



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4331.24.2018

Data ukończenia: 18 października 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Celltrion Healthcare).

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACG	American College of Gastroenterology
AGA	American Gasroenterological Association
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
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAG	Canadian Association of Gastroenterology
CD	cena detaliczna
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CHB	cena hurtowa brutto
chLC	choroba Leściowskiego-Crohna
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
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)
ECCO	European Crohn and Colitis Organisation
EFCCA	European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GESA	Gastroenterological Society of Australia
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSTL	hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy
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
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
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
ST	standardowa terapia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumour necrosis factor)

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 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WCOG	World Congress of Gastroenterology
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WGO	World Gastroenterology Organisation
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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
6-MP	6-merkaptopuryna

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	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	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.4.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	81
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	89
14.	Źródła.....	90
15.	Załączniki.....	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.07.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.202.2018.12.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

Wnioskodawca

Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company

Węgry, 1051, Budapeszt,

Bajcsy-Zsilinszky ut 12.IV.em, 410

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.07.2018, znak PLR.4600.202.2018.12.PB (data wpływu do AOTMiT 19.07.2018), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.08.2018, znak OT.4331.24.2018.TI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.09.2018 pismem z dnia 12.09.2018.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Infliksymab (Remsima®) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średniociężkiej aktywności. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Uzupełnienie analizy klinicznej. Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. Wersja 2.0. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach programu lekowego. Wersja 2.0. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Analiza racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach rozszerzonych wskazań w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach programu lekowego. ██████████ Centrum HTA. Kraków, styczeń 2018 (aktualizacja wrzesień 2018).

Zgodność analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi oceniono w rozdz. 0 Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.07.2018, znak PLR.4600.202.2018.12.PB (data wpływu do AOTMiT 19.07.2018), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie finansowanego w ramach programu lekowego wskazania do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci i młodzieży.

Warto zwrócić uwagę, że o ile wnioskowane wskazanie obejmujące dorosłych pacjentów jest zbieżne z rejestracyjnym, to **w przypadku populacji pediatrycznej wykracza poza rejestrację leku: zgodnie z ChPL Remsima, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w ciężkiej postaci.**

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.

ChLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji.

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*).

Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną do IFX wskazał placebo (dodane do BSC). Aktualnie żaden lek objęty programem „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” (załącznik B.32 oraz B.32.a do Obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.) nie jest finansowany w umiarkowanej, czynnej postaci chLC.

Ponadto, jako dodatkowy potencjalny, przyszły komparator uwzględniono adalimumab (nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu).

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badania klinicznego właściwego dla analizowanego problemu decyzyjnego, tj. porównującego skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dzieci, młodzieży i dorosłych z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna względem wybranych komparatorów.

Odnaleziono 3 prospektywne badania z randomizacją dla populacji szerszej niż wnioskowana, czyli chorych z umiarkowaną i ciężką aktywnością chLC, w tym 2 dotyczące populacji dorosłych pacjentów: ACCENT I i Targan 1997 oraz 1 obejmujące dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna: badanie REACH. Badanie Targan 1997 oceniało efektywność kliniczną IFX wyłącznie po jednokrotnym podaniu, w związku z tym analitycy odstąpili od przedstawiania jego wyników w niniejszej analizie klinicznej.

Warto zaznaczyć, iż przedstawione w analizie wnioskodawcy dowody były już przedmiotem oceny Agencji w ramach poprzedniego wniosku dla produktu leczniczego Remsima w 2015 r.

Populacja dorosłych pacjentów (badanie ACCENT I):

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

- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CDAI <150 pkt) w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali remisję od 14. do 54. tygodnia;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu i utrzymali odpowiedź w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie dłuższą medianą czasu do utraty odpowiedzi na leczenie;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy przerwali leczenie korynkosteroidami (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);

- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, których poddano hospitalizacji (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu).
- większą poprawą jakości życia mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza IBDQ oraz SF-36 zarówno w 30. jak i 54. tygodniu obserwacji.

Populacja dzieci i młodzieży (badanie REACH):

Badanie REACH porównywało różne schematy podawania IFX, stąd w analizie przedstawiano wyniki tylko dla jednego ramienia, w którym dawkowanie było zgodne z programem lekowym. Wykazano, iż stosowanie IFX co 8 tygodni skutkowało uzyskaniem:

- odpowiedzi na leczenie u 73% oraz 63,5% chorych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu;
- remisji choroby u 59,6% w 30. tygodniu oraz 55,8% badanych w 54. tygodniu obserwacji;
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem IMPRACT III o 24,7 pkt oraz 26,5 pkt względem wartości początkowych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu terapii

Ponadto, spośród 36 pacjentów stosujących kortykosteroidy na początku badania, 15 przerwało ich przyjmowanie po fazie indukcyjnej (w 10. tygodniu). Do końca obserwacji, tj. do 54. tygodnia, 10 na 12 chorych z ramienia IFX podawanym co 8 tygodni, zakończyło terapię kortykosteroidami.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dodatkowo odnaleziono 42 opracowania wtórne. Analogicznie jak w przypadku badań pierwotnych uwzględnionych w niniejszej analizie, wtórne doniesienia nie odpowiadały w pełni analizowanemu problemowi decyzyjnemu, tj. obejmowały populację szerszą niż wnioskowana. Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają wnioski płynące z głównej analizy wnioskodawcy – IFX wykazał przewagę nad placebo w indukcji i utrzymaniu remisji oraz charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa w terapii pacjentów z chLC. Stosowanie IFX wiązało się z redukcją ryzyka hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych, a także prowadziło do wygojenia śluzówki jelita.

Skuteczność IFX po nawrocie choroby:

Ocenę odpowiedzi na ponowne leczenie IFX przeprowadzono głównie w oparciu o badania retrospektywne. Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku wznowienia terapii IFX wynosił od 79% do 100%.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja dorosłych

Analiza bezpieczeństwa badania ACCENT I wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5mg/kg w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie większym odsetkiem pacjentów rezygnujących z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i większą częstością reakcji na wlew oraz znamienne statystycznie mniejszą częstością występowania przeciwciał skierowanych przeciwko IFX.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ~30% chorych z grupy IFX 5 mg/kg. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w analizowanym ramieniu IFX należały: infekcje wymagające leczenia antybiotykowego (33%) oraz reakcje na wlew (23%).

Populacja pediatryczna

Zarówno podczas terapii indukcyjnej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego IFX dawką 5 mg/kg co 8 tygodni, częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wynosiła ~95%. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15% badanych i dotyczyły one głównie obszaru żołądkowo-jelitowego. Analogicznie jak w populacji osób dorosłych z badania ACCENT I, do najczęściej występujących zdarzeń w badaniu REACH podczas terapii podtrzymującej należały infekcje (74%), w tym przeważnie górnych dróg oddechowych (36%) oraz reakcje na wlew (17%).

Kobiety w ciąży

Ocenę bezpieczeństwa IFX u kobiet w ciąży przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny Nielsen 2013, bazujący głównie na opisach przypadków/seriach przypadków, dane z rejestru TREAT oraz 1 retrospektywne badanie Kolar 2018. Autorzy analizy wnioskodawcy skupili się na doniesieniach, w których uwzględniono więcej niż 5 kobiet.

Wyniki odnalezionych publikacji sugerują, że leczenie IFX kobiet w ciąży charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych różnic pod względem wystąpienia powikłań w trakcie ciąży i porodu oraz pod względem zaburzeń stanu zdrowia noworodka między grupą matek leczonych IFX a kobietami nieotrzymującymi tego leku.

Kobiety karmiące piersią

Efektywność IFX w populacji kobiet karmiących piersią analizowano na podstawie opisów 5 pojedynczych przypadków.

Wnioski z odnalezionych dowodów nie są spójne, wobec czego nie można jednoznacznie stwierdzić, czy IFX przenika do mleka karmiących matek. Natomiast w opisach poszczególnych przypadków nie wskazano, by lek wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u potomstwa karmionego piersią.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.

Program ulegnie rozszerzeniu o populację pacjentów bez przetok okołoodbytowych, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna, postać umiarkowana chLC) lub CDAI z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych, postać umiarkowana chLC) w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej) i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Należy jednak podkreślić, że implementowane do modelu dane z zakresu skuteczności klinicznej (indukcja odpowiedzi na leczenie, ryzyko zabiegu chirurgicznego) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią chLC, czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Przy obliczaniu pozostałych parametrów (ryzyko utraty odpowiedzi, odsetek remisji klinicznych, ryzyko dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych) uwzględniono badania obejmujące populację pediatryczną, jednak nadal we wskazaniu szerszym niż refundacyjne tzn. pacjenci pediatryczni z umiarkowaną i ciężką postacią chLC.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu Remsima z placebo oraz analizę minimalizacji-kosztów (CMA) dla porównania produktu Remsima z infliksymabem finansowanym w ramach JGP i w porównaniu z adalimumabem. Wnioskodawca przedstawił jeden model farmakoekonomiczny dla dzieci, młodzieży i dorosłych i wspólne wyniki dla tych grup.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w dwuletnim horyzoncie czasowym dla porównania produktu Remsima vs placebo wyniósł:

[Redacted content]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej i społecznej stosowanie produktu Remsima w miejsce infliksymabu podawanego w ramach JGP jest droższe przy nieuwzględnieniu RSS i jest tańsze w przypadku uwzględnieniu RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce adalimumabu jest tańsze niezależnie od uwzględnionej perspektywy i zastosowania RSS.

Całkowity koszt stosowania leku Remsima (we wszystkich trzech porównaniach) w ramach wnioskowanego programu lekowego w horyzoncie dwóch lat wynosi:

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości (jednokierunkowej i probabilistycznej) świadczą o dużej stabilności modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy oraz potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej. Należy jednak zauważyć, że testowane w ramach analizy wrażliwości parametry z zakresu skuteczności klinicznej dotyczą pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby chLC, czyli populacji szerszej niż populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet wykazano, że objęcie finansowaniem produktu leczniczego Remsima w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, będzie wymagać dodatkowych wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyniki analizy inkramentalnej w wariancie podstawowym wykazały, iż dodatkowe wydatki, które poniesie NFZ w związku z finansowaniem infliksymabem we wnioskowanym wskazaniu wynosić będą:

[Redacted]

W ramach analizy wrażliwości, największą zmianę w inkrementalnych wydatkach z budżetu płatnika publicznego pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs. istniejący), względem analizy podstawowej zaobserwowano w 4 scenariuszach:

- średnia liczba pacjentów w programie w latach 2015 – 2016 (zmiana od -54% do +22% względem wyników analizy podstawowej);
- pełne zużycie infliksymabu wśród 100% pacjentów leczonych w trakcie roku (zmiana od +44% do +58% względem wyników analizy podstawowej);
- koszt dodatkowej opieki w zakresie 95% przedziału ufności (zmiana od -29% do +20% względem wyników analizy podstawowej);

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy proponowanego programu lekowego:

- obejmują leczeniem chorych z umiarkowaną aktywnością choroby;
- umożliwiają terapię kobietom w ciąży i karmiącym piersią;
- rozszerzają kryteria ponownej kwalifikacji do leczenia IFX o dorosłych pacjentów.

Zmiany, które wymieniono powyżej są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami ekspertów oraz poparte dowodami naukowymi.

Należy zwrócić uwagę, że we wnioskowanym programie zawarto dwie różne definicje odpowiedzi na leczenie.

Ponadto analitycy Agencji podkreślają, że zapis mówiący o wymaganym okresie minimum 16-tygodniowej przerwy między zakończeniem terapii a ponownym leczeniem IFX w wyniku zaostrzenia choroby jest niezgodny z ChPL Remsima.

Wszystkie ww. uwagi przedstawiono szczegółowo w rozdz. 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje odnoszące się bezpośrednio do leku Remsima (PBAC 2015, HAS 2014, SMC 2014 oraz AWMSG 2014). W rekomendacjach tych wskazywano, by refundacja leków biopodobnych zawierających infliksymab (Remsima, Inflectra) obejmowała te same wskazania jak w przypadku leku oryginalnego Remicade. Większość rekomendacji dla Remicade zaleca finansowanie infliksymabu u pacjentów z ciężką, czynną postacią chLc, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi. Trzy rekomendacje: kanadyjska CADTH 2016, francuska HAS 2012 oraz australijska PBAC 2007 uwzględnia finansowanie infliksymabu także w umiarkowanej postaci choroby (PBAC tylko w populacji pediatrycznej). Należy jednak zwrócić uwagę, że zidentyfikowane zalecenia dotyczące finansowania Remicade opublikowano przed zarejestrowaniem przez EMA wskazania obejmującego umiarkowany przebieg choroby, które miało miejsce w 2011 r.

Uwagi dodatkowe

Brak.

Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Remsima, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305*
Kod ATC	L04AB02
Substancja czynna	infliksymbab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” – rozszerzenie stosowania do średnio ciężkiej postaci choroby
Dawkowanie	<p><i>Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna</i> 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 infliksymbabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymbabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji. 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>Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.</p> <p><i>Postać czynna choroby Crohna z przetokami</i> 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 infliksymbabem. 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. <p>Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.</p> <p><i>Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)</i> Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infl ksymbab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infl ksymbabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infl ksymbabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (6 do 17 lat)</i> 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infl ksymbabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być</p>

	większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem.
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α TNF β .

Źródło: ChPL Remsima, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002576/WC500150870.pdf (dostęp: 29.08.2018) *Oprócz wnioskowanego opakowania produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne, zawierające 2, 3, 4 i 5 fiolek.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

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

Źródło: ChPL Remsima (dostęp: 29.08.2018)

Komentarz Agencji

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

Pomimo, iż dane kliniczne obejmowały wykazanie równoważności jedynie we wskazaniach reumatologicznych (reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), EMA w swojej decyzji uwzględniła wszystkie wskazania leku oryginalnego, uznając na podstawie dostępnych danych za zasadne ekstrapolację pozostałych wskazań (w tym dot. chorób zapalnych jelit) leku oryginalnego.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162 z dnia 18 grudnia 2015 r.	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima we wskazaniu leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna - terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „(...) kontynuacja leczenia hamującego aktywność choroby jest w pełni uzasadniona po uzyskaniu remisji klinicznej i odstawienie skutecznego leku po okresie 12 miesięcy jest nieetyczne. Pogląd ten wyrażają m.in. eksperci EPACT-II ...”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101 z dnia 18 grudnia 2015 r.	„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima...” <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Analiza wpływu na budżet nie przedstawia wiarygodnych oszacowań (...) Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii z 12 miesięcy (...) do 24 miesięcy...”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163 z dnia 18 grudnia 2015 r.	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Inflectra we wskazaniu leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna - terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy leczenia, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „(...) kontynuacja leczenia hamującego aktywność choroby jest w pełni uzasadniona po uzyskaniu remisji klinicznej i odstawienie skutecznego leku po okresie 12 miesięcy jest nieetyczne. Pogląd ten wyrażają m.in. eksperci EPACT-II ...”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102 z dnia 23 grudnia 2015 r.	„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra...” <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Analiza wpływu na budżet nieprecyzyjnie przedstawia szacunki dot. populacji docelowej wobec czego nie można w sposób wiarygodny oszacować przewidywanego obciążenia budżetu płatka (...) Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii z 12 miesięcy (...) do 24 miesięcy...”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95 z dnia 29 października 2012 r.	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> „Infliksymbab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny...”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85 z dnia 29 października 2012 r.	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade...” <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Infliksymbab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia chLc. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie inflksymbabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne...”

