

## Rekomendacja nr 102/2015

z dnia 23 grudnia 2015 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie leku Inflectra (infliksymabu) w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce stosowania przez rok jest terapią nieefektywną kosztowo.

Analiza wpływu na budżet nieprecyzyjnie przedstawia szacunki dot. populacji docelowej wobec czego nie można w sposób wiarygodny oszacować przewidywanego obciążenia budżetu płatnika. Jednocześnie wątpliwe wydają się być inne założenia analizy, takie jak odsetek utraty odpowiedzi na poziomie 65% (mimo iż w badaniach waha się on od kilku do kilkunastu procent rocznie), czy też sposób wyliczenia kosztów w oparciu o ten odsetek.

Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii infliksymabem z 12 miesięcy (zgodnie z realizowanym aktualnie programem lekowym) do 24 miesięcy (zgodnie z propozycją wnioskodawcy), głównie z powodu braku możliwości porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata.

Zasadniczą wadą opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sprecyzowane, brak jest też określenia momentu ewaluacji skuteczności, co może prowadzić do stosowania leczenia u pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z kontynuowania terapii. Należy mieć także na uwadze pozostałe ograniczenia jakim podlega

analiza kliniczna, w tym niezgodności pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem dot. populacji, czy definicji punktów końcowych.

Istotne jest, że większość wytycznych klinicznych wskazuje, iż pacjenci objęci leczeniem inhibitorami TNF-alfa powinni być poddani ocenie skuteczności terapii po upływie 12 miesięcy od wdrożenia leczenia. Nie ma przesłanek uzasadniających stosowanie terapii przez okres 24 miesięcy bez dokonania tejże oceny.

**Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii. Należy jednak zmodyfikować jego zapisy w taki sposób, aby pacjent gwałtownie pogarszający się miał możliwość niezwłocznego włączenia do leczenia - bez konieczności oczekiwania 8 tygodni na ponowne rozpoczęcie terapii.**

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Inflectra, Infliximabum, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991078881, we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) – zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:                             

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

### **Problem zdrowotny**

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, wieloletni 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. Etiologia choroby jest nieznana. Choroba w początkowym okresie ma charakter skryty, z mało swoistymi objawami. Wśród objawów ogólnych wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania). U dzieci i młodych dorosłych może czasem przebiegać początkowo 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 zmienne u każdego pacjenta. Około 10-20% pacjentów uzyskuje długotrwałą remisję po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. Około 5% pacjentów ma od samego początku ciężki, przewlekły postępujący przebieg choroby. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami światła przewodu pokarmowego lub tworzeniem przetok.

Obecnie nie ma dostępnych terapii przyczynowych, dostępne sposoby leczenia zapewniają jedynie czasową remisję.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, a chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców.

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wynosiła 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). W opinii ekspertów oszacowanie rocznej wielkości populacji docelowej wynosi około 500 -534 chorych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Głównym celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej i wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Leczenie podtrzymujące ma za zadanie utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. W większości przypadków postępowanie z wyboru obejmuje stosowanie leczenia farmakologicznego i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. W przypadku braku skuteczności farmakoterapii ku rozwadze zaleca się leczenie chirurgiczne. Podstawowe grupy leków stosowanych w farmakoterapii chLC to: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

W ramach leczenia farmakologicznego chLC stosuje się:

- leki przeciwzapalne:
  - glikokortykosteroidy (GKS) – prednizon lub prednizolon; w chorobie o lokalizacji krętniczko-kątnicznej – budezonid; w chorobie o dużej aktywności - hydrokortyzon lub metyloprednizolon. Po opanowaniu ostrego rzutu dawkę GKS należy zmniejszać stopniowo w ciągu 2–3 mies., nie zawsze możliwe jest całkowite odstawienie;
  - aminosalicylany – sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne, stosowane w razie nieskuteczności lub nietolerancji GKS i w leczeniu podtrzymującym remisję (azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat (w leczeniu podtrzymującym));
- leki biologiczne: infliksymab, adalimumab;
- antybiotyki: zmiany okołodobytowe - metronidazol, cyprofloksacyna; w chLC o umiarkowanej aktywności, ewentualnie ryfaksymina.

W ramach leczenia objawowego stosuje się:

- leki przeciwbólowe (ból ciągły - metamizol lub opioidy o niewielkim wpływie na motorykę, np. tramadol; ból kolkowy - leki przeciwcholinergiczne);
- leki przeciwbiegunkowe: difenoksylat z atropiną lub w razie potrzeby; w biegunce po resekcji jelita krętego, spowodowanej upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych - cholestyramina.

