla infliksymbabu, odnoszących się do leku Inflectra (rekomendacje: PBAC z 2015 r., AWMSG z 2014 r., HAS z 2014 r., NCPE z 2013 r., NICE z 2010 r. oraz SMC z 2014 r. w podtrzymującym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Irlandzki NCPE w 2013 r. zarekomendował objęcie refundacją leku 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 określonych w oparciu o objawy kliniczne, markery biologiczne oraz badania, w tym badanie endoskopowe w razie potrzeby. 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.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo dla poszczególnych instytucji wskazano rekomendacje dla leku Remicade.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla leku Inflectra (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 (infl ksymbab):</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\geq300 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 wyn ku analizie 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 okołodobytywowej lub jelitowej w oparciu o wysoki, aczkolwiek akceptowalny stosunek kosztów do efektywności.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2015</p>	<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>
<p>HAS 2014</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>HAS zarekomendował umieszczenie inflksymbabu (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 (inflksymbab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacja pozytywna z 2004 r.:</u> HAS zarekomendował umieszczenie inflksymbabu 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 inflksymbabu 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 inflksymbabu 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.
<p>SMC 2014</p>	<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 (inflksymbab):</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). Leczenie podtrzymujące inflksymbabem, 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. • <u>Rekomendacja negatywna z 2007 r.:</u> stosowanie inflksymbabu 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. Leczenie podtrzymujące inflksymbabem, 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.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>AWMSG 2014</p>	<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 inflksymbab, 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 inflksymbab (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 (inflksymbab):</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.
<p>NICE 2010</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Inflksymbab 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) albo 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>Inflksymbab 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) albo 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>Inflksymbab 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 51. Finansowanie leku Inflectra ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Belgia	100%	nie dotyczy	nie
Bułgaria	100%	nie dotyczy	nie
Chorwacja	100%	nie dotyczy	nie
Cypr	100%	nie dotyczy	nie
Czechy	100%	nie dotyczy	nie
Dania	nierefundowany	nie dotyczy	nie
Estonia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Finlandia	nierefundowany	nie dotyczy	nie
Francja	100%	nie dotyczy	nie
Grecja	100%	nie dotyczy	nie
Hiszpania	100%	nie dotyczy	nie
Holandia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Irlandia	100%	nie dotyczy	nie
Islandia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Liechtenstein	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Litwa	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Luksemburg	100%	nie dotyczy	nie
Łotwa	100%	nie dotyczy	nie
Malta	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Niemcy	100%	nie dotyczy	nie
Norwegia	nierefundowany	nie dotyczy	nie
Portugalia	100%	nie dotyczy	nie
Rumunia	100%	nie dotyczy	nie
Słowacja	100%	nie dotyczy	nie
Słowenia	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Szwajcaria	brak sprzedaży	nie dotyczy	nie
Szwecja	100%	nie dotyczy	nie
Węgry	100%	nie dotyczy	nie
Wielka Brytania	100%	nie dotyczy	nie
Włochy	100%	nie dotyczy	nie


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Inflectra jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje 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.

Tabela 52. 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 brzymia 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

Tabela 53. 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 19.10.2015 r., znak PLR.4600.393.2015.3.LP (data wpływu do AOTMiT 19.10.2015 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 :

- Inflectra, Infliximabum, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991078881

w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.

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.

Z powodu dużego zróżnicowania obrazu klinicznego, opracowano klasyfikacje użyteczne w ocenie rokowania oraz przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, gdzie w zależności od przyjętej klasyfikacji (tj. wiedeńskiej, montrealskiej bądź paryskiej) inaczej rozróżnia się manifestacje choroby.

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. Choroba Leśniowskiego-Crohna 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. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, 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.

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. Eksperci ci jako zalecany czas zakończenia terapii anti-TNF wskazują od 2 do 4 lat od momentu uzyskania remisji.

W niniejszej analizie jako komparator został wybrany infliksymab stosowany nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. W opinii analityków Agencji komparator został wybrany prawidłowo.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria selekcji. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 30 publikacji

pierwotnych, jednak żadna z nich nie była właściwa dla ocenianego problemu decyzyjnego (głównie ze względu na niezgodność populacji włączanej do badań z populacją wnioskowaną). Dodatkowo w większości badań brak danych odnośnie wykorzystania skali CDAI/PCDAI przy kwalifikacji pacjentów do leczenia IFX.