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

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

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, młodzieży oraz dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” – rozszerzenie stosowania do średnio ciężkiej postaci choroby
Kryteria kwalifikacji 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) umiarkowana lub ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 31 punktów), przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab i bitorami TNF alfa</p> <p>lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia</p> <p>lub</p> <p>2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołodobytnych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne,</p> <p>- niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.</p> <p>W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy leczeni infliksymabem otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego infliksymab. Potwierdzenie faktu otrzymania ww. Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.</p> <p>1.2 Leczenie podtrzymujące infliksymabem</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) umiarkowana lub ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAL powyżej 220 punktów), przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab i bitorami TNF alfa</p> <p>lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia</p> <p>lub</p> <p>2) obecność przetok okołodobytnych, które nie zagoiły pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym</p> <p>- niezależnie od nasilenia choroby</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<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>
Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu	<p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechowa; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekła niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby; 10) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 11) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).

Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak efektów leczenia; 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3.</p> <p>Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.</p> <p>Za odpowiedź należy uznać zmniejszenie PCDAI o przynajmniej 15 pkt lub CDAI o przynajmniej 70 pkt.</p>
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia finansowanego w ramach programu lekowego wskazania do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci i młodzieży. Warto zwrócić uwagę, że o ile wnioskowane wskazanie obejmujące dorosłych pacjentów jest zbieżne z rejestracyjnym, to **w przypadku populacji pediatrycznej wykracza poza rejestrację leku: zgodnie z ChPL Remsima, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w ciężkiej postaci.** Pomimo, iż badanie rejestracyjne (dotyczy oryginalnego leku Remicade) dla populacji pediatrycznej REACH obejmowało chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby, to zgodnie z raportem opublikowanym na stronie EMA, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) rekomendował objęcie leczeniem pacjentów pediatrycznych z wyłącznie ciężką postacią chLC. W raporcie tym zwracano uwagę na niepewność odnośnie bezpieczeństwa leku w dłuższym horyzoncie czasowym, związaną przede wszystkim z ryzykiem wystąpienia przeciwciał anti-infliksymab oraz udokumentowanymi przypadkami młodych pacjentów przyjmujących lek w połączeniu AZA/6-MP, u których rozwinął się hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy HSTL¹.

¹ Raport dotyczący oryginalnego leku Remicade http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000240/WC500051562.pdf (dostęp 21.09.2018)

- 4. Ponadto, zapisy proponowanego programu lekowego umożliwią leczenie kobietom w ciąży oraz karmiącym piersią, a także rozszerzają kryteria ponownego włączenia do programu o dorosłych pacjentów. Wszystkie ww. zmiany zostały ocenione w rozdz. 1**

Uwagi do zapisów programu lekowego. Ostateczne analizy HTA wnioskodawcy zostały dostosowane do zmian w proponowanym programie lekowym.

Kategoria refundacyjna, poziom odpłatności, grupa limitowa

Produkt leczniczy Remsima jest obecnie finansowany w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, w związku z czym wnioskowana kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa pozostaną bez zmian. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do tego aspektu.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

4.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

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.

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 różnie 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. [Witanowska 2011, Szczeklik 2014]

Klasyfikacja

Poniżej przedstawiono klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna, stosowane dla określenia rokowania, wyodrębniania grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Tabela 6. Klasyfikacja wiedeńska i montrealaska chLC

	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska
Wiek rozpoznania (A – ang. <i>age at diagnosis</i>)	A1 <40 r.ż. A2 >40 r.ż.	A1 <16 r.ż. A2 17-40 r.ż. A3 >40 r.ż.
Lokalizacja (L- ang. <i>location</i>)	L1 – końcowy odcinek jelita krętego L2 - okrężnica L3 – końcowy odcinek jelita krętego i okrężnica L4 – górny odcinek przewodu pokarmowego	
Przebieg kliniczny (B- ang. <i>behaviour</i>)	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca p – zmiany okołoodbytowe (p, gdy występuje, jest dodawane bo B1-B3)

Źródło: Witanowska 2011

Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość.

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

[Witanowska 2011]

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi:

- czynniki genetyczne: podłoże genetyczne chLC jest złożone – pierwszym zidentyfikowanym genem podatności był gen NOD2/CARD15 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase activation and recruitment domain*). Związane z chLC mutacje tego genu są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Gen ten koduje białko cytoplazmatyczne biorące udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na antygeny bakteryjne,
- czynniki środowiskowe, które u osób predysponowanych mogą inicjować lub nasilać kaskadę reakcji prowadzących do ujawnienia się choroby. Należą do nich m.in.: palenie papierosów, dieta bogata w węglowodany i tłuszcze oraz różne typy dodatków do żywności, przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz doustnych leków antykoncepcyjnych.

[Witanowska 2011]

Obraz kliniczny

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

W zależności od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym można wyróżnić kilka postaci, do których należą:

- postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołanym ropniem kątniczym. U większości chorych dominują bóle brzucha i biegunka,
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego,
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe,
- przełyk – dysfagia, odynofagia,
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika),
- okolica odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

[Bartnik 2012]

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*).

Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Tabela 7. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (CDAI)

Objawy	Punktacja
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre: 0, średnie: 1-3, okropne: 4)	Suma wszystkich dni tygodnia 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, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt – kobiety 42, mężczyźni 47	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1

Źródło: Witanowska 2011

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby jest trudna, natomiast ma ona istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia:

- aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; utrata <10% masy ciała; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu, tkliwości brzucha; stężenia białek ostrej fazy (CRP) zazwyczaj zwiększone,
- aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niezdrożności; stężenie CRP zwiększone,
- aktywność duża – wyniszczenie (BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone.

[Szczeklik 2014]

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

[Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012]

Z uwagi na fakt, iż etiologia choroby nie jest do końca poznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest, w przypadku przeważającej większości chorych, leczenie farmakologiczne i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. Jeżeli farmakoterapia okaże się być nieskuteczna, należy wtedy rozważyć leczenie chirurgiczne.

[Witanowska 2011]

Ogólne zalecenia dotyczą:

- zaprzestania palenia tytoniu – ma istotne znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących,
- profilaktyki chorób infekcyjnych (zarówno dróg oddechowych, jak i przewodu pokarmowego),
- ograniczenia w stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nadmiernego stresu,
- uzupełniania niedoborów – w zależności od potrzeby; w przypadku postaci ciężkiej konieczne może być leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B₁₂.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii chLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

Leczenie farmakologiczne chLC obejmuje (szczegółowo omówiono je w rozdz. 3.2.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*):

- leki przeciwzapalne
 - 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: w przypadku zmian okołoodbytowych - metronidazol, cyprofloksacyna; w chLC o umiarkowanej aktywności, ewentualnie ryfaksymina.

Leczenie objawowe

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

[Bartnik 2012]

Rokowanie

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

[Bartnik 2012]

4.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W poniższych tabelach zaprezentowano dane NFZ otrzymane dnia 24.09.2018 pismem znak DGL.4450.221.2018 (2018.51059.PD).

Tabela 8. Liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż. i od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K50 (określone u pacjentów jako główne) w latach 2012 – 2018* (z podziałem na lata)

Rok realizacji	Liczba pacjentów poniżej 18 r. ż.	Liczba pacjentów od 18 r. ż.
2012	2 751	18 183
2013	2 674	18 133
2014	2 830	19 197
2015	2 780	19 680
2016	2 715	20 304
2017	2 543	20 814
2018*	1 833	16 521

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – czerwiec;

Tabela 9. Liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż. i od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K50 (określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące) leczonych w ramach programu lekowego B.32 „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CHLC)” w latach 2012 – 2018* (z podziałem na lata), w rozbiu na poszczególne substancje czynne

Rok	ADALIMUMABUM		INFlixIMABUM	
	liczba pacjentów poniżej 18 r. ż.	liczba pacjentów od 18 r. ż.	liczba pacjentów poniżej 18 r. ż.	liczba pacjentów od 18 r. ż.
2012	1	249	83	235
2013	-	382	135	376
2014	1	471	159	497
2015	1	562	160	537
2016	-	572	182	605
2017	44	543	189	755
2018*	58	402	189	807
Łącznie	66	1 428	530	1 809

Uwaga - pacjenci leczeni dwoma lekami i/lub w obydwu grupach wiekowych są odnotowani przy każdej z kategorii.

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – czerwiec;

Tabela 10. Liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż. i od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K50 (określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące) i leczonych w ramach programu lekowego B.32 „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CHLC)” w latach 2012 – 2018* w rozbiu na pacjentów leczonych różnymi schematami

Schemat leczenia	Liczba pacjentów poniżej 18 r. ż.	Liczba pacjentów od 18 r. ż.
Leczeni adalimumabem, inl ksimabem lub obydwoma lekami 2012 - 2018*	555	2 658
Leczeni dwoma lekami 2012 - 2018*	89	571
Leczeni najpierw adalimumabem następnie inl ksimabem 2012 - 2018*	1	217
Leczeni najpierw infliksimabem następnie adalimumabem 2012 - 2018*	88	354
Leczeni ty ko infliksimabem 2012 - 2018*	442	1 248
Leczeni tylko adalimumabem 2012 - 2018*	24	839

* - dane za rok 2018 obejmują miesiące styczeń – czerwiec;

Powyższa tabela przedstawia liczbę pacjentów, w podziale na zastosowane schematy leczenia: infliksymab, adalimumab oraz infliksymab i adalimumab (zgodnie z zapisami programu lekowego: w przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem/ adalimumabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu chLC po spełnieniu kryteriów tego programu).

Tabela 11. Liczbę pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż. i od 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: K50 (określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące) i leczonych wyłącznie infliksimabem w ramach programu lekowego B.32 „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA (CHLC)” w latach 2012 – 2018*, u których przerwa w leczeniu wyniosła minimum 16 tyg. (112 dni)

Okres	Liczba pacjentów poniżej 18 r. ż.	Liczba pacjentów od 18 r. ż.
2012 – 2018*	73	212

Powyższa tabela przedstawia liczbę pacjentów, u których zastosowano powtórne leczenie infliksymabem (zgodnie z zapisami programu lekowego: „(...) ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”) – z zapisu nie wynika jasno czy dotyczy on populacji ogólnej czy wyłącznie pediatrycznej, która zgodnie z aktualnym programem może być kwalifikowana powtórnie (patrz rozdz. 9 Uwagi do zapisów programu lekowego).

Opinie ekspertów

Tabela 12. Liczba chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wg oszacowań ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku
Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	6-18 r.ż.: „1000-1200 liczba szacunkowa”	„0,6/100 000/rok – Polska 2002-2004”
Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	>18 r.ż. „ok 15 tys.”	„ok 200 tys.”
Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	„84 na 100 000”	„3,1 na 100 000/rok 1194/rok”

4.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych analitycy Agencji przeszukali następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>;

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii <http://www.ptg-e.org.pl/>;
- European Crohn's and Colitis Organisation <https://www.ecco-ibd.eu/>;
- European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations <http://www.efcca.org/>;
- American College of Gastroenterology <https://gi.org/>;
- American Gastroenterological Association <https://www.gastro.org/>;
- World Gastroenterology Organisation <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>;
- Canadian Association of Gastroenterology <https://www.cag-acg.org/>;
- Gastroenterological Society of Australia <http://www.gesa.org.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.09.2018 r. Odnaleziono 9 rekomendacji, w tym: polskie Grupy Roboczej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG 2012), 3 europejskie ECCO-EFCCA 2017, ECCO 2010, ECCO-ESPGHAN 2014, 2 amerykańskie ACG 2018 oraz AGA 2013, brytyjskie NICE 2012/2016, 2 światowe WGO 2015 i WCOG 2011, kanadyjskie CAG 2004 oraz australijskie GESA 2018.

Według odnalezionych wytycznych zalecaną terapią początkową indukującą remisję są leki steroidowe. Rekomenduje się także skojarzenie glikokortykosteroidów z tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopryna) oraz metotreksatem. **Leki anty-TNF (w tym infliksymab) zalecane są u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w indukcji i podtrzymaniu remisji w przypadku niepowodzenia leczeniem steroidami/immunosupresantami lub ich nietolerancji.** Jako leczenie alternatywne dla anty-TNF dla pacjentów opornych na steroidy wytyczne europejskie ECCO-EFCCA 2017 oraz światowe WGO 2015 wymieniają wedolizumab.

Spośród wytycznych odnaleziono tylko 1 publikację odnoszącą się wyłącznie do leczenia dzieci i młodzieży z chLC: ECCO-ESPGHAN 2014. W rekomendacjach tych analogicznie jak w pozostałych terapia anty-TNF zalecana jest w przypadku niepowodzenia leczenia immunomodulatorami. Nie wyodrębniono zalecanych schematów ze względu na aktywność choroby.