Obecnie w Polsce w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50) u osób dorosłych w ramach programu lekowego finansowany jest adalimumab i infliksymab. Przewidziany czas leczenia w ramach programu trwa nie dłużej niż 12 miesięcy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Inflectra zawiera infliksymab, który jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$  – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  TNF $\beta$ .

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Inflectra to:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- choroba Crohna u dorosłych:
  - w 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);
- choroba Crohna u dzieci i młodzieży:
  - 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;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca.

Opis programu wnioskowanego pokrywa się z opisem programu aktualnie obowiązującego za wyjątkiem długości trwania leczenia podtrzymującego (w nowym programie nie dłużej niż 24 miesiące, w obowiązującym nie dłużej niż 12 miesięcy)—oraz w zakresie częstości monitorowania leczenia podtrzymującego z aktualnego „przynajmniej co 8 tygodni” (obecnie) na „przynajmniej co 16 tygodni” (wnioskowany).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej stosowania infliksymabu (IFX) 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. Oparto na randomizowanych badaniach klinicznych (ACCENT I, ACCENT II) oraz badaniach: Gonzaga 2009, Louis 2012, Dai 2014, Domenech 2005. W ocenie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w populacji dziecięcej oparto się na wynikach badań: REACH i Wynands 2008.

Badanie ACCENT I to badanie randomizowane opisane w 6 publikacjach: Hanauer 2002, Hanauer 2004, Rutheerts 2004, Geboes 2005, Feagan 2003, Lichtenstein 2004. Okres obserwacji w badaniu trwał 54 tygodnie (łącznie 13,5 miesiąca). W badaniu wzięło udział 573 pacjentów w 3 grupach różniących się schematem podawanego leczenia:

- Grupa I: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., następnie placebo w tyg. 2. i 6., później co 8 tyg.;

- Grupa II: infliksymab 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., później w dawce 10 mg/kg co 8 tyg.;

Badanie ACCENT II to badanie randomizowane opisane w 4 publikacjach: Sands 2004, Sands 2004a, Sands 2006, Lichtenstein 2005. Okres obserwacji w badaniu trwał 54 tygodnie (łącznie 13,5 miesiąca). W badaniu wzięło udział 282 pacjentów w 2 grupach różniących się schematem podawanego leczenia:

- Grupa I: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później co 8 tyg.;
- Grupa II: i infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później placebo co 8 tyg..

Retrospektywne badanie Gonzaga 2009, w którym obserwowano 153 dorosłych pacjentów z chLC, którzy przerwali stosowanie IFX po co najmniej roku leczenia (grupa A) oraz którzy kontynuowali terapię (grupa B). W grupie pacjentów, którzy przerwali 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, w grupie B średnia wieku wyniosła 40 lat.

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, natomiast średnia liczba punktów w skali CDAI wyniosła 37.

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, mediana punktów w skali CDAI oceniona na początku leczenia IFX wyniosła 328. W retrospektywnym badaniu Domenech 2005 wzięło udział 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 okołodobytniczej. Średnia wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 32,5 roku.

Otwarte badanie z randomizacją REACH 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.

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.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności IFX w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna na podstawie badań ACCENT I, ACCENT II 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) RR=2,48 (95% CI: 1,30; 4,73), p<0,05;
- 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;
- większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie definiowaną jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję o 50% liczby przetok:

- populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu: RR=1,97 (95% CI: 1,29; 2,99), p<0,05;
- populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu oraz którzy na początku badania uzyskali wartość wskaźnika CDAI na poziomie co najmniej 220 punktów: RR=5,63 (95% CI: 1,37; 23,19), p<0,05;
- 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 RR=0,68 (95% CI: 0,51; 0,89), p<0,05;
- większym odsetkiem pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie RR=1,87 (95% CI: 1,15; 3,04) p<0,01.

Podanie infliksymabu w porównaniu do placebo nie wykazało 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.

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

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

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

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

Z uwagi na rozbieżności metodologiczne niemożliwe było zestawienie wyników z poszczególnych publikacji dot. badań nierandomizowanych. Wobec powyższego wyniki przedstawiono poniżej w sposób opisowy, osobno dla każdego z badań.

W badaniu Louis 2012 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%). 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.