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

Analitycy Agencji uznali jednak za zasadne przeanalizowanie wyników 5 badań uwzględniających min. roczną terapię podtrzymującą infliksymbabem: Gonzaga 2009, Dai 2014, Domenech 2005, Louis 2012, Wynands 2008.

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%.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Produkty lecznicze zawierające infliksymbab są dopuszczone do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna zarówno w leczeniu indukcyjnym jak i leczeniu podtrzymującym. Leczenie podtrzymujące zostało uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego w związku z wynikami badań ACCENT I, ACCENT II oraz REACH. W AWA przedstawiono wybrane wyniki ww. badań.

Ze względu na małą liczbę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFX w badaniach pierwotnych włączonych do analizy wnioskodawcy w AWA przedstawione zostały dodatkowe wyniki długookresowej oceny bezpieczeństwa pochodzące z odnalezionych dwóch rejestrów: ENCORE (The European National Crohn's Observational Registry) oraz TREAT (Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool).

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 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.

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).

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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca wykonał analizę kosztów-żyteczności (przeprowadzoną w 5-letnim horyzoncie czasowym dla populacji pediatrycznej oraz dożywotnym dla populacji dorosłych) oraz analizę minimalizacji kosztów (w 2-letnim horyzoncie czasowym), a porównywane interwencje stanowił infliksymab stosowany nie dłużej niż 24 miesiące vs infliksymab stosowany przez maksymalnie 12 miesięcy.

Populacja dorosłych

Według modelu wnioskodawcy (biorąc pod uwagę perspektywę wspólną) stosowanie IFX₂₄ jest droższe oraz bardziej efektywne od stosowania IFX₁₂. Oszacowana wartość współczynnika kosztów użyteczności (ICUR) wynosi w wariancie bez RSS 301 504,76 zł/QALY, a w wariancie [REDACTED]

Populacja pediatryczna

Według modelu wnioskodawcy (biorąc pod uwagę perspektywę wspólną) stosowanie IFX₂₄ jest droższe oraz bardziej efektywne od stosowania IFX₁₂. Oszacowana wartość współczynnika kosztów użyteczności (ICUR) wynosi w wariancie bez RSS 343 361,97 zł/QALY, a w wariancie [REDACTED]

Należy podkreślić niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy kosztów-żyteczności ze względu na fakt, że w ramach analizy skuteczności klinicznej nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leku Inflectra stosowanego przez okres dwóch lat 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. Ocenę analityków Agencji dotyczącą metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono szczegółowo w niniejszym opracowaniu w rozdziale 5.3.

Według obliczeń analityków Agencji, przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł/QALY cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Inflectra stosowanego przez maksymalnie 24 miesiące dla porównania z infliksymabem stosowanym przez 12 miesięcy, biorąc pod uwagę perspektywę wspólną, dla populacji dorosłych wynosi bez RSS (z RSS) 864,85 zł ([REDACTED]) zaś dla populacji pediatrycznej 744,42 zł ([REDACTED])

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było porównanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” zmiany polegającej na wydłużeniu czasu trwania leczenia infliksymabem (Inflectra) do 24 miesięcy.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu, w wariancie minimalnym (zakładającym liczebności populacji na poziomie 1209 osób), bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną o 16,3 mln zł w I roku oraz o 32,6 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o 15,6 mln zł i 31,1 mln zł, kolejno w I i II roku finansowania.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu, w wariancie maksymalnym (zakładającym, że liczba pacjentów wyniesie 1551 osoby w I roku i 1673 osoby w II roku), bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną o 14,6 mln zł w I roku oraz o 35,0 mln zł w II roku finansowania, natomiast uwzględniając RSS wydatki wzrosną o 13,8 mln zł i 33,3 mln zł, kolejno w I i II roku finansowania.

W obliczeniach analizy wpływu na budżet wnioskodawca korzystając z wyników badania Accent I szacuje odsetek pacjentów którzy kontynuują leczenie IFX. Następnie, w opinii analityków Agencji niepoprawnie, pozostawiając ten fakt bez komentarza wnioskodawca zakłada, iż odsetek ten będzie odpowiadał odsetkowi kosztów ponoszonych na leczenie tych pacjentów. W opinii analityków Agencji podejście takie powoduje zawyżenie kosztów realizacji programu lekowego, a co za tym idzie uzyskanie mało realistycznych oszacowań dodatkowych wydatków płatnika publicznego. Szersza ocena analityków Agencji dotycząca metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przedstawiono w niniejszym opracowaniu w Rozdziale 6.3.