Do leczenia kobiet w ciąży oraz karmiących piersią z chLC odniesiono się w 5 rekomendacjach: polskich PTG 2012, międzynarodowych WCOG 2011, europejskich ECCO 2010, brytyjskich NICE 2012 oraz australijskich GESA 2018. **Większość z tych wytycznych wskazuje na brak przeciwwskazań do kontynuacji stosowania preparatów anty-TNF w dwóch pierwszych trymestrach ciąży oraz podczas karmienia piersią.** Jedynie NICE rekomenduje ostrożność w przypadku wszystkich leków stosowanych u kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży ze względu na niezbadany długoterminowy wpływ na potomstwo. Lekiem niewskazany według wszystkich wytycznych jest metotreksat ze względu na udowodnione działanie teratogenne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 (Polska)</p>	<p>Zasady ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekami pierwszego wyboru w osiągnięciu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczo-kątniczej leczenie można rozpocząć od budezonidu. W postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym. (A – 100%) • W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne. (A – 100%) • Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna lub 6-merkaptopryna) jest zalecane jako podstawowa terapia w terapii podtrzymującej. (A – 100%) • W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF. (A – 100%) • Infl ksymab i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC. (A – 100%) • 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. (A – 100%) • Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, z powikłaniami, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane. (A – 100%) • W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anty-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem. (A – 100%) • W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anty-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem a bo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego. (A – 100%)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych.</p> <p><u>Lokalizacja krętnicz-kałnicza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzyści z leczenia mesalazyną są ograniczone. Leczenie budezonidem jest zalecane u pacjentów z postacią łagodną. (A – 100%) • W postaci umiarkowanej należy rozważyć indukcję remisji steroidami o działaniu układowym. W przypadku steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji steroidów należy włączyć leczenie tiopurynami lub lekami anty-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%) • W postaci o ciężkim przebiegu leczeniem pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym. W przypadku nieskuteczności lub wczesnego nawrotu po odstawieniu steroidów zalecane jest leczenie anty-TNF w połączeniu z tiopurynami. Należy rozważyć także leczenie operacyjne. (A – 88,9%, B – 11,1%) • Zmiany w jelicie grubym: • Postać łagodna może być leczona za pomocą preparatów 5-ASA. W postaci umiarkowanej do ciężkiej zalecana jest indukcja remisji steroidami o działaniu układowym. W razie zaostrzenia stosuje się leczenie immuno - supresyjne lub anty-TNF. W zmianach dystalnych korzystna jest miejscowa terapia uzupełniająca (5-ASA, steroidy). (A – 77,8%, B – 22,2%) <p><u>Rozległe zmiany w jelicie cienkim:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem pierwszego wyboru w indukcji remisji są steroidy o działaniu układowym. W razie nawrotu wskazane jest leczenie immunosupresyjne, a w postaci o ciężkim przebiegu – preparatem anty-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadkach o przewidywanym niekorzystnym przebiegu należy rozważyć wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego i/lub preparatem anty-TNF. (A – 88,9%, B – 11,1%) • W postaci o ciężkim przebiegu oraz w razie powikłań należy rozważyć leczenie chirurgiczne. (A – 100%) <p><u>Zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory pompy protonowej są lekami pierwszego wyboru. W razie ich nieskuteczności zaleca się dołączenie steroidów, leczenia immunosupresyjnego lub anty-TNF. (A – 100%) <p><u>Postać okołodbytowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakoterapia powinna być poprzedzona chirurgicznym drenażem ropni, wycięciem lub drenażem przetok. Antybiotykoterapia zwiększa skuteczność leczenia. W przypadkach opornych, mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, należy rozważyć czasową stomię odbarczającą. (A – 100%) <p><u>Ciąża:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W okresie remisji nie ma ograniczenia płodności u kobiet z ChLC. W fazie aktywnej ChLC płodność zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn może być zmniejszona. Przebyte operacje brzuszne u kobiet mogą skutkować trudnościami z zajściem w ciążę. (A – 100%) • Stosowanie sulfasalazyny u mężczyzn z ChLC może wywoływać odwracalne zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników. Nie ma natomiast dowodów na niekorzystny wpływ steroidów, mesalazyny, azatiopryny i leków anty-TNF na płodność męską oraz na zwiększenie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u potomstwa. (A – 100%) • W przypadku ciąży u kobiety w remisji klinicznej ChLC powinno się kontynuować dotychczasowe leczenie (z wyjątkiem metotreksatu). Ryzyko niepowodzenia ciąży związane z zaostrzeniem choroby jest znacznie większe niż potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych terapii. (A – 100%) • W razie rozpoznania lub zaostrzenia ChLC w czasie ciąży lekami z wyboru są steroidy o działaniu układowym. (A – 100%) • U chorych pozostających w remisji i przyjmujących tiopuryny i/lub mesalazynę zaleca się kontynuowanie dotychczasowego leczenia. Nie ma także medycznych wskazań do zaprzestania stosowania preparatów anty-TNF w pierwszych dwóch trymestrach ciąży. • W przypadku zaostrzenia ChLC w czasie ciąży postępowanie zależy od okresu ciąży i rodzaju wcześniej stosowanej terapii. Lekami pierwszego wyboru są steroidy o działaniu układowym (w tym stosowane dożylnie). Preferuje się prednizon i prednizolon. Dopuszczalne jest także włączenie leków anty-TNF, należy jednak pamiętać o przełożyskowym transporcie przeciwciał klasy IgG, począwszy od 20.–22. tygodnia ciąży. <p><u>Karmienie piersią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie większości ze stosowanych leków może być kontynuowane także po porodzie w czasie laktacji. Metabolity steroidów i tiopuryn przenikają do mleka kobiecego w niewielkim stopniu i mogą być stosowane w czasie laktacji. W celu zminimalizowania narażenia dziecka na te potencjalnie szkodliwe substancje część autorów zaleca 4-godzinne odstępy od przyjęcia leku z grupy tiopuryn czy steroidu do kolejnego karmienia. Ponieważ większość przeciwciał przenikających do kobiecego mleka należy do klasy IgA, wydaje się, że leki anty-TNF przyjmowane przez matki karmiące piersią nie stanowią zagrożenia dla dziecka. Nie zaleca się natomiast stosowania metronidazolu oraz fluorochinolonów, a także metotreksatu w czasie laktacji. <p><i>Każde zalecenie poddano głosowaniu członków Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Poszczególne wytyczne oceniano w pięciostopniowej skali, gdzie A oznacza pełną akceptację treści danego zalecenia, B – akceptację z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptację z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem oraz E – odrzucenie w całości.</i></p>
ECCO-EFCCA 2017 ECCO 2010/2015 European Crohn and Colitis Organisation, European Federation of Crohn's and	<p>Leczenie według miejsca występowania choroby:</p> <p><u>Lokalizacja krętnicz-kałnicza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekka aktywność: Preferowanym sposobem leczenia jest doustny budezonid [EL2] • Aktywność umiarkowana: Preferowanym sposobem leczenia jest budezonid [EL1] lub systemowe kortykosteroidy [EL1]. Schemat leczenia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Ulcerative Colitis Associations (Europa)</p>	<p>oparty na anty-TNF należy stosować jako opcję alternatywną dla pacjentów, którzy wcześniej byli oporni na sterydy lub wykazywali objawy braku tolerancji na leczenie sterydami [EL1]. U niektórych pacjentów, u których występuje rzadko nawrotowa choroba, odpowiednie może być zastosowanie sterydów z immunomodulatorem [EL2]. U pacjentów opornych na sterydy i (lub) anty-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność ciężka: Preferowanym sposobem leczenia pierwszego rzutu są układowe kortykosteroidy [EL1]. U osób, u których wystąpił nawrót, odpowiednia jest strategia oparta na anty-TNF [EL1]. Zabieg chirurgiczny jest rozsądną alternatywą dla pacjentów z chorobą oporną na konwencjonalne leczenie medyczne [EL3]. U niektórych pacjentów, u których występują rzadkie nawroty choroby, odpowiednie może być zastosowanie sterydów z immunomodulatorem [EL2]. U pacjentów opornych na sterydy i (lub) anty-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1]. <p><u>Lokalizacja w okrężnicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywną ChLC w okrężnicy należy leczyć układowymi kortykosteroidami [EL1]. Po nawrocie odpowiednie jest leczenie anty-TNF [EL1]. U pacjentów opornych na sterydy i (lub) anty-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1]. <p><u>Rozległa choroba niedrożności jelit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozległa ChLC jelita cienkiego powinna początkowo być leczona ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, ale należy również ocenić możliwość wczesnej terapii na anty-TNF [EL1]. W przypadku pacjentów z ciężką chorobą, u których wystąpił nawrót, odpowiedni jest schemat leczenia oparty na anty-TNF [EL1]. • Pacjenci, u których występują objawy kliniczne sugerujące niekorzystne rokowanie, wydają się najbardziej odpowiedni do wczesnego wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego. Należy rozpocząć wczesną terapię anty-TNF [EL2] u pacjentów z wysoką aktywnością choroby i cechami wskazującymi na niekorzystne rokowanie [EL3]. <p><u>Lokalizacja w przełyku, żołądka i dwunastnicy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna postać przełykowa lub żołądkowo-jelitowa choroby Leśniowskiego-Crohna mogą być leczone tylko inhibitorem pompy protonowej [EL5]. Bardziej nasilona lub oporna choroba wymaga zastosowania dodatkowych układowych kortykosteroidów [EL4] lub strategii anty-TNF [EL4]. Dylatacja lub zabieg chirurgiczny są odpowiednie do leczenia objawowych zwężeń [EL4]. <p>Leczenie zgodne z zachowaniem choroby: <u>Oporna na sterydy ChLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z obiektywnymi dowodami aktywnej choroby opornej na kortykosteroidy powinni być leczeni strategią opartą na anty-TNF [EL1]. Leczenie chirurgiczne powinno być również rozważane na wczesnym etapie [EL5]. <p>Leczenie anty-TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie obecnie dostępne terapie anty-TNF wydają się mieć podobną skuteczność w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i podobne profile zdarzeń niepożądanych, więc wybór zależy od dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta i kosztu. [EL5] • Szczególną uwagę należy zwrócić na rozważenie poważnych zakażeń jako powikłania terapii immunosupresyjnej, w tym anty-TNF [EL3]. <p>Terapia podtrzymująca po osiągnięciu remisji indukowanej anty-TNF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli remisja została osiągnięta schematem anty-TNF + tiopuryny, to schemat podtrzymania powinien pozostać taki sam [EL1]; Tiopuryny w monoterapii mogą być opcją u wybranych pacjentów [EL3]; jeżeli remisję uzyskano monoterapią anty-TNF to terapia podtrzymująca powinna być taka sama [EL1]; terapia podtrzymująca z zastosowaniem wedolizumabu jest odpowiednia jeśli remisję osiągnięto z jego użyciem [EL1]. <p>Ciąża i karmienie piersią w nieswoistych chorobach zapalnych jelit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość leków stosowanych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit w czasie ciąży uznawanych jest za niskiego ryzyka [EL3], przeciwwskazane są metotreksat i talidomid [EL3]; • Infliksymab i adalimumab przenikają przez łożysko i stosowanie ich po 2. trymestrze powoduje, że ich poziom u noworodków jest wyższy niż u matki [EL3]; narażenie może być zmniejszone poprzez zaprzestanie leczenia około 24-26 tyg. ciąży, kiedy lekarz i pacjentka uznają to za stosowne [EL5]; • 5-AZA [EL3], tiopuryny [EL3], anty-TNF [EL4] oraz gl kortykosteroidy [EL4] wykazują niskie ryzyko dla dzieci karmionych piersią. <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 - przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne; 2 - przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe; 3 - przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne; 4 - opisy przypadków; 5 – opinie ekspertów</p>
<p>ECCO/ESPGHN 2014 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży: <u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>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, rozległe choroby, czy konieczność stosowania steroidów) i zaleca się zastosowanie w pierwszej kolejności tiopuryn lub metotreksatu. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie leków anty-TNF. W przypadku braku odpowiedzi należy rozważyć terapię innymi lekami biologicznymi lub leczenie operacyjne, natomiast w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie anty-TNF dostępne strategie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>obejmują: dołączenie do leków anti-TNF tiopuryn lub metotreksatu, intensyfikacja dawki, zmiana leku biologicznego.</p> <p><u>Terapie biologiczne (anty-TNF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu remisji u dzieci z przewlekłą aktywną, luminalną postacią chLC pomimo wcześniejszej, zoptymalizowanej terapii immunomodulującej [EL2]; ▪ Terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji remisji u dzieci z aktywną oporną na steroidy chLC [EL2]; ▪ Terapia anti-TNF jest rekomendowana jako pierwotna (leczenie podstawowe) terapia indukująca i podtrzymująca u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołodbytniczymi w połączeniu z odpowiednim leczeniem chirurgicznym [EL2]; <p>Należy stosować regularne a nie epizodyczne leczenie anti-TNF w podtrzymaniu remisji u pacjentów odpowiadających na terapię indukcyjną lekami anti-TNF.</p>
<p>ACG 2018 (American College of Gastroenterology) (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie w zależności od nasilenia choroby: <u>Choroba o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazyna jest skuteczna w leczeniu objawów okrężnicy choroby Crohna, która jest łagodna do średnio nasilonej i może być stosowana jako leczenie dla tej populacji pacjentów (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). • Kontrolowane uwalnianie w jelicie krętym budezonidu jest skuteczne i powinno być stosowane do wywołania remisji objawowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej krętniczo-kątniczą ChLC (silne zalecenie, niski poziom dowodów). <p>Choroba umiarkowana do ciężkiej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne kortykosteroidy są skuteczne i mogą być stosowane do krótkotrwałego stosowania w łagodzeniu objawów umiarkowanej do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Konwencjonalne kortykosteroidy nie osiągają konsekwentnie gojenia się błony śluzowej i powinny być stosowane oszczędnie (słabe zalecenie, niski poziom dowodów). • Azatiopryna i 6-merkaptopuryna nie powinny być stosowane w indukowaniu krótkotrwałej remisji objawów (silne zalecenie, niski poziom dowodów). • Azatiopryna i 6-merkaptopuryna są skutecznymi terapiami i powinny być brane pod uwagę w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu podtrzymania remisji (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Metylotransferazę tiopurynową (TPMT) należy rozważyć przed pierwszym użyciem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, niski poziom dowodów). • Metotreksat jest skuteczny i powinien być rozważany do stosowania w łagodzeniu oznak i objawów u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zależną od steroidów i utrzymywania remisji (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). • Anti-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) powinny być stosowane w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna odpornej na leczenie kortykosteroidami (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Należy podać leki anti-TNF w chorobie Leśniowskiego-Crohna odpornej na tiopurynę lub metotreksat (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna i obiektywnymi dowodami na czynną chorobę, leczenie antyintegrynowe (z wedolizumabem) z immunomodulatorem lub bez może być stosowane do wywołania remisji objawowej u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów). • Natalizumab należy uznać za stosowany w indukcji odpowiedzi objawowej i remisji u pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów). • Natalizumab należy stosować w celu utrzymania indukowanej przez natalizumab remisji choroby Leśniowskiego-Crohna tylko wtedy, gdy przeciwciała surowicy przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (JC) jest negatywne (zdecydowane zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Ustekinumab należy podawać pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których zawiodło wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, tiopurynami, metotreksatem lub inhibitorami anti-TNF lub którzy nie mieli wcześniej ekspozycji na inhibitory anti-TNF (silne zalecenie, wysoki poziom dowodów). • Cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i takrolimus nie należy stosować w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (silne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). <p><u>Ciężka/ostra choroba:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy dożylnie należy stosować w leczeniu ciężkiej/ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, umiarkowany poziom dowodów). • Leki anti-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) można uznać za terapię choroby Leśniowskiego-Crohna o ciężkim nasileniu (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Infl ksymb można podawać w leczeniu ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). <p><i>Poziom dowódów: wysoki - mało prawdopodobne jest, aby dalsze badania zmieniły zaufanie autorów do oszacowania efektu, umiarkowany – dalsze badania mogłyby wpłynąć na zaufanie autorów do oszacowania efektu, niski - oczekuje się, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie, bardzo niski - jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne;</i> <i>Siła zaleceń: silne – oczekiwane efekty interwencji wyraźnie przewyższają niepożądane skutki; warunkowe – istnieje niepewność.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AGA 2013 (American Gastroenterological Association) (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia dotyczące stosowania tiopuryn, metotreksatu i leczenia anty-TNF w indukcji i leczeniu podtrzymującym chLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sugerujemy nie stosować monoterapii tiopuryną (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) i metotreksatem (słabe zalecenie, niska jakość dowodów) w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężkim ChLC • Zalecamy stosowanie leków anty-TNF-α w celu wywołania remisji u pacjentów z umiarkowanie ciężką postacią ChLC (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) • Sugerujemy stosowanie leków anty-TNF-α w połączeniu z tiopuryną zamiast monoterapii lekami anty-TNF-α w celu wywołania remisji u pacjentów, którzy mają umiarkowanie ciężką ChLC (słabe zalecenie, umiarkowana jakość dowodów) • Zalecamy stosowanie tiopuryn zamiast terapii nieimmunomodulującej w celu utrzymania remisji wywołanej kortykosteroidem u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). • Sugerujemy stosowanie terapii metotreksatem zamiast leczenia nieimmunomodulacyjnego w celu utrzymania remisji wywołanej kortykosteroidem u pacjentów z ChLC (słabe zalecenie, niska jakość dowodów). • Zalecamy stosowanie leków anty-TNF-α zamiast leków nie anty-TNF-α do utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami lub terapią anty-TNF-a u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, wysokiej jakości dowody).
<p>NICE 2012/2016 (National Institute for Health and Care Excellence) (Wielka Brytania)</p>	<p>Wywoływanie remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna:</p> <p><u>Monoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy oferować monoterapię konwencjonalnym glikokortykosteroidem (prednizolonem, metyloprednizolonem lub hydrokortyzonem dożylnym) w celu wywołania remisji u osób z pierwszą prezentacją lub pojedynczym zapalnym zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna w okresie 12 miesięcy. • U osób z jedną lub kilkoma chorobami dystalnie jelitowymi, krętniczko-kątniczymi lub prawostronnymi okrężnicy, którzy nie tolerują konwencjonalny glikokortykosteroidów lub u których jest on przeciwwskazany, należy rozważyć budesonid w przypadku pierwszej prezentacji lub pojedynczego zaostrzenia stanu zapalnego w okresie 12 miesięcy. • U osób, które odmawiają, nie tolerują lub w których leczenie glikokortykosteroidami jest przeciwwskazane, należy rozważyć leczenie 5-aminosalicylanem (5-ASA) dla pierwszej prezentacji lub pojedynczego zaostrzenia stanu zapalnego w okresie 12 miesięcy. <p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć dodanie azatiopryny lub merkaptopuryny do konwencjonalnego glikokortykosteroidu lub budezonidu w celu wywołania remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, jeśli: w ciągu 12 miesięcy występują dwa lub więcej zaostrzeń zapalnych lub dawka glikokortykosteroidu nie może być zmniejszana. • Należy ocenić aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) przed zaoferowaniem azatiopryny lub merkaptopuryny. Nie należy oferować azatiopryny lub merkaptopuryny, jeśli aktywność TPMT jest niewystarczająca (bardzo niska lub nieobecna). Należy rozważyć azatioprynę lub merkaptopurynę w niższej dawce, jeśli aktywność TPMT jest niższa niż normalna, ale niewystarczająca (zgodnie z lokalnymi laboratoryjnymi wartościami referencyjnymi). • Należy rozważyć dodanie metotreksatu do konwencjonalnego glikokortykosteroidu lub u osób, które nie tolerują azatiopryny lub merkaptopuryny, lub u których niedobór TPMT występuje, jeżeli: w ciągu 12 miesięcy występują dwa lub więcej zaostrzeń zapalnych lub dawka glikokortykosteroidu nie może być zmniejszana. <p>Infliksymbab i adalimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infl ksymbab i adalimumab, w ramach ich zarejestrowanych wskazań, są zalecane jako opcje leczenia dorosłych z ciężką aktywną chorobą Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (w tym leczenie immunosupresyjne i /lub kortykosteroidami), lub którzy mają nietolerancję lub przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. Infliksymbab lub adalimumab należy podawać w zaplanowanym cyklu leczenia do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Następnie należy ponownie ocenić chorobę, aby ustalić, czy trwające leczenie jest nadal odpowiednie klinicznie. • Leczenie TNF-alfa zwyczajowo powinno rozpocząć się od tańszej terapii. • Gdy osoba z chorobą Leśniowskiego-Crohna rozpoczyna leczenie infliksymbabem lub adalimumabem należy omówić opcje: <ul style="list-style-type: none"> ◦ monoterapii jednym z tych leków lub ◦ leczenia skojarzonego (infliksymbab lub adalimumab, w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym). • Leczenie infliksymbabem lub adalimumabem powinno być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na trwający czynny stan chorobowy określony przez objawy kliniczne, markery biologiczne i wyniki badań, w tym endoskopii, jeśli są one konieczne. Osoby, które kontynuują leczenie infliksymbabem lub adalimumabem, powinny co najmniej raz na 12 miesięcy poddać się ponownej ocenie choroby, aby ustalić, czy trwające leczenie jest nadal klinicznie uzasadnione. Osoby, u których choroba nawraca po zakończeniu leczenia, powinny mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia. <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy oferować azatioprynę lub merkaptopurynę jako monoterapię w celu utrzymania remisji, kiedy była wcześniej stosowana metoda z konwencjonalnym glikokortykosteroidem lub budezonidem w celu wywołania remisji. • Należy zastanowić się nad metotreksatem, aby utrzymać remisję ty ko u osób, które: <ul style="list-style-type: none"> ◦ potrzebowały metotreksatu do wywołania remisji lub ◦ próbowali, ale nie tolerowali azatiopryny lub merkaptopuryny w celu utrzymania remisji lub ◦ posiadają przeciwwskazania do azatiopryny lub merkaptopuryny • Nie należy oferować konwencjonalnego glikokortykosteroidu ani budezonidu do utrzymania remisji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Ciąża i karmienie piersią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przekazać informacje na temat możliwego wpływu choroby Leśniowskiego-Crohna na ciążę, w tym na potencjalne ryzyko i korzyści leczenia oraz na potencjalny wpływ choroby Leśniowskiego-Crohna na płodność; • Należy zapewnić skuteczną komunikację i wymianę informacji między specjalistami (na przykład podstawową opieką, położnictwem i gastroenterologią) w opiece nad kobietami w ciąży z chorobą Leśniowskiego-Crohna. • W przypadku wielu leków stosowanych w leczeniu osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna nie udowodniono ich bezpieczeństwa podczas ciąży lub karmienia piersią; • Leki należy stosować, jeśli ich potencjalne korzyści przewyższają ryzyko; • Aminosalicylany, konwencjonalne glikokortykosteroidy, budezonid, azatioprynę i merkaptopurynę można rozważyć podczas ciąży i karmienia piersią, ale potencjalne ryzyko powinno być zrozumiałe dla klinicystów i pacjentów; • metotreksat ma dobrze udokumentowane działanie teratogenne – należy unikać jego stosowania;
<p>WGO 2015 (World Gastroenterology Organisation) (Międzynarodowa)</p>	<p><u>Leczenie w zależności od nasilenia choroby:</u></p> <p><u>Choroba o łagodnym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazyna albo inny kwas 5-aminosalicylowy – w ChLC występującej w okrężnicy. • Metronidazol lub ciprofloxacyna – w ChLC występującej w okolicy kroczonej. • Budezonid – w ChLC występującej w jelicie cienkim i/lub grubym. <p><u>Choroba o umiarkowanym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne glikokortykosteroidy, • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna, • metotreksat, • anty-TNF. <p><u>Choroba o poważnym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne lub dożylnie kortykosteroidy, • podskórny lub domięśniowy metotreksat, • dożylny infliximab lub podskórny adalimumab lub podskórny certolizumab. <p><u>Choroba oporna na kortykosteroidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna lub 6-merkaptopuryna lub anty-TNF albo ich połączenie (AZA/6-MP+anty-TNF), • wedolizumab.
<p>WCOG (Mahadevan 2011) (World Congress of Gastroenterology)</p>	<p><u>Stosowanie infliksymabu podczas ciąży i karmienia piersią:</u></p> <p>Uważa się, że stosowanie IFX w czasie ciąży obarczone jest niskim ryzykiem i jest to zgodne ze stosowaniem go przez mężczyzn i kobiety w czasie poczęcia oraz przez co najmniej dwa pierwsze trymestry ciąży. Można to również odnieść do stosowania leku w czasie karmienia piersią. [EL 3b]</p> <p><u>Stosowanie infliksymabu u dzieci:</u></p> <p>IFX jest skuteczny zarówno w indukcji odpowiedzi na leczenie jak i remisji [EL 2b] oraz w utrzymaniu odpowiedzi i remisji. [EL 2a]</p> <p><i><u>Poziom dowódów:</u> 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 3b – pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne</i></p>
<p>CAG (Sadowski 2004, Panaccione 2004) (Canadian Association of Gastroenterology) (Kanada)</p>	<p><u>Stosowanie leków anty-TNF w chLC:</u></p> <p>W przypadku pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące za pomocą infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu jest skuteczne w utrzymaniu remisji choroby (<i>stopień GRADE: wysoki</i>).</p> <p>U wybranych pacjentów, monoterapia lekami immunosupresyjnymi po indukcji za pomocą anty-TNF α może skutecznie podtrzymywać remisję (<i>GRADE: średni</i>).</p> <p>W czasie leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu, zmniejszenie skuteczności lub wystąpienie suboptymalnej odpowiedzi na terapię może być opanowane poprzez: skrócenie przedziałów czasowych w dawkowaniu leku lub zwiększenie dawki leku do 10 mg/kg masy ciała (<i>GRADE: średni</i>).</p> <p>W czasie leczenia podtrzymującego za pomocą adalimumabu, zmniejszenie skuteczności lub wystąpienie suboptymalnej odpowiedzi na terapię może być opanowane poprzez wprowadzenie cotygodniowego schematu podawania leku (<i>GRADE: bardzo niski</i>).</p> <p>W przypadku osłabienia odpowiedzi na leczenie lub złej tolerancji określonego leku anty-TNF α, leczenie podtrzymujące może być kontynuowane poprzez zamianę jednego preparatu anty-TNF α na inny (<i>GRADE niski</i>).</p> <p>W trakcie leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych może pojawić się sensytyzacja charakteryzująca się tworzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi, reakcjami nadwrażliwości lub utratą klinicznej odpowiedzi na leczenie. Ryzyko sensytyzacji można zredukować poprzez: regularne stosowanie leków w ramach terapii podtrzymującej, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat, lub w przypadku terapii infliksymabem – wcześniejsze przyjmowanie glikokortykosteroidów (<i>GRADE wysoki</i>).</p> <p>Infliksymab jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą Crohna, z objawami występującymi mimo wcześniejszego zastosowania optymalnego leczenia konwencjonalnego (stosowanie glikokortykosteroidów/ leków immunosupresyjnych) lub u chorych, którzy źle tolerują takie leczenie, a także w przypadku występowania przetok jelitowo-skrótnych i okołodobytych w przebiegu choroby. Pacjenci otrzymujący infliksymab powinni także stosować leki immunosupresyjne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom dowodów: wysoki - mało prawdopodobne jest, aby dalsze badania zmieniły zaufanie autorów do oszacowania efektu, umiarkowany – dalsze badania mogłyby wpłynąć na zaufanie autorów do oszacowania efektu, niski - oczekuje się, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na wiarygodność oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie, bardzo niski - jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne;</i>
GESA 2018 (Gastroenterological Society of Australia) (Australia)	Leczenie kobiet w ciąży z chorobami zapalnymi jelit <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie 5-AZA, tiopuryny oraz anty-TNF może być bezpiecznie kontynuowane w ciąży; • metotreksat wykazuje potencjalne działanie teratogenne i nie może być stosowany u planujących poczęcie lub będących w ciąży.