Zgodnie z publikacją Dai 2014, 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.

W badaniu REACH podanie infliksymabu wiązało się z uzyskaniem remisji (PCDAI  $\leq 10$ ) u około 56% dzieci, natomiast odpowiedź na leczenie (redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI  $< 30$ ) uzyskało ok. 63% dzieci.

U 11 pacjentów z remisją choroby w badaniu Wynands 2008, 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). 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.

4 z 27 osób uczestniczących w badaniu Domenech 2005 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 okołodobytniczą). Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby wyniósł 5,2 miesiąca ( $\pm 5,5$ ). Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią okołodobytniczą 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%.

### Bezpieczeństwo

Analiza wyników badań ACCENT I, 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) RR=5,65 (95% CI: 2,23; 14,28),  $p < 0,05$ ; RR=11,26 (95% CI: 2,69; 48,09),  $p < 0,05$ ;
- brakiem istotnych statystycznie różnic związanych z częstością występowania:
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych;
  - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
  - poważnych infekcji;
  - nowotworów.

W badaniu ACCENT I odnotowano 3 przypadki zgonów w grupie pacjentów stosujących infliksymab: 1 pacjent zmarł w wyniku sepsy spowodowanej niedrożnością jelita cienkiego 2 miesiące po infuzji infliksymabu (tydzień 6); dwóch 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.

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

W retrospektywnym badaniu Gonzaga 2009 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.

W ramach analizy bezpieczeństwa do wyników przeglądu dołączono także wyniki dane z rejestrów ENCORE 2014 (abstrakt) oraz TREAT 2012.

W 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 ( $\geq 6$  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)).

Celem analizy na podstawie TREAT 2012 była długookresowa ocena bezpieczeństwa stosowania IFX i innych leków w chorobie Leśniowskiego Crohna. 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)).

### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie infliksymabu stosowanego przez 2 lata ze stosowaniem adalimumabu lub infliksymabu przez rok;
- Żadne z odnalezionych badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego. Badania obejmują okres obserwacji max. 13,5 miesiąca dla populacji pacjentów stosujących terapię podtrzymującą infliksymabem, wnioskowany program lekowy zakłada wydłużenie terapii podtrzymującej do 24 miesięcy;



- Populacja wskazana w programie lekowym (PL) to dzieci od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz osoby dorosłe z chLC, natomiast publikacje włączone do analizy nie uwzględniają całej tej populacji (brak dowodów dla populacji od 6 do 18 roku życia);
- Niespójność pomiędzy programem lekowym a badaniami w zakresie ciężkości choroby. Treść wnioskowanego programu lekowego wskazuje, że włączani pacjenci muszą spełniać m.in. kryterium ciężkiej, aktywnej postaci chLC (wynik w skali CDAI > 300 punktów). Skala CDAI została użyta w badaniu ACCENT I oceniającym skuteczność ocenianej technologii, w którym kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej chLC: 220-400 punktów. Co prawda według charakterystyki wyjściowej pacjentów mediana punktacji w skali CDAI wyniosła 292 pkt. w grupie placebo oraz 303 pkt. w grupie infliksymabu, ale świadczy to jedynie o tym, iż jedynie około połowa pacjentów spełniała warunek zgodny z projektem programu lekowego. Należy zaznaczyć zatem, iż wnioskowanie na podstawie tego badania o skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów z ciężką postacią chLC jest ograniczone;
- W przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości mediany i przedziału ufności (CI) na wartości średniej oraz odchylenia standardowego (SD) lub też odczytano ich wartości z wykresów w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect. Może mieć to wpływ na uzyskane wyniki.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).*

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

Ocenę opłacalności terapii infliksymabem przeprowadzono dla terapii podtrzymującej w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pacjentów, u których w ciągu 12-miesięcy wcześniejszego leczenia tym lekiem nie stwierdzono braku odpowiedzi w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 24 miesiące

od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. W tym celu wykonano analizę kosztów-żyteczności (CUA) oraz analizę minimalizacji-kosztów (CMA).

Analiza została przeprowadzona w dwóch perspektywach:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) – CUA i CMA;
- perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – CUA.

Analiza została przeprowadzona w trzech horyzontach czasowych: dożywotnim (wynoszącym 63 lata dla CUA) w populacji dorosłych, 5 – letnim dla populacji pediatrycznej (dla CUA) i dwuletnim (dla CMA).