Obliczenia analityków Agencji

Według oszacowań zaprezentowanych przez analityków Agencji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra we wnioskowanym wskazaniu wydatki NFZ w wariantcie z RSS wzrosną o ok. 2,6 – 4,8 mln zł w I roku oraz 8,3 – 13,2 mln zł w II roku finansowania.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji do zapisów programu lekowego. Szczegółowe uzasadnienie uwag, a także uwagi wskazane przez ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię znajdują się w rozdz.8 niniejszej AWA.

Uwagi do zapisów w kryteriach kwalifikacji:

- „ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna” – brak jasnego uzasadnienia podstawy wyboru tego zakresu (we wniosku refundacyjnym dla leku Remicade z 2012 r. nie przedstawiono wyników dla subpopulacji zgodnej z zapisami obecnego programu lekowego). 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. Dodatkowo należy zauważyć iż w badaniach rejestracyjnych dla infliksymabu kwalifikowani byli pacjenci z co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby (220 punktów wg CDAI – dorośli, 31 punktów wg PCDAI – dzieci i młodzież).
- „wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów” – skala CDAI jest wykorzystywana głównie w badaniach klinicznych, gdyż zapewnia numeryczny pomiar aktywności klinicznej choroby; nie jest ona specyficzna dla chLC; skala CDAI nie ma powiązania z oceną aktywności endoskopowej i biologicznej choroby - jako że skala ta 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; 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.
- „Wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów” – 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.
- „Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów” – (dot. leczenia podtrzymującego infliksymabem u dzieci) przy wnioskowanych kryteriach kwalifikacji (PCDAI \geq 51 pkt) wskazany zapis dot. obniżenia o 12,5 pkt jest nadmiarowy; dodatkowo wydaje się, iż ocenę odpowiedzi na leczenie powinno się pozostawić lekarzowi prowadzącemu.

Uwagi do zapisów dotyczących 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.
- „Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać (...) nie dłużej niż 24 miesiące (...)” – brak jest uzasadnienia naukowego dla tak zdefiniowanego czasu leczenia, tj. według wytycznych klinicznych za zasadne przerwanie leczenia uznaje się 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, natomiast wskazane w programie 24 miesiące nie są jednoznaczne z pozostawianiem w remisji przez ten czas.

Uwagi 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.

- „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” – w obowiązującym programie lekowym dostępny jest wyłącznie jeden lek z grupy anty-TNF – adalimumab. Aby można go było zastosować, konieczne jest jednak wystąpienie nawrotu choroby, zaś 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 szybkie leczenie może zapobiec konieczności leczenia operacyjnego pacjenta oraz hospitalizacji związanych z ciężką postacią choroby, zaś pozostawianie pacjenta bez leczenia z aktywnym procesem zapalnym, może wpływać na obniżenie skuteczności dalszego leczenia lekiem anty-TNF.

Uwagi dotyczące monitorowania leczenia:

- „W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT, AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej, co 16 tygodni” – we wnioskowanym projekcie dokonano zmiany w częstotliwości monitorowania z „co 8 tygodni” (obecny program) na „co 16 tygodni” (wnioskowany program); monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii infliksymabem powinno odbywać się przed każdym podaniem leku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.11.2015 przy zastosowaniu słowa kluczowego infliximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 negatywną rekomendację (rekomendacja CADTH z 2015 r.) oraz 6 pozytywnych rekomendacji dla infliksymabu, odnoszących się do leku Inflectra (rekomendacje: PBAC z 2015 r., AWMSG z 2015 r., HAS z 2014 r., NCPE z 2013 r., NICE z 2010 r. oraz SMC z 2014 r. 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. Jedynie 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 Inflectra względem leku Remicade i zaleca się refundowanie go na takich samych warunkach, jak wskazano w poprzednich rekomendacjach. Negatywna rekomendacja CADTH 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, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 12: 439-447.
- Iwańczak 2011 Iwańczak B., Iwańczak F. Klasyfikacje dotyczące lokalizacji i aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2011, 13, 4, 246-251.
- Ryżko 1995 Ryżko J., Woynarowski M., Zastosowanie skali punktowej w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna u wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Pediatr Pol*, 1995; 70(7) 585-589
- Szczeklik 2014 Bartnik W.: Choroba Leśniowskiego i Crohna [W:] *Interna Szczeklika* 2014, red. Gajewski P., *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2014, s. 962 - 969
- Witanowska 2011 Witanowska A, Pawlik M, Rydzewska G. *Wie ka Interna. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna*. Wydaw: *Medical Tribune Polska*. Warszawa 2011