4.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Aktualnie stosowane technologie	„Sterydoterapia ogólna, sterydoterapia miejscowa, żywienie entralne, infliksymab, adalimumab (poza tym golimumab, certolizumab-pegylowany), immunomodulatory (azatiopryna, metotreksat)”	„mesalazyna, leki immunosupresyjne, leki biologiczne”	„infliksymab, adalimumab, ustekinumab, wedolizumab”
Argumenty za/przeciw wnioskowanej technologii	Za: „Ciężkość przebiegu ch. Leśniowskiego –Crohna, zwłaszcza u dzieci, często dewastująca ich zdrowie, sterydozależność, niekiedy sterydooporność i/lub nietolerancja innych metod terapii immunosupresyjnej skłaniają do terapii biologicznej. Niestety terapia infliksimabem, jak i adalimumabem (...) przerasta możliwości finansowe większości rodzin w Polsce, zwłaszcza w wielomiesięcznej lub wieloletniej przestrzeni czasowej (...). Zainwestowanie środków publicznych w tę terapię skutkuje pośrednio oszczędnościami związanymi z rzadszymi zwolnieniami dla rodziców, nie pokrywaniem ich kosztów podróży do ośrodka zajmującego się terapią NZJ, spadkiem częstości hospitalizacji i ryzyka zakażeń wewnątrzszpitalnych, a także redukcją ryzyka inwalidztwa. Podsumowując – leczenie jest drogie i niekiedy jest jedyną terapią skuteczną w indukcji remisji i w jej podtrzymaniu.”	Za: „Choroba dotyczy młodych osób (głównie). Leczenie biologiczne, jak do tej pory jest najbardziej skuteczną metodą leczenia dającą szybką poprawę i dłuższą remisję”.	Za: „Jest to obecnie podstawowe leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Crohna opornej na leczenie immunosupresyjne. Powoduje poprawę lub remisję kliniczną u znacznego odsetka chorych, co przekłada się na częstość hospitalizacji, jakość życia, aktywność zawodową. Technologia znana od 20 lat, doświadczenie lekarzy wystarczające, by bezpiecznie prowadzić terapię.”