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

#### *Populacja dorosłych*

Zgodnie z kalkulacjami wnioskodawcy (CMA) w leczeniu populacji dorosłych, stosowanie IFX w ramach wnioskowanego programu lekowego w dwuletnim horyzoncie czasowym, w wariacie 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 wariacie z RSS droższe o [REDACTED].

Według modelu wnioskodawcy (CUA), w dożywotnim horyzoncie obserwacji oraz wariacie 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-żyteczności ICUR wyniósł 301 504,76 zł/QALY.

W wariacie 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-żyteczności uwzględniający RSS wyniósł [REDACTED].

Zgodnie z powyższymi wynikami technologia nie jest efektywna kosztowo niezależnie od uwzględnienia RSS.

#### *Populacja pediatryczna*

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

Według modelu (CUA) wnioskodawcy, w 5-letnim horyzoncie obserwacji i wariacie 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-żyteczności ICUR wyniósł 343 361,97 zł/QALY.

W wariacie 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-żyteczności wyniósł [REDACTED].

Zgodnie z powyższymi wynikami technologia nie jest efektywna kosztowo niezależnie od uwzględnienia RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przez Agencję zgodnie z wnioskowanym programem, wartość progowa cena zbytu netto infliksymabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równa wysokości proggu:

- W populacji dorosłych - wynosi 864,85 zł bez uwzględniania RSS, przy uwzględnieniu RSS - [REDACTED].
- W populacji pediatrycznej - 744,42 zł w wariancie bez RSS, [REDACTED] w wariancie z RSS.

Wnioskodawca oszacował również cenę zbytu netto, przy której koszt IFX stosowanego wg założeń wnioskowanego programu lekowego zrównuje się z kosztami komparatora (IFX stosowany przez 12 miesięcy):

- Dla populacji dorosłych - w wariancie bez uwzględniania RSS na 991,39 zł, zaś przy uwzględnieniu RSS na 847,89 zł.
- Dla populacji pediatrycznej - bez uwzględniania RSS na 931,39 zł, zaś przy uwzględnieniu RSS na 791,57 zł.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że terapia IFX prowadzona zgodnie z 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).

Na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- Nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie efektywności klinicznej IFX stosowanego przez 2 lata z IFX/ADA stosowanym przez 1 rok (a następnie terapia standardowa). Prowadzi to do dużej niepewności założeń.
- W populacji pediatrycznej przyjęto takie same parametry skuteczności jak w populacji dorosłych. Należy mieć jednak na uwadze, że brak jest badań klinicznych, które umożliwiłyby sparametryzowanie modelu w populacji pediatrycznej, oraz nie odnaleziono doniesień klinicznych świadczących o innych rokowaniach w przypadku przyjmowania infliksymabu w obu rozważanych populacjach, aczkolwiek nie można wykluczać, że skuteczność może być inna u dorosłych i u dzieci.
- Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów i analizę kosztów-użyteczności. Podstawową techniką analityczną w przedłożonych analizach powinna być analiza minimalizacji kosztów, natomiast analiza kosztów-użyteczności powinna być wykorzystana w ramach analizy dodatkowej/uzupełniającej.
- Przyjęcie różnych horyzontów czasowych w zależności od analizy. W analizie minimalizacji kosztów przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji wg wnioskodawcy związane jest z zapisem wnioskowanego programu lekowego, gdzie maksymalny okres leczenia infliksymabem wydłużony jest do 24 miesięcy. 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”. 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.