Analiza skuteczności

- 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, *PLoS ONE* 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? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1107-1113
- Gonzaga 2009 Gonzaga J. i in. Durability of Infliximab in Crohn's Disease: A Single-Center Experience, *Inflamm Bowel Dis* 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, *Gastroenterology*, vol. 142, nr 1, 2012
- Wynands 2008 Wynands J. i in. 12-Month Follow-up After Successful Infliximab Therapy in Pediatric Crohn Disease, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, nr 46:293-298, 2008
- ACCENT I
(Hanauer 2002,
Hanauer 2004,
Geboes 2005,
Feagan 2003,
Lichtenstein 2004)
- Hanauer S, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317): 1541-1549.
- 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2(7): 542-553.
- Rutheerts P, Feagan BC, Lichtenstein GR i wsp. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):402-13
- Geboes K, Rutgeerts P, Opdenakker G i wsp. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr.Med Res.Opin*. 2005; 21(11): 1741-1754.
- Feagan BG.; Yan S.; Bala M.; Bao W.; Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003 Oct;98(10):2232-8.
- 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. *American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99: 91-96.
- ACCENT II
(Sands 2004,
Sands 2004,
Sands 2006,
Lichtenstein 2005)
- Sands BE.; Anderson FH.; Bernstein CN. i wsp. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):876-85.
- 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Oct;2(10):912-20.
- 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Apr 15;23(8):1127-36.
- Lichtenstein GR.; Yan S.; Bala M.; Blank M.; Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):862-9.
- REACH 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. *Gastroenterology* 2007;132:863-873.
- 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, *The American Journal of Gastroenterology*, 2012; 107:1409-1422;

Rekomendacje kliniczne

GRKKiPTG	Łodyga M. i in., Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Przegląd Gastroenterologiczny, 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, Journal of Crohn's and Colitis (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, Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 820-826

Analiza ekonomiczna

Bodger 2009	Bodger K., Kikuchi T. i Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. Aliment Pharmacol Ther 30, 265–274.
-------------	--

Rekomendacje finansowe

SMC	<p>The Scottish Medicines Consortium (SMC): Infliximab, 100mg, powder for concentrate for solution for infusion (Inflixtra®) SMC No. (1007/14) https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1007_14_infliximab_Inflixtra/infliximab_Inflixtra (dostęp z dnia: 03.11.2015)</p> <p>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_2402_05_for_website.pdf (dostęp z dnia: 03.11.2015)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p>
PBAC	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
NCPE	http://www.ncpe.ie/drugs/infliximab-inflectra/
HAS	<p>REMICADE 100mg, powder for concentrate for solution for infusion, 4 marca 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/remicade_ct_6220.pdf (dostęp z dnia: 08.12.2015)</p> <p>REMICADE 100 mg, powder for concentrate for solution for infusion, 3 października 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/remicade_ct_12225.pdf (dostęp z dnia: 08.12.2015)</p> <p>INFLECTRA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, 21 stycznia 2015 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13697_INFLECTRA_INS_PIS_Avis2_CT136978.pdf (dostęp z dnia: 08.12.2015)</p> <p>REMSIMA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, 21 stycznia 2015 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13741_REMSIMA_INS_PIS_Avis%20CT13741.pdf (dostęp z dnia: 08.12.2015)</p>
CADTH	<p>The Canadian Drug Expert Committee, Final recommendation, Infliximab, grudzień 2014 https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SE0384_Inflixtra_Dec-23-14.pdf (dostęp z dnia: 08.12.2015)</p>

AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group, Draft minutes of the AWMSG meeting, 17th December 2014 http://www.awmsg.org/docs/awmsg/awmsgdocs/AWMSG%20meetings/2015/11%20Feb%2015/AWMSG%20mins%20Dec%2014.pdf ; http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1067 Infliximab (Inflectra) 100 mg powder for concentrate for solution for infusion, Final Appraisal Recommendation, grudzień 2014; http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2253 (dostęp z dnia: 08.12.2015)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Inffliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease, Technology appraisal guidance, 19 maja 2010; https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-review-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-82598501180869 (dostęp z dnia: 08.12.2015)

Inne

Best 2006	Best W.R. Predicting the Crohn_s Disease Activity Index From the Harvey-Bradshaw Index; Inflamm Bowel Dis & Volume 12, Number 4, April 2006; 304-310
ChPL Inflectra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra
MZ 281015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)
EMA	EMA Assessment Report Inflectra, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002778/WC500151490.pdf