Ekspert	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii
Stanowisko	„Jestem od wielu lat orędownikiem finansowania tej technologii ze środków publicznych z głębokiego nie tyko ludzkiego, ale i lekarskiego przekonania, a także posiadanej wiedzy w tym zakresie. W wielu przypadkach jest to jedyny sposób indukcji remisji i utrzymania w remisji chorych na tę nieuleczalną i dewastującą życie chorobę, podczas gdy koszt takiej terapii przekracza możliwości większości Polaków, a jest to terapia, moim zdaniem, społecznie uzasadniona.”	-	„W pełni popieram wprowadzone zmiany, ponieważ zwiększą dostępność leczenia w tej grupie chorych.”

Tabela 15. Stanowisko Stowarzyszenia „J-elita”

Organizacja	Dr hab. Małgorzata Mossakowska Prezes Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita”
Problemy związane z aktualnie dostępnym leczeniem	„Obecnie dla dzieci dostępne są refundowane leki immunosupresyjne, steroidowe o działaniu ogólnym i miejscowym, leczenie żywieniowe w indukcji remisji oraz leczenie biologiczne w ograniczonej perspektywie czasowej. Leczenie biologiczne może być wznowione po zakończeniu terapii. Największą bolączką lekarzy, pacjentów i ich rodziców są drakońskie warunki włączenia do programu, ustalone na granicy 51 pkt w skali PCDAI. Takie kryteria nie znajdują uzasadnienia w badaniach klinicznych, praktyce lekarskiej ani w zaleceniach towarzystw naukowych. Ograniczeniem w kwalifikacji u dorosłych są również wysokie kryteria (300 pkt CDAI). Leczenie biologiczne nie powinno być traktowane jako terapia ratunkowa, ale jako leczenie z wyboru, gdy zmiany spowodowane nieopanowanym procesem zapalnym nie poczynią jeszcze spustoszenia w organizmie. Badania wskazują, że w dobie leczenia biologicznego spadła konieczność interwencji chirurgicznych.”
Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację	„Towarzystwo J-elita od dawna postuluje złagodzenie kryteriów włączenia do terapii biologicznej dzieci do zawartych w projekcie 31 pkt. Pozwoli to na leczenie dzieci u których inna terapia zawodzi lub rokowania są niepomyślne, gdy choroba nie doprowadziła do nieodwracalnych zmian w ich organizmie. Za wskazane uważaliśmy również złagodzenie kryteriów włączenia dla chorych dorosłych, u których inne leczenie nie było skuteczne. W świetle obecnej wiedzy medycznej utrzymywanie zapisu zakazującego stosowania u kobiet w ciąży, a nawet nakazującego przerwanie kuracji w razie zajścia w ciążę, nie znajdują żadnego uzasadnienia. Obniżenie kryteriów nie rozwiąże wszystkich problemów, bo często nie punktacja w skali CDAI/PCDAI, a rokowanie przebiegu choroby stanowią przesłankę do wczesnego włączenia biologicznego, co znajduje potwierdzenie w literaturze naukowej. Możliwość ponownego włączenia do terapii chorych dorosłych na podobnych zasadach jak jest obecnie u dzieci jest krokiem w dobrym kierunku, nie pozwala jednak na leczenie zgodne z wiedzą medyczną. Konieczność zakończenia terapii po dwóch latach w przypadku wielu pacjentów jest nieuzasadniona. Problemem jest także brak w koszyku oznaczania stężenia kalprotektyny w kale, które lepiej niż CDAI/PCDAI pozwala śledzić skuteczność terapii. Należy także podkreślić, że konieczny jest dostęp do oznaczania poziomu leku we krwi, przeciwciał, co pozwoli na optymalizację leczenia”.
Aspekty, odnośnie których oczekuje się poprawy po zastosowaniu wnioskowanej technologii	„Wcześniejsze rozpoczęcie terapii biologicznej u osób, u których inne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane, to nie tylko szansa na ustąpienie objawów – emisji klinicznej, ale także remisji śluzówkowej, która jest celem leczenia. To także zmniejszenie ryzyka poważnych powikłań, w ty konieczności zabiegów chirurgicznych oraz ograniczenie terapii steroidami o działaniu ogólnoustrojowym, które niesie ze sobą wiele działań niepożądanych. W przypadku dzieci skuteczna terapia to możliwość nauki, ograniczenia absencji szkolnej dzieci i zawodowej rodziców, szansa na harmonijny rozwój dziecka. U dorosłych poza zmniejszeniem kosztów pośrednich choroby, to łatwiejsze decyzje o posiadaniu potomstwa, gdy z powodu ciąży leczenie nie będzie musiało być przerwane.”

4.4. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2018.68) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, finansowane są następujące substancje czynne: infliksymab, adalimumab, merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat oraz sulfasalazyna.

Leki zawierające merkaptopurynę, azatioprynę, metotreksat oraz sulfasalazynę dostępne są w refundacji aptecznej, natomiast leki zawierające infliksymab oraz adalimumab są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, przy czym ich stosowanie

w ramach leczenia podtrzymującego ograniczone jest do ciężkiej, czynnej postaci choroby (z wyjątkiem pacjentów z obecnością przetok okołoodbytowych).

Tabela 16. 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 fiol. + 2 strz.	5909990005031	4 363,63	4 363,63	bezpłatne	0,00
infliksymbab						
Inflixtra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg*	1 fiol.	5909991078881	1508,22	1048,95	bezpłatne	0,00
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g*	1 fiol. po 20 ml	5909990900114	2038,19	1048,95	bezpłatne	0,00
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg*	1 fiol.	5909991086305	1 508,22	1048,95	bezpłatne	0,00
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg [^]	1 fiol.	5713219492751	1048,95	1048,95	bezpłatne	0,00

* w ramach programu lekowego załącznik B.32; [^] w ramach programu lekowego załącznik B.32.a

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018.68)

4.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo (dodany do najlepszej opieki standardowej BSC); Dodatkowo adalimumab jako przyszły potencjalny komparator	„ (...) Spośród dostępnych leków biologicznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w Europie zarejestrowany jest infl ksymbab, adalimumab oraz wedolizumab. Wedolizumab nie jest w Polsce refundowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, co oznacza, że w praktyce klinicznej nie znajduje on zastosowania w terapii pacjentów cierpiących na tą chorobę. W związku z powyższym nie może stanowić komparatora dla analizowanej interwencji. Obecnie w ramach Programu Lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia B. 32 (Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) poza infliksymbabem refundowany jest jedynie adalimumab. Adalimumab w ramach programu może być stosowany jedynie u pacjentów z ciężką aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna przy braku odpowiedzi na konwencjonalne leczenie lub obecności przeciwwskazań do takiego leczenia oraz u pacjentów z przetokami okołoodbytowymi, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe, a więc w populacji pacjentów niezgodnej z wnioskowaną. W związku z tym adalimumab również nie powinien stanowić komparatora dla analizowanej interwencji. (...) Eksperti kliniczni wskazali, że w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanie infl ksymbabu zastąpi przede wszystkim przewlekłą terapię sterydami. (...) W związku z tym przy przyjętej strategii analitycznej dla potrzeb przygotowania analiz dla technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Remsima®) w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkiej aktywności najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymbabem (dodanym do najlepszej standardowej opieki) jest placebo (dodane do najlepszej standardowej opieki). Uwzględniono również adalimumab jako hipotetyczny, przyszły komparator dla wnioskowanej technologii. ”	Wybór zasadny (patrz komentarz pod tabelą).

Komentarz Agencji

Aktualnie żaden lek objęty programem „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” (załącznik B.32 oraz B.32.a do Obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.) nie jest finansowany w umiarkowanej, czynnej postaci chLC. W związku z tym nie istnieje technologia refundowana poza najlepszym leczeniem wspomagającym, którą w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zastąpi Remsima. Jednakże, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, przegląd systematyczny powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną,

a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną”. Adalimumab jest refundowany tylko u chorych z ciężką postacią chLC, ale zgodnie z ChPL Humira², może być stosowany także w przypadku umiarkowanej aktywności choroby. Ponadto według wytycznych praktyki klinicznej jest on wskazywany obok infliksymabu jako terapia zalecana u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci chLC, opornych na leczenie steroidowe/immunosupresyjne, lub u których takie leczenie nie może być zastosowane (patrz rozdz. 4.3.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne), co jest tożsame z wnioskowanym wskazaniem. Dlatego też może potencjalnie stanowić technologię alternatywną dla infliksymabu. Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów należy uznać za poprawy. Zachowano spójność komparatorów w poszczególnych analizach wnioskodawcy, tj. analizie klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet.

² [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR - Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (dostęp 21.09.2018)

5. 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.

5.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

5.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Remsima dodanego do najlepszej standardowej opieki, w porównaniu do placebo (dodanego do najlepszej standardowej opieki), w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli (≥ 18 lat) i pediatryczni (6-18 lat) pacjenci z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (wartość wskaźnika CDAI >220 pkt lub wskaźnika PCDAI ≥ 31 pkt), którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa lub u których występują przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i Programem Lekowym. Ponadto, populację stanowią kobiety w ciąży i karmiące piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz dorośli z umiarkowaną i ciężką postacią ponownie kwalifikowani do Programu Lekowego.	Kryteria włączenia dotyczące populacji są szersze niż wnioskowane wskazanie, ponieważ obejmują zarówno chorych z umiarkowaną jak i ciężką postacią choroby.
Interwencja	Infliksymab (produkt leczniczy Remsima), dodany do najlepszej standardowej opieki, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i Programem Lekowym.	Brak uwag.
Komparatory	Placebo (dodane do najlepszej standardowej opieki). Dodatkowo adalimumab dla populacji pediatrycznych i dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • odsetek pacjentów z remisją choroby; • utrata odpowiedzi na leczenie; • czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie; • nasilenie choroby oceniane za pomocą CDAI lub PCDAI; • nasilenie choroby oceniane na podstawie badania endoskopowego; • jakość życia; • zagojenie śluzówki jelita; • przerwanie stosowania kortykosteroidów; • konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego; • konieczność hospitalizacji; • stężenie białka C-reaktywnego; • ocena parametrów wzrostu w populacji pediatrycznej. Profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • rezygnacja z badania; • rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; • ryzyko wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych (jakichkolwiek, określonych, ciężkich); • ryzyko wystąpienia zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych 	Brak uwag.
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania niższej wiarygodności.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Badania w języku polskim i angielskim.	Brak uwag.

5.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazie Medline via PubMed, Embase, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA) oraz Health Canada. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 01.09.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE via Ovid oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.09.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli 4 dodatkowe publikacje, które przedstawiono w ramach dodatkowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa infliksymbabu w rozdz. 5.2.2.1.

5.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano randomizowanych badań dotyczących skuteczności infliksymbabu w populacji pacjentów wyłącznie ze umiarkowaną aktywnością choroby Leśniowskiego-Crohna.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją w populacji szerszej, tj. z umiarkowaną i ciężką postacią choroby:

- populacja osób dorosłych:
 - **ACCENT I** (opisane w 10 publikacjach) – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo infliksymbabu do placebo w terapii podtrzymującej;
 - **Targan 1997** (opisane w 5 publikacjach) – badanie oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa infliksymbabu po jednokrotnym podaniu leku, kontrolowane placebo;
- populacja pediatryczna (do 18 lat):
 - **REACH** (opisane w 4 publikacjach) – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów podawania infliksymbabu w fazie podtrzymania: infuzje co 8 tygodni i co 12 tygodni.

Komentarz Agencji

W badaniu Targan 1997 skuteczność IFX oceniano tylko po jednokrotnym podaniu, w związku z czym analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania jego wyników w niniejszej analizie. Szczegółowy opis badania oraz jego wyniki znajdują się w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

Ponadto w ramach uzupełnienia analiz HTA wynikających z rozszerzenia zapisów proponowanego programu lekowego o populację kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz o możliwość ponownej kwalifikacji do leczenia dorosłych pacjentów, wnioskodawca przedstawił dodatkowe dane na temat efektywności infliksymbabu w ww. populacjach. Zaprezentowano również dowody na temat skuteczności IFX w porównaniu do ADA.

5.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																								
Populacja osób dorosłych																																											
ACCENT I (Hanauer 2002, Hanauer 2004, Rutgeerts 2004, Rutgeerts 2006, Geboes 2005, Feagan 2003, Lichtenstein 2004, Louis 2006, Reinisch 2012, Cornillie 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Centocor	<p><u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe (55 ośrodków), randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie;</p> <p><u>Hipoteza:</u> bd.</p> <p><u>Interwencje:</u> Wszyscy pacjenci otrzymali w tygodniu 0. infl ksymbab i.v. w dawce 5 mg/kg, a następnie po 2 tygodniach randomizowano ich do poszczególnych grup:</p> <p>Grupa I: placebo w tyg. 2. i 6., później co 8 tyg.;</p> <p>Grupa II: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 2., 6., później co 8 tyg.;</p> <p>Grupa III: infl ksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 2., 6., później w dawce 10 mg/kg co 8 tyg.;</p> <p>Dodatkowe leczenie: chorzy, którzy otrzymywali 5-aminosalicylaty, antybiotyki, kortykosteroidy, azatioprynę, 6-merkaptopurynę i metotreksat przed włączeniem do badania, kontynuowali ich przyjmowanie w stabilnych dawkach podczas badania.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 54 tygodnie (13,5 miesiąca)</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. intention-to-treat) oraz w populacji, która odpowiedziała na leczenie w 2. tygodniu terapii.</p> <p><u>Typ i podtyp badań wg AOTM:</u> IIA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z chLC trwającą co najmniej 3 miesiące, 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 infliksymab lub inne inhibitory TNF-α <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=573</p> <p>Grupa I: 188 Grupa II: 192 Grupa III: 193</p> <p>Utrata pacjentów z badania: Grupa I: 38 (20%) Grupa II: 49 (26%) Grupa III: 37 (19%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cecha</th> <th>Gr. I PLC N=188</th> <th>Gr. II IFX 5 mg/kg N=192</th> <th>Gr. III IFX 10 mg/kg N=193</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Płeć, n (%)</td> <td>K</td> <td>106 (57)</td> <td>112 (58)</td> <td>116 (60)</td> </tr> <tr> <td>M</td> <td>82 (44)</td> <td>80 (42)</td> <td>77 (40)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wiek, mediana (IQR), [lata]</td> <td></td> <td>36 (28,46)</td> <td>35 (28,47)</td> <td>35 (28,44)</td> </tr> <tr> <td>Wskaźnik CDAI, mediana (IQR)</td> <td>292 (256,341)</td> <td>303 (268,346)</td> <td>297 (256,346)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Odsetek pacjentów stosujących inne leki, n (%)</td> <td>5-aminosalicylany</td> <td>82 (44)</td> <td>103 (54)</td> <td>103 (53)</td> </tr> <tr> <td>6-MP/azatiopryna</td> <td>60 (32)</td> <td>40 (21)</td> <td>45 (23)</td> </tr> <tr> <td>Metotreksat</td> <td>5 (3)</td> <td>11 (6)</td> <td>7 (4)</td> </tr> <tr> <td>Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy, n (%)</td> <td>>20 mg/dobę</td> <td>33 (18)</td> <td>27 (14)</td> <td>33 (17)</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha	Gr. I PLC N=188	Gr. II IFX 5 mg/kg N=192	Gr. III IFX 10 mg/kg N=193	Płeć, n (%)	K	106 (57)	112 (58)	116 (60)	M	82 (44)	80 (42)	77 (40)	Wiek, mediana (IQR), [lata]		36 (28,46)	35 (28,47)	35 (28,44)	Wskaźnik CDAI, mediana (IQR)	292 (256,341)	303 (268,346)	297 (256,346)	Odsetek pacjentów stosujących inne leki, n (%)	5-aminosalicylany	82 (44)	103 (54)	103 (53)	6-MP/azatiopryna	60 (32)	40 (21)	45 (23)	Metotreksat	5 (3)	11 (6)	7 (4)	Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy, n (%)	>20 mg/dobę	33 (18)	27 (14)	33 (17)	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po pierwszej infuzji infliksymabu (po 2 tygodniach) i uzyskali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie, czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu terapii (po jednej infuzji infliksymabu), <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, nasilenie choroby oceniane za pomocą wskaźnika aktywności chLC (CDAI), dzienna dawka kortykosteroidów, zabiegi chirurgiczne, hospitalizacje, profil bezpieczeństwa.
	Cecha	Gr. I PLC N=188	Gr. II IFX 5 mg/kg N=192	Gr. III IFX 10 mg/kg N=193																																							
Płeć, n (%)	K	106 (57)	112 (58)	116 (60)																																							
	M	82 (44)	80 (42)	77 (40)																																							
Wiek, mediana (IQR), [lata]		36 (28,46)	35 (28,47)	35 (28,44)																																							
	Wskaźnik CDAI, mediana (IQR)	292 (256,341)	303 (268,346)	297 (256,346)																																							
Odsetek pacjentów stosujących inne leki, n (%)	5-aminosalicylany	82 (44)	103 (54)	103 (53)																																							
	6-MP/azatiopryna	60 (32)	40 (21)	45 (23)																																							
	Metotreksat	5 (3)	11 (6)	7 (4)																																							
Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy, n (%)	>20 mg/dobę	33 (18)	27 (14)	33 (17)																																							
Populacja pediatryczna																																											

<p>REACH</p> <p>(Hyams 2007, Hyams 2011, Crandall 2009, Thayu 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor</p>	<p><u>Metodyka:</u> wieloośrodkowe (34 ośrodki), randomizowane, otwarte badanie kliniczne)</p> <p><u>Hipoteza:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencje:</u> Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie indukcyjne: 5 mg/kg IFX w tygodniu 0., 2. oraz 6. W 10 tyg. pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie zostali losowo przydzieleni do dwóch grup:</p> <p>Grupa I: 5 mg/kg IFX co 8 tyg.;</p> <p>Grupa II: 5 mg/kg IFX co 12 tyg.</p> <p>Kontynuacja leczenia IFX w dawce 5 mg/kg lub 10 mg/kg co 8 lub 12 tygodni - długoterminowa terapia IFX od 46 tygodnia do 3 lat</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 54 tygodnie</p> <p>Analiza zgodnie z zasadą ITT (ang. intention-to-treat)</p> <p><u>Typ i podtyp badań wg AOTM:</u> IIA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci w wieku 6-17 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna, • wskaźnik nasilenia choroby PCDAI > 30 punktów • wcześniejsze leczenie immunomodulatorami (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci stosujący wcześniej infliksymab lub inne inhibitory TNF-α <p><u>Liczba pacjentów:</u> Terapia indukcyjna: n=112 Terapia podtrzymująca: n=103 Grupa I: n=52 Grupa II: n=51</p> <table border="1" data-bbox="544 607 1206 943"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cecha</th> <th>Wszyscy pacjenci N=112</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Płeć, n (%)</td> <td>K</td> <td>46 (41,1)</td> </tr> <tr> <td>M</td> <td>66 (58,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wiek, średnia (SD), [lata]</td> <td>13,3 (2,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wskaźnik PCDAI, średnia (SD)</td> <td>41,2 (8,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Odsetek pacjentów stosujących inne leki, n (%)</td> <td>5-aminosalicylany</td> <td>59 (52,7)</td> </tr> <tr> <td>6-MP/azatiopryna</td> <td>100 (89,3)</td> </tr> <tr> <td>Metotreksat</td> <td>11 (9,8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy, n (%)</td> <td>≤1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu</td> <td>35 (31,3)</td> </tr> <tr> <td>>1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu</td> <td>4 (3,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha		Wszyscy pacjenci N=112	Płeć, n (%)	K	46 (41,1)	M	66 (58,9)	Wiek, średnia (SD), [lata]		13,3 (2,5)	Wskaźnik PCDAI, średnia (SD)		41,2 (8,3)	Odsetek pacjentów stosujących inne leki, n (%)	5-aminosalicylany	59 (52,7)	6-MP/azatiopryna	100 (89,3)	Metotreksat	11 (9,8)	Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy, n (%)	≤1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu	35 (31,3)	>1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu	4 (3,6)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • remisja choroby, • nasilenie choroby, • jakość życia , • zmniejszenie stosowania kortykosteroidów, • wzrost, • profil bezpieczeństwa
Cecha		Wszyscy pacjenci N=112																											
Płeć, n (%)	K	46 (41,1)																											
	M	66 (58,9)																											
Wiek, średnia (SD), [lata]		13,3 (2,5)																											
Wskaźnik PCDAI, średnia (SD)		41,2 (8,3)																											
Odsetek pacjentów stosujących inne leki, n (%)	5-aminosalicylany	59 (52,7)																											
	6-MP/azatiopryna	100 (89,3)																											
	Metotreksat	11 (9,8)																											
Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy, n (%)	≤1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu	35 (31,3)																											
	>1 mg/kg ekwiwalentu dawki prednizonu	4 (3,6)																											

^ ze względu na dawkowanie infl ksymbu niezgodne z ChPL oraz programem lekowym, wyniki dla tych grup zostały wyłączone z AKL wnioskodawcy; chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna, bd. – brak danych, i.v. - dożylnie

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

Tabela 20. Definicje głównych punktów końcowych na podstawie badania ACCENT I i REACH

Punkt końcowy	ACCENT I	REACH
Odpowiedź na leczenie	Zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów i o co najmniej 25% względem wartości początkowej.	Zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów oraz całkowity wynik ≤30 punktów.
Remisja choroby	CDAI<150	PCDAI ≤10
Czas do wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie	Utrata odpowiedzi na leczenie definiowana jako CDAI ≥175, wzrost wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów względem wartości uzyskanej w 2. tygodniu badania, utrzymujące się przez co najmniej 2 kolejne wizyty (≥ 21 dni).	-

Źródło: AKL wnioskodawcy, Hanauer 2002 oraz Hyams 2007.

Tabela 21. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza																																				
Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	<p>Sposób obliczania wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI)</p> <table border="1" data-bbox="472 394 1445 913"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Opis</th> <th>Punktacja</th> <th>Mnożnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Luźne stolce</td> <td>suma z 7 dni</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Bóle brzucha</td> <td>suma z 7 dni</td> <td>0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Samopoczucie</td> <td>suma z 7 dni</td> <td>0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Powikłania pozajelitowe</td> <td>liczba wymienionych powikłań</td> <td>zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzeliowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Leki antyperystaltyczne</td> <td>stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni</td> <td>0 = nie 1 = tak</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Guz w jamie brzusznej</td> <td>–</td> <td>0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Hematokryt</td> <td></td> <td>mężczyźni: 47 kobiety: 42</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała</td> <td>stosunek masy należnej do masy obserwowanej</td> <td>(1 – masa należna/masa obserwowana) x 100</td> <td>1 (≥ -10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Interpretacja: < 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; > 450 pkt. – duża aktywność.</p>	Parametr	Opis	Punktacja	Mnożnik	Luźne stolce	suma z 7 dni	1	2	Bóle brzucha	suma z 7 dni	0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie	5	Samopoczucie	suma z 7 dni	0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe	7	Powikłania pozajelitowe	liczba wymienionych powikłań	zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzeliowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)	20	Leki antyperystaltyczne	stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni	0 = nie 1 = tak	30	Guz w jamie brzusznej	–	0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony	10	Hematokryt		mężczyźni: 47 kobiety: 42	6	Masa ciała	stosunek masy należnej do masy obserwowanej	(1 – masa należna/masa obserwowana) x 100	1 (≥ -10)
Parametr	Opis	Punktacja	Mnożnik																																		
Luźne stolce	suma z 7 dni	1	2																																		
Bóle brzucha	suma z 7 dni	0 = brak 1 = łagodne 2 = umiarkowane 3 = ciężkie	5																																		
Samopoczucie	suma z 7 dni	0 = dobre 1 = poniżej przeciętnej 2 = słabe 3 = bardzo słabe 4 = złe	7																																		
Powikłania pozajelitowe	liczba wymienionych powikłań	zapalenie/ból stawów, zapalenie tęczówki/błony naczyniowej oka, rumień guzowaty, piodermia zgorzeliowa, afty, wrzód/przetoki/ropień w odcinku analnym, gorączka (> 37,8°C)	20																																		
Leki antyperystaltyczne	stosowanie w ciągu ostatnich 7 dni	0 = nie 1 = tak	30																																		
Guz w jamie brzusznej	–	0 = brak 2 = wątpliwy 5 = określony	10																																		
Hematokryt		mężczyźni: 47 kobiety: 42	6																																		
Masa ciała	stosunek masy należnej do masy obserwowanej	(1 – masa należna/masa obserwowana) x 100	1 (≥ -10)																																		
Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)	<p>W skali tej jelito podzielono na 5 odcinków (jelito kręte, kątnicę i część wstępującą okrężnicy, poprzecznicę, esicę i część zstępującą okrężnicy, odbytnicę). W każdym z segmentów oceniane jest obecność i rozległość zmian w błonie śluzowej jelita takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> •obecność głębokich owrzodzeń, •obecność powierzchniowych owrzodzeń, •rozległość zmian chorobowych (w cm), •powierzchnię zajęta przez owrzodzenia (w cm), •obecność zwężeń z owrzodzeniami lub bez owrzodzenia. <p>Ilość możliwych do uzyskanych punktów zawiera się od 0 do 44. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby.</p>																																				
Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)	<p>Pediatryczny wskaźnik aktywności choroby (PCDAI) uwzględnia: nasilenie bólów brzucha, biegunki/krwawienia, ograniczenie codziennej aktywności, bolesność palpacyjną jamy brzusznej oraz występowanie zmian okołobytowych i pozajelitowych. Wartości PCDAI < 10 pkt. świadczą o nieaktywnej postaci choroby, 11-25 pkt. – małej, 26-50 - umiarkowanej, a > 51 pkt. o dużej aktywności choroby</p>																																				
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	<p>Kwestionariusz IBDQ jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Kwestionariusz składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie, dlatego im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej.</p>																																				
Kwestionariusz SF-36	<p>Wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę 8 aspektów: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, vitalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. Physical Component Score) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. Mental Component Score), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia</p>																																				
IMPACT III	<p>Kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów pediatrycznych z chorobami zapalnymi jelit, którego zakres punktowy wynosi od 35 do 175. Wyższy wskaźnik wskazuje na lepszą jakość życia.</p>																																				

Źródło: AWA OT.4351.18.2012, AKL wnioskodawcy

5.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, a do oceny badań jednoramiennych oraz przeglądów systematycznych odpowiednio skalę NICE i AMSTAR. Zastosowane narzędzia są zgodne z Wytycznymi AOTMiT 2016.

Mając na uwadze dużą liczbę odnalezionych badań jednoramiennych oraz przeglądów systematycznych, poniżej przedstawiono ocenę jakości wyłącznie dla badań RCT włączonych do głównej analizy. Ocena pozostałych opracowań została szczegółowo zaprezentowana w rozdz. 14.9-14.11 AKL wnioskodawcy.

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego metodą Cochrane Collaboration przeprowadzona przez wnioskodawcę

Element oceny	ACCENT I	REACH
Procedura randomizacji	Niejasne*	Niejasne
Utajnienie randomizacji	Niejasne*	Niejasne
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego	Niskie	Niejasne
Zaślepienie oceny wyników	Niskie^	Niejasne
Niekompletność danych	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie	Niskie
Inne Źródło błędu	Niskie	Niskie

* zdaniem analityków można uznać jako niskie – zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej; ^ według analityków niejasne – brak jednoznacznego opisu w publikacji Hanauer 2002

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 112-116 AKL wnioskodawcy):

- „**badania: ACCENT I oraz Targan i wsp. 1997:**
 - zgodnie z definicją zawartą w Programie Lekowym, do badań włączono pacjentów zarówno z średnio ciężką jak i ciężką chorobą (początkowa wartość CDAI w zakresie 220-400),
 - u chorych dozwolone było stosowanie dotychczasowego leczenia, jednak ponieważ badania były randomizowane można zakładać, że efekt stosowania dodatkowych terapii był taki sam w porównywanych grupach, w badaniu Targan i wsp. 1997 nie były dozwolone zmiany schematu dawkowania terapii dodatkowych, tak aby nie wpływać na wyniki badania,
 - do badań włączono palaczy tytoniu, podczas gdy nadużywanie tytoniu pogarsza przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna,
 - ograniczenia dotyczące metodyki badania: brak informacji o utajnieniu kodu alokacji, brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu, autorzy analizy założyli, że badania były badaniami typu superiority względem placebo,
- **badanie Targan i wsp. 1997:**
 - ocena efektywności jednokrotnego podania infliksymbabu, zgodnie z ChPL Remsima terapia powinna obejmować kolejne podania leku,
 - niewielkie liczebności pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup (poniżej 30 pacjentów w ramieniu badawczym),
 - w dwóch ramionach badawczych analizowano pacjentów przyjmujących lek w dawkowaniu niezgodnym z ChPL Remsima (wyniki dla tych grup nie zostały opisane w niniejszej analizie klinicznej),
 - wyniki oceny profilu bezpieczeństwa podano zbiorczo dla infliksymbabu stosowanego w dawkach: 5, 10 i 20 mg/kg,
 - brak podania definicji populacji, w której oceniano skuteczność oraz brak podania liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania lub zostali z niego utraceni,
- **badanie ACCENT I:**
 - w badaniu nie stosowano schematu leczenia indukcyjnego zgodnego z Programem Lekowym (3 podania w tygodniach: 0, 2 i 6),
 - w badaniu podziału na pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie dokonywano po 2 tygodniach od jednokrotnego podania leku, zgodnie z ChPL Remsima okres ten powinien być dłuższy lub obejmować 2 dawki leku,
 - w jednym z ramion badawczych analizowano pacjentów przyjmujących lek w dawkowaniu niezgodnym z ChPL Remsima (wyniki dla tej grupy nie zostały opisane w niniejszej analizie klinicznej),
 - nie podano, czy u wszystkich pacjentów wystąpił brak odpowiedzi na stosowane wcześniej leczenie lub jego nietolerancja,
 - pacjenci, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie, ale u których nastąpiło pogorszenie (nasilenie objawów choroby) od 14. tygodnia badania, mogli przejść do grupy leczenia epizodycznego – oznacza to, że również chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać infliksymbab w dawce 5 mg/kg, natomiast chorzy leczeni infliksymbabem w dawce 5 mg/kg mogli otrzymywać go epizodycznie w dawce 10 mg/kg,
 - część wyników dotyczących skuteczności raportowano w populacji ogólnej zrandomizowanej do badania, a część w populacji chorych odpowiadających na leczenie w 2. tygodniu,

- randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją,
- **badanie o akronimie REACH:**
 - do badania włączono pacjentów zarówno z średnio ciężką jak i ciężką chorobą (początkowa wartość PCDAI>30),
 - brak komparatora (placebo) założonego dla wnioskowanej interwencji, w badaniu porównywano różne schematy leczenia podtrzymującego (jeden z nich nie w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Remsima),
 - badanie otwarte,
 - umiarkowana liczebność grup,
 - dla części wyników raportowano jedynie wartości istotności statystycznej pomiędzy grupami, bez podania wartości liczbowych,
 - ograniczenia dotyczące metodyki badania: brak informacji o utajeniu kodu alokacji, brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu (badanie superiority lub non-inferiority),
 - pacjenci mieli możliwość jednokrotnej zmiany schematu dawkowania podczas trwania badania,
 - randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją,
 - pacjenci przed włączeniem do badania otrzymywali azatioprynę lub 6-merkaptopurynę, która mogła prowadzić do zmniejszenia odsetka chorych, u których wykazano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi,
- faza otwarta badania o akronimie REACH:
 - przeprowadzona bez grupy kontrolnej,
 - brak oceny punktów końcowych według definicji z fazy randomizowanej (brak oceny pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby),
 - w 3. roku trwania badania większość chorych została z niego wycofana w związku z rejestracją infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej i możliwością jego stosowania również poza badaniami klinicznymi, stąd wyniki pochodzące z 3. roku trwania badania są bardzo ograniczone,
 - decyzja o włączeniu chorych do fazy przedłużonej badania o akronimie REACH była uzależniona od decyzji lekarza prowadzącego (chorzy byli włączani jeśli w opinii lekarza mogli uzyskać korzyści kliniczne z przedłużonej terapii infliksymabem).”

Ograniczenia dotyczące badania SONIC oraz badań niższej jakości, wykluczonych z analizy głównej, zostały omówione w rozdz. 10 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano ograniczeń jakości badań innych niż opisane przez wnioskodawcę.

5.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 111-112 AKL wnioskodawcy):

- „nie zidentyfikowano randomizowanych jak i nierandomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny stosowania infliksymabu w populacji pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna (zgodnie z definicją zawartą w Programie Lekowym wskaźnik PCDAI w zakresie ≥ 31 do 51 punktów oraz wskaźnik CDAI w zakresie 220-300 punktów,
- nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie infliksymabu względem placebo w populacji pediatrycznej,
- zidentyfikowane badania dotyczące bezpośredniego porównania infliksymabu względem placebo obejmowały ocenę jednokrotnego podania leku oraz leczenia indukcyjnego i podtrzymującego, stąd metaanaliza ich wyników nie była możliwa,
- spośród badań RCT, tylko w badaniu Targan i wsp. 1997 wyraźnie podano, że pacjenci byli oporni na wcześniej stosowane konwencjonalne leczenie,
- w badaniach włączonych do analizy klinicznej pacjenci stosowali dodatkowo leczenie glikokortykosteroidami, immunomodulatorami lub pochodne kwasu aminosalicylowego, które miały wpływ zarówno na wyniki skuteczności leczenia jak również na raportowany profil bezpieczeństwa,
- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości mediany oraz przedziału ufności (CI) na wartości średniej oraz odchylenia standardowego (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect,
- dla części wyników raportowano jedynie wartości istotności statystycznej pomiędzy grupami, bez podania wartości liczbowych (bądź były one niewystarczające do przeprowadzenia obliczeń),
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski i polskim.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Największym ograniczeniem w opinii analityków jest brak dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFX w populacji osób z umiarkowaną aktywnością chLC. W badaniach włączonych do analizy głównej uczestniczyli także pacjenci z ciężką postacią choroby. W związku z powyższym wnioskowanie o skuteczności IFX we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone.

5.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

5.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

5.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja osób dorosłych – badanie ACCENT I

Ocenę w zakresie punktów końcowych obejmujących remisję, odpowiedź na leczenie, utrzymanie odpowiedzi na leczenie oraz czas do utraty odpowiedzi przeprowadzono wśród badanych, którzy odpowiedzieli na leczenie IFX w 2. tygodniu badania (publikacja Hanauer 2002). Natomiast przerwanie leczenia kortykosteroidami, wygojenie śluzówki, liczbę zabiegów chirurgicznych oraz hospitalizacji oceniano w populacji ogólnej, niezależnie od uzyskania odpowiedzi w 2. tygodniu (publikacja Rutgeerts 2004). Ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji, która odpowiedziała na leczenie indukcyjne (Feagan 2003). Z kolei do analizy bezpieczeństwa włączano wszystkich pacjentów, bez względu na odpowiedź na leczenie indukcyjne (Hanauer 2002).

Z analizy wyłączono wyniki dla dawki IFX 10mg/kg (niezgodna z ChPL/programem lekowym).

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

- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CDAI <150 pkt) w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali remisję od 14. do 54. tygodnia;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu i utrzymali odpowiedź w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie dłuższą medianą czasu do utraty odpowiedzi na leczenie;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy przerwali leczenie kortykosteroidami (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, których poddano hospitalizacji (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu).

Ponadto wykazano, że terapia infliksymabem w porównaniu do placebo prowadziła do zagojenia śluzówki u większego odsetka chorych (42,1 % vs 18,2%), jednak wynik ten nie był istotny statystycznie według autorów publikacji Rutgeerts 2004 oraz analityków Agencji (autorzy AKL wnioskodawcy wykazali istotność statystyczną).

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności IFX 5 mg/kg w porównaniu do PLC na podstawie badania ACCENT I.

Okres obserwacji [tyg.]	IFX n/N (%)	PLC n/N (%)	RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Remisja (Hanauer 2002)					
30	44/113 (39)	23/110 (21)	1,86 [1,22; 2,88]	0,003 <0,05*	6 [4; 17]
54	Bd. ^a	Bd. ^a	-	0,007	-
Utrzymanie remisji (Hanauer 2002)					
14-54	28/113 (25)	12/110 (11)	2,27 [1,24; 4,22]	<0,05*	8 [5; 26]
Odpowiedź na leczenie (Hanauer 2002)					
30	Bd. ^a	Bd. ^a	-	0,0002	-
54	Bd. ^a	Bd. ^a	-	0,0001	-
Czas do utraty odpowiedzi na leczenie; mediana [IQR] (Hanauer 2002)					
54	38 [15; >54]	19 [10; 45]	-	0,002	-
Przerwanie stosowania kortykosteroidów^b (Rutgeerts 2004)[^]					

30	84/192 (44,0)	55/188 (29,0)	1,50 [1,14; 1,94]	0,03 <0,05*	7 [5; 21]
Wygojenie śluzówki jelita ^c (Rutgeerts 2004)[^]					
54	8/19 (42,1*)	4/22 (18,2*)	2,32 [0,88; 6,42]	0,093 <0,05*^{&}	-
Konieczność interwencji chirurgicznej ^b (Rutgeerts 2004)[^]					
54	5/193 (2,6*)	14/188 (7,4*)	0,35 [0,13; 0,91]	0,04 <0,05*	21 [11; 192]
Konieczność hospitalizacji; n/100 (Rutgeerts 2004)[^]					
54	23/100	38/100	-	0,047	-

IFX – infliksymab; **PLC** – placebo; **RB** – korzyść względna (ang. relative benefit); **NNT** – ang. number needed to treat; **Bd.** – brak danych; ^a wyniki podane w formie wykresu, brak wartości liczbowych w publikacji; ^b ocena u wszystkich randomizowanych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne (IFX N=192, PLC N=188); ^c ocena u pacjentów poddanych badaniom endoskopowym (IFX N=19, PLC N=22); * obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; [&] według obliczeń Agencji wynik nie był istotny statystycznie (p=0,11) [^] w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy PLC i 56 z ramienia IFX 5 mg otrzymywało leczenie epizodyczne w postaci odpowiednio IFX 5 mg oraz IFX 10 mg.

➤ Jakość życia

W badaniu ACCENT I wykazano, iż stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo było związane z większą poprawą jakości życia mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza IBDQ zarówno w 30. jak i 54. tygodniu obserwacji. Średnia zmiana ogólnego wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszu IBDQ wyniosła 27,1 vs 14,0 pkt oraz 22,1 vs 8,9 pkt odpowiednio dla 30. oraz 54. tygodnia (obie różnice znamienne statystycznie). W przypadku jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 wykazano istotną statystycznie poprawę w aspekcie fizycznym: średnia zmiana punktowa 7,3 vs 3,1 oraz 6,1 vs 2,5 kolejno dla 30. i 54. tygodnia. Dla stanu psychicznego także odnotowano większą poprawę w grupie IFX, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych komponentów prezentuje poniższa tabela.

Tabela 24. Zmiany w ocenie jakości życia na podstawie badania ACCENT I (Feagan 2003).

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Średnia zmiana względem wartości początkowych		Wartość p		
		IFX 5 mg/kg	PLC			
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IBDQ	Wynik ogólny	30	27,1 N=107	14,0 N=109	<0,05	
		54	22,1 N=111	8,9 N=108	<0,05	
	Stan funkcjonalny jelit	30	8,1 N=107	3,5 N=109	<0,01	
		54	6,9 N=111	1,9 N=108	<0,01	
	Stan emocjonalny	30	8,6 N=107	5,0 N=109	≥0,05	
		54	6,8 N=111	2,8 N=108	≥0,05	
	Stosunki społeczne	30	5,2 N=107	2,8 N=109	<0,05	
		54	4,1 N=111	2,2 N=108	≥0,05	
	Stan ogólnoustrojowy	30	5,3 N=107	2,7 N=109	<0,01	
		54	4,4 N=111	1,9 N=108	<0,05	
	Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	Stan fizyczny	30	7,3 N=107	3,1 N=109	<0,01
			54	6,1 N=111	2,5 N=108	<0,05
Stan psychiczny		30	4,6 N=107	2,9 N=109	≥0,05	
		54	5,1 N=111	2,0 N=108	≥0,05	
Funkcjonowanie fizyczne		30	11,5 N=107	2,5 N=109	<0,01	
		54	7,7 N=111	1,6 N=108	≥0,05	
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego		30	27,8 N=107	17,3 N=109	≥0,05	
		54	28,4 N=111	15,1 N=108	<0,05	
Dolegliwości bólowe		30	20,1 N=107	8,6 N=109	<0,01	

		54	17,0 N=111	6,8 N=108	<0,01
Ogólne poczucie zdrowia		30	8,6 N=107	3,9 N=109	≥0,05
		54	7,8 N=111	2,4 N=108	≥0,05
Witalność		30	17,5 N=107	10,2 N=109	≥0,05
		54	17,0 N=111	8,6 N=108	<0,05
Funkcjonowanie społeczne		30	18,7 N=107	7,7 N=109	≥0,05
		54	17,7 N=111	4,7 N=108	<0,001
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych		30	12,7 N=107	6,2 N=109	≥0,05
		54	14,7 N=111	3,5 N=108	≥0,05
Poczucie zdrowia psychicznego		30	7,0 N=107	4,7 N=109	≥0,05
		54	6,9 N=111	3,7 N=108	≥0,05

Populacja dzieci i młodzieży (6-17 lat) – badanie REACH

Na podstawie badania randomizowanego o akronimie REACH, które dotyczyło oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji pediatrycznej, przeprowadzono analizę populacji chorych ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna w przedziale wiekowym 6-17 lat.

W pierwszej fazie badania (nierandomizowanej) w ramach leczenia indukcyjnego, 112 pacjentów z PCDAI > 30 otrzymało infliksymab w dawce 5 mg/kg w 0, 2 i 6 tygodniu. Pacjenci, którzy odpowiedzieli na zastosowane leczenie w 10 tygodniu, byli następnie randomizowani do dwóch grup przyjmujących infliksymab w dawce 5 mg/kg. W ramach terapii podtrzymującej: jedna grupa otrzymywała lek co 8 tygodni, druga grupa co 12 tygodni. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL Remsima (infliksymab), w ramach terapii podtrzymującej, lek powinien być stosowany co 8 tygodni, w związku z powyższym, przedstawiono wyniki skuteczności, które były raportowane w grupie pacjentów przyjmujących lek w ramach terapii podtrzymującej co 8 tygodni.

Odpowiedź na leczenie definiowane było jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI ≤ 30, przy braku zmiany dawkowania dodatkowych leków, natomiast remisja definiowana była jako wartość PCDAI ≤ 10 punktów.

Wśród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do nierandomizowanej fazy badania (terapia indukcyjna), odpowiedź na leczenie odnotowano u 88,4% chorych [95% CI: 82,5%; 94,3%], a remisję u 58,9% badanych [95% CI: 49,8%; 68,0%] w 10. tygodniu leczenia.

Natomiast w fazie podtrzymania, w ramieniu IFX stosowanym co 8 tygodni, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 30. i 54. tygodniu badania wyniósł odpowiednio 73,1% oraz 63,5%. Z kolei remisję choroby osiągnęło 59,6% w 30. tygodniu oraz 55,8% w 54. tygodniu obserwacji.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności infliksymabu w populacji pediatrycznej na podstawie badania REACH

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	IFX 5 mg/kg co 8 tyg.
Odpowiedź na leczenie	30	38*/52 (73,1%)
	54	33/52 (63,5%)
Remisja choroby	30	31*/52 (59,6%)
	54	29/52 (55,8%)

*Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

- Przerwanie stosowania kortykosteroidów

Spośród 36 pacjentów stosujących kortykosteroidy na początku badania, 15 przerwało ich przyjmowanie po fazie indukcyjnej (w 10. tygodniu). Do końca obserwacji, tj. do 54. tygodnia, 10 na 12 chorych z ramienia IFX podawanym co 8 tygodni, zakończyło terapię kortykosteroidami.

➤ Jakość życia

Wyniki badania REACH wskazują, iż w grupie pacjentów stosujących IFX co 8 tygodni średnia poprawa jakości życia mierzona kwestionariuszem IMPACT III wzrosła o 24,7 pkt oraz 26,5 pkt względem wartości początkowych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu terapii.

Tabela 26. Zmiany w ocenie jakości życia na podstawie badania REACH (Hyams 2007).

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	IFX 5 mg/kg co 8 tyg. średnia zmiana względem wartości początkowej [^]	Wartość p
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III	30	24,7	-
	54	26,5	-

[^] dane z publikacji Hyams 2007; wnioskodawca w AKL przedstawił jedynie wyn ki dla populacji ogólnej, bez wyszczególnienia analizowanego ramienia.

➤ Wzrost ciała

Ocenę wzrostu dokonywano za pomocą narzędzia standaryzującego, tzw. z-score. Ocenę przeprowadzano u pacjentów, których wiek szkieletowy był opóźniony o co najmniej 1 rok. Otrzymane wyniki odnoszono do wartości oczekiwanej dla danego wieku i płci, właściwej dla badanej populacji. Odnotowano istotną statystycznie poprawę wysokości ciała zarówno w 30., jak i 54. tygodniu obserwacji: średnia wartość początkowa wynosiła -1.5, a dla 30. i 54. tygodnia obserwacji odpowiednio 0.3 i 0.5 (p<0,001).

Dodatkowe informacje na temat skuteczności IFX wynikające z zapisów proponowanego programu lekowego

➤ Skuteczność ponownego leczenia IFX po nawrocie choroby

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, które byłyby nastawione na ocenę skuteczności terapii IFX u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią chLc ponownie kwalifikowanych do leczenia, tj. którzy w wyniku stosowania IFX uzyskali remisję i u których wystąpił nawrót choroby. W związku z tym poszukiwano jakichkolwiek doniesień, w których raportowana była odpowiedź na ponowne leczenie IFX po nawrocie choroby.

Odnalezione dowody są niskiej jakości, głównie to badania retrospektywne. Na podstawie ich wyników wskazuje się, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby po ponownym leczeniu IFX wynosił 79-100%. Szczegółowe wnioski zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności ponownego leczenia IFX.

Badanie	Metodyka/schemat	Wyniki/wnioski
Hlavaty 2016	<p>Prospektywne, jednoośrodkowe badanie opisowe.</p> <p>Dorośli pacjenci z chorobami zapalnymi jelit, którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie inflksymabem po nawrocie choroby; N=7, w tym pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna: N=6.</p> <p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: co najmniej 12 miesięcy.</p> <p>Nie podano schematu dawkowania leku.</p>	<p>Remisję kliniczną raportowano u 100% pacjentów, u których wznowiono terapię inflksymabem.</p>
Casanova 2017	<p>Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne.</p> <p>Dorośli i pediatryczni (wiek 6-76 lat) pacjenci z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna), którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie anty-TNF po nawrocie choroby; N=310.</p>	<p>Uzyskanie remisji klinicznej po wznowieniu leczenia inflksymabem w momencie zakończeni obserwacji: 79% pacjentów [wyn k dla łącznej populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (70% chorych) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (30% chorych)].</p>

	<p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: mediana 19 miesięcy (zakres: 6-176).</p> <p>Nie podano schematu dawkowania leku.</p>	
Kennedy 2016	<p>Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne.</p> <p>Dorośli pacjenci z chorobami zapalnymi jelit (w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna), którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie anty-TNF po nawrocie choroby; N=56.</p> <p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 24 miesiące.</p> <p>Nie podano schematu dawkowania leku.</p>	Skuteczność leczenia raportowano u 93% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których wznowiono terapię (80% leczonych infliksymabem, a 20% adalimumabem).
Laharie 2009	<p>Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie opisowe.</p> <p>Pacjenci w wieku co najmniej 17 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna odpowiadający na leczenie indukcyjne infliksymabem i poddani terapii podtrzymującej, którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby; N=61.</p> <p>Do badania włączano pacjentów, u których zakres wskaźnika aktywności choroby CDAI wynosił od 15 do 452, leczenie wznowiano w przypadku nawrotu klinicznego.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: mediana 38 tygodni.</p> <p>Schemat podawania leku zgodny z ChPL Remsima.</p>	Uzyskanie korzyści klinicznej (remisja kliniczna i brak nietolerancji leczenia prowadzącej do jego przerwania) w 4. tygodniu po wznowieniu leczenia infliksymabem: 80% pacjentów. W dalszym okresie obserwacji (mediana 108 tygodni), tylko u 12% chorych raportowano niepowodzenie dalszego leczenia infliksymabem.
Steenholdt 2012	<p>Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie opisowe.</p> <p>Dorośli pacjenci z chorobami zapalnymi jelit, którzy zaprzestali leczenia anty-TNF z powodu uzyskania remisji i którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby; w tym pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; N=25.</p> <p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii, leczenie wznowiano w przypadku nawrotu definiowanego jako wznowienie terapii biologicznej, systemowo podawanych kortykosteroidów lub zabiegu chirurgicznego.</p> <p>Odstęp czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania: mediana: 239 dni [zakres między kwartyłowy: 165-678].</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: mediana 529 dni (zakres międzykwartyłowy: 190-1116).</p> <p>Schemat podawania leku zgodny z ChPL Remsima.</p>	Uzyskanie remisji klinicznej po wznowieniu leczenia indukcyjnego infliksymabem: 96% pacjentów, połowa pacjentów zaprzestała leczenia w dalszym okresie obserwacji z powodu remisji choroby, druga połowa chorych kontynuowała leczenie.
Rodrigo 2001	<p>Retrospektywne, badanie opisowe.</p> <p>Dorośli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i przetokami, którzy wznowili leczenie infliksymabem po nawrocie choroby; N=13.</p> <p>Nie podano wartości wskaźnika aktywności choroby w skali CDAI, który klasyfikował chorych do wznowienia terapii.</p> <p>Nie podano odstępu czasu pomiędzy pierwszym leczeniem IFX a wznowieniem jego podawania.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: do 2 lat.</p>	Uzyskanie odpowiedzi na leczenie po wznowieniu leczenia indukcyjnego infliksymabem: 92,3% pacjentów, całkowita odpowiedź na leczenie: 77% pacjentów.

Schemat podawania leku zgodny z ChPL Remsima
--

➤ Dodatkowe dane dotyczące skuteczności: porównanie do adalimumabu

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab do adalimumabu w ocenianym wskazaniu. W związku z tym dodatkową analizę efektywności IFX w leczeniu ciężkiej i umiarkowanej postaci chLC przeprowadzono w oparciu o następujące doniesienia:

- 3 badania prospektywne: randomizowane pilotażowe Tursi 2014, dostępne jedynie w formie abstraktu Baima 2016 oraz prospektywne opisowe Doecke 2017;
- 11 badań retrospektywnych: Kotze 2015, Preda 2016, Tursi 2014, Benmassaoud 2018, Otake 2017, Osterman 2014, Ananthakrishnan 2016, Olivera 2017, Varma 2016, Ma 2014 oraz Bau 2017.

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia infliksymabem i adalimumabem. Szczegółowy opis ww. badań wraz z metodyką i wynikami znajduje się w rozdz. 5 Uzupełnienia Analizy Klinicznej wnioskodawcy.

5.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja osób dorosłych – ACCENT I

Analiza bezpieczeństwa badania ACCENT I wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5mg/kg w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie większym odsetkiem pacjentów rezygnujących z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i większą częstością reakcji na wlew oraz znamienne statystycznie mniejszą częstością występowania przeciwciał skierowanych przeciwko IFX.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ~30% chorych z grupy IFX 5 mg/kg. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w analizowanym ramieniu IFX należały: infekcje wymagające leczenia antybiotykowego (33%) oraz reakcje na wlew (23%).

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych na podstawie badania ACCENT I dla 54. tygodnia obserwacji

Punkt końcowy	IFX 5 mg/kg n (%) N=193 ^s	PLC n (%) N=188 ^{as}	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu	49 (26,0)	38 (20,0)	1,26 [0,87; 1,82]	>0,05	-
Rezygnacja z powodu AEs	29 (15,0)	5 (3,0)	5,65 [2,32; 13,92]	<0,05	8 [5; 14]
Ciężkie AEs	54 (28,0)	55 (29,0)	0,96 [0,70; 1,31]	>0,05	-
AEs związane z leczeniem	15 (8,0)	13 (7,0)	1,12 [0,56; 2,27]	>0,05	-
Infekcje wymagające leczenia antybiotykowego	64 (33,0)	70 (37,0)	0,89 [0,68; 1,17]	>0,05	-
Ciężkie infekcje	8 (4,0)	8 (4,0)	0,97 [0,39; 2,46]	>0,05	-
Reakcja na wlew [#]	44 (23,0)	17 (9,0)	2,52 [1,51; 4,25]	<0,05	NNH=7 [4; 15]
Objawy przypominające chorobę posurowicza ^{##}	5 (3,0)	3 (2,0)	1,62 [0,43; 6,08]	>0,05	-
Zwężenie jelita	3 (2,0)	6 (3,0)	0,49 [0,13; 1,75]	>0,05	-
Obecność przeciwciał przeciw IFX	14 (9) ^a N=156*	41 (28) ^a N=146*	0,32 [0,18; 0,55]	<0,05	NNT=6 [4; 10]
	17 (10) ^b N=174	51 (30) ^b N=170	0,33 [0,20; 0,53]	<0,05	NNT=5 [4; 9]
Ciężka reakcja na wlew ^a	4 (2) N=192 ^s	1 (0,5)	3,92 [0,60; 25,94]	>0,05	-

Nowotwory ^a	3 (2,0) N=192 ^s	2 (1,0)	1,47 [0,30; 7,29]	>0,05	-
Niedrożność jelit ^a	12 (6,0) N=192 ^s	6 (3,0)	1,96 [0,78; 4,96]	>0,05	-

^s populacja ogólna badania ACCENT I; ^a 92 pacjentów (49%) przeszło do grupy leczenia epizodycznego i otrzymało w trakcie badania co najmniej 2 infuzje IFX z powodu pogorszenia stanu zdrowia; * Obliczono przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; # jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane występujące w ciągu 1 godz. po infuzji, z wyjątkiem pierwszego wlewu; ## zdarzenia niepożądane występujące 1-14 dni po ponownej infuzji IFX, obejmujące: opóźnione reakcje nadwrażliwości, bóle mięśni, bóle stawów, gorączkę i/lub wysypkę; ^a na podstawie publikacji Rutgeerts 2004; ^b na podstawie publikacji Hanauer 2004 (74. tydzień obserwacji); IFX – infliksymab; PLC – placebo; AEs – zdarzenia niepożądane

Populacja dzieci i młodzieży – REACH

Zarówno podczas terapii indukcyjnej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego IFX dawką 5 mg/kg co 8 tygodni, częstość jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych wynosiła ~95%. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15% badanych i dotyczyły one głównie obszaru żołądkowo-jelitowego. Analogicznie jak w populacji osób dorosłych z badania ACCENT I, do najczęściej występujących zdarzeń w badaniu REACH podczas terapii podtrzymującej należały infekcje (74%), w tym przeważnie górnych dróg oddechowych (36%) oraz reakcje na wlew (17%).

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej na podstawie badania REACH dla 54. tygodnia obserwacji.

Punkt końcowy	Terapia indukcyjna IFX n/N (%)	Terapia podtrzymująca IFX 5 mg/kg co 8 tyg. n/N (%)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	106/112 (94,6)	51/53 (96,2)
Ciężkie zdarzenia niepożądane*	22/112 (19,6)	8/53 (15,1)
Infekcje	61/112 (54,5)	39/53 (73,6)
Ciężkie infekcje[^]	9/112 (8,0)	3/53 (5,7)
Infekcje górnych dróg oddechowych	b.d.	19/53 (35,8)
Reakcja na wlew[#]	19/112 (17,0)	9/53 (17,0)
Rezygnacja z udziału w badaniu	12/112 (10,7)	2/53 (3,8)**
Anemia	Bd.	6/53 (11,3)
Zwężenie jelita	3/112 (2,7)	1/53 (1,9)
Zapalenie płuc	3/112 (2,7)	2/53 (3,8)
Infekcja <i>Herpes zoster</i>	2/112 (1,8)	2/53 (3,8)
Faza długoterminowa^a		
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	-	30/33 (90,9)
Infekcje^{&}	-	28/33 (84,8)
Reakcja na wlew	-	5/33 (15,2)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	-	11/33 (33,3)
Ciężkie infekcje^{^^}	-	3/33 (9,1)

* najczęściej zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym pogorszenie choroby u 7 pacjentów oraz ropni u 2 pacjentów; [^] sepsa i gorączka u 2 pacjentów niezrandomizowanych w 10. tyg., zapalenie okrężnicy, zapalenie płuc i czyraczność/zapalenie gruczołów lub węzłów chłonnych/ropień u 3 pacjentów otrzymujących IFX co 8 tyg.; [#] jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w trakcie lub w 1. godzinę od infuzji; ^{**} 1 pacjent z powodu nasilenie się choroby i 1 badany z powodu zakażenia bakteryjnego; ^a średnia okresu obserwacji dla grupy otrzymującej IFX co 8 tyg. wyniosła 97,2 tyg.; [&] w tym 13 pacjentów z infekcją górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła u 14, 1 zapalenie płuc; ^{^^} w tym 2 badanych z ropniem, 1 dotyczyło infekcji dróg oddechowych, 1 zapalenie wyrostka robaczkowego, 1 infekcja bakteryjna.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa IFX wynikające z zapisów proponowanego programu lekowego

➤ Populacja kobiet w ciąży

Ocenę bezpieczeństwa IFX u kobiet w ciąży przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny Nielsen 2013, bazujący głównie na opisach przypadków/seriach przypadków, dane z rejestru TREAT oraz 1 retrospektywne badanie Kolar 2018. Autorzy analizy wnioskodawcy skupili się na doniesieniach, w których uwzględniono więcej niż 5 kobiet.

Wyniki odnalezionych publikacji sugerują, że leczenie IFX kobiet w ciąży charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych różnic pod względem wystąpienia powikłań w trakcie ciąży i porodu oraz pod względem zaburzeń stanu zdrowia noworodka między grupą matek leczonych IFX a kobietami nieotrzymującymi tego leku. Zidentyfikowano jeden opis przypadku kobiety, która w czasie ciąży leczona była IFX w dawce 10 mg