- W przypadku pacjentów dorosłych, komparatorem dla IFX mógłby być również adalimumab (ADA), jednak nie został on uwzględniony przez wnioskodawcę. Lek ten znajduje się na wykazie leków refundowanych, jest dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”. 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 aktualnego programu są mniejsze niż w przypadku proponowanego programu dla IFX, gdzie podanie leku wiąże się z hospitalizacją.
- W modelu wnioskodawcy uwzględniono dane dotyczące odsetka nawrotów (utruty 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 nowodiagnozowanych pacjentów obserwowanych we wskazanym okresie. Populacja ta jest niezgodna z wnioskowaną (w szczególności w zakresie zaawansowania choroby), co ma wpływ na uzyskiwane wyniki. Wydaje się zasadne uwzględnienie wyższych niż przyjęte przez wnioskodawcę wartości. 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 ramach danych dotyczących przeżycia wnioskodawca uwzględnił wyniki badania Silverstein 1999 oraz danych publikowanych przez NFZ. Podobnie jak w badaniu Munkholm 1995 pacjenci z badania Silverstein 1999 nie odpowiadali wnioskowanej populacji (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. 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 można uznać, że pacjenci w podeszłym wieku, nie wpływali w znacznym stopniu na uzyskane przez autorów publikacji wartości. Ekstrapolacja tych wartości na bardziej zaawansowaną wiekowo populację wydaje się wiązać ze znacznymi ograniczeniami. Niska śmiertelność jest kompensowana uwzględnioną przez wnioskodawcę śmiertelnością związaną z leczeniem operacyjnym.
- Oszacowania wnioskodawcy dotyczące CMA opierają się na danych z publikacji Hanauer 2002, gdzie w 30 tygodniu badania odpowiedź kliniczną raportowano dla 51% pacjentów, zaś dla 38% w 54 tygodniu badania. Odsetki te dotyczą pacjentów, którzy odpowiedzieli na pierwszą dawkę leku – ocena w 2. tygodniu badania. natomiast zgodnie z zapisami

we wnioskowanym programie lekowym, ocena skuteczności leczenia następuje dopiero po trzeciej dawce leku.

- Nie odnaleziono danych dotyczących efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia, ściśle kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego) i zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.
- W celu oszacowania kosztu komparatora bez uwzględniania RSS wnioskodawca wykorzystał cenę infliksymabu 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 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 infliksymabu (IFX12) jest niższy, niż oszacowany przez wnioskodawcę (uwzględniającego wartość refundacji za okres styczeń-maj 2015).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345)**

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji urzędowa cena zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi w obliczeniach wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego:

- dla populacji pediatrycznej: bez RSS 931,39 zł, z RSS ██████████;
- dla populacji dorosłych: bez RSS 991,39 zł, z RSS ██████████.

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

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

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

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”).*

*Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii infliksymabem we wnioskowanej populacji docelowej wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta).

Oszacowania wnioskodawcy w scenariuszu podstawowym przeprowadzono w dwóch wariantach:

- Wariant minimalny dla populacji liczącej: 671 pacjentów u których będzie stosowana wnioskowana technologia spośród 1209 osób w populacji docelowej zarówno w pierwszym jak i w drugim roku.
- Wariant maksymalny dla populacji liczącej: 861 osób w pierwszym roku oraz 929 osób w drugim roku.

Według analizy wnioskodawcy, 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.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż 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.

Wpływ na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim poniższe założenia i źródła danych:

- W analizie wnioskodawcy wyniki przedstawiono w dwóch wariantach scenariusza podstawowego, zróżnicowanych ze względu na przyjętą populację docelową. W wariantcie minimalnym scenariusza podstawowego 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 wariantcie maksymalnym, w którym założono wzrost liczby pacjentów, zgodny z trendem wzrostu zaobserwowanym w latach 2008 – 2015 (1 551 osób w I roku i 1673 osób w II roku).
- Koszty nowego programu oszacowano w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej oraz aktualne 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.
- Na podstawie wyników badania ACCENT I szacuje się odsetek pacjentów, którzy kontynuują (mogliby kontynuować) leczenie infliksymabem. Następnie, wnioskodawca zakłada, iż odsetek ten będzie odpowiadał odsetkowi kosztów ponoszonych na leczenie

tych pacjentów. Podejście takie powoduje uzyskanie mało realistycznych oszacowań dodatkowych wydatków płatnika publicznego.

- Dane z badania ACCENT I wykorzystano w celu opisanego warunków rzeczywistej praktyki klinicznej co jest mało wiarygodne. 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 ( $\geq 21$  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 infliksymab 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, że oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej.

Na niepewność przedstawionych wyników wpływa założenie wnioskodawcy, że po wydaniu pozytywnej decyzji MZ o objęciu refundacją leku Inflectra we wnioskowanym wskazaniu, dotychczasowy podział rynku między preparatami zawierającymi infliksymab nie ulegnie modyfikacji.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W opinii ekspertów klinicznych program lekowy zawiera niejasne sformułowanie dotyczące odstępstw od schematu dawkowania oraz zbyt restrykcyjny warunek dla terapii zarówno u dorosłych jak i u dzieci (proponycja obniżenia warunku u dzieci do 41 pkt. w skali PCDAI). Ekspersi wskazują też na brak oparcia w literaturze zaproponowanych kryteriów kwalifikacji w programie lekowym. Jeden z ekspertów zaproponował dopuszczenie możliwości stosowania IFX u kobiet w ciąży w wyjątkowych i uzasadnionych przypadkach.

W opinii Agencji w przedstawionym programie nie ma uzasadnienia w literaturze przyjętego kryterium ciężkości choroby (dorośli: 300 pkt. w skali CDAI, dzieci: 51 pkt. w skali PCDAI). W badaniach rejestracyjnych IFX kwalifikowani byli pacjenci dorośli oraz dzieci z umiarkowaną aktywnością chLc - dorośli: 220 pkt. wg CDAI; dzieci: 31 pkt. wg PCDAI). Ponadto brakuje definicji odpowiedzi na leczenie, braku efektów leczenia.

Należy rozważyć umożliwienie zmiany IFX na ADA bez konieczności ponownego spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu (u pacjentów, u których wystąpiły nietolerancja lub działania niepożądane).

Nie ma uzasadnienia dla zapisu dotyczącego 16 tyg. przerwy w przypadku wystąpienia nawrotu.

Zmiana częstości monitorowania z co 8 tyg. (obecny program) na co 16 tyg. (oceniany program) wydaje się niezasadna.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Zaproponowane rozwiązanie polega 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 lutego 2015 r.), uwzględniono preparat Herceptin (trastuzumab).

Realizacja proponowanego rozwiązania pozwoli uzyskać oszczędności dla NFZ w wysokości 36,5 mln zł w I i w II roku refundacji które pokrywają dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Należy mieć na uwadze, że obecnie nie ma na stronie EMA 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.

Zgodnie ze źródłem podanym w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla leku Herceptin wypada na 28 sierpnia 2015 roku (w analizie wnioskodawcy wskazano na datę 1 lutego 2015 r.).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje klinicznych opublikowanych po 2010 r.: Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r., European Crohn's and Colitis Organisation ECCO 2010, European Crohn's and Colitis Organisation z European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition - ECCO/ESPGHN 2014, European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Treatment –EPACT II 2013.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie leków antyTNF $\alpha$  (adalimumabu lub infliksymabu) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Większość rekomendacji wskazuje na stosowanie leków antyTNF $\alpha$  w przypadkach, gdy inne terapie nie mogą być zastosowane lub są one nieskuteczne. W polskich wytycznych dopuszcza się przedłużenie czasu trwania terapii > 1 rok w przypadku ciężkiego, powikłanego przebiegu chLC i nieskuteczność lub nietolerancji immunosupresantów. W zaleceniach z 2010 i 2014 roku dopuszcza się stosowanie terapii anty TNF w przypadku gdy zostanie to uznane za niezbędne. Wytyczne z 2013 roku nie rekomendują zaprzestania terapii anty-TNF po roku od uzyskania remisji, lub określa ten czas jako zalecenie niepewne. Eksperci jako zalecany czas zakończenia terapii anty TNF wskazują od 2 do 4 lat od momentu uzyskania remisji.

Odnaleziono 1 negatywną rekomendację (rekomendacja Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2015 r.) oraz 6 pozytywnych rekomendacji dla infliksymabu, odnoszących się do leku Inflectra (rekomendacje: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC z 2015 r., All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG z 2014 r., Haute Autorité de Santé - HAS z 2014 r., National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE z 2013 r., National Institute for Health and Care Excellence -NICE z 2010 r. oraz Scottish Medicines Consortium - SMC 2014 r.) w podtrzymującym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

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

Większość z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się jednak ściśle do wnioskowanego wskazania, tj. brak odniesienia do czasu trwania leczenia podtrzymującego. Jedynie brytyjski NICE w 2010 r. zarekomendował stosowanie 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. 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.

Negatywna rekomendacja CADTH dotycząca leku Inflectra opiera się na podejściu zaprezentowanym przez agencję kanadyjską (Health Canada), która nie uznała za zasadne ekstrapolacji wskazań leku oryginalnego (Remicade) ze względu na różnice pomiędzy lekami.

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Inflectra jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) – Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.393.2015.3.LP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Inflectra, Infliximabum, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991078881 we wnioskowanym wskazaniu: lek stosowany w programie lekowym „Leczenie Choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 163/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliximabum), kod EAN 5909991078881, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliximabum), kod EAN 5909991078881, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”
2. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-49/2015 Wnioski o objęcie refundacją leku Inflectra (infliximab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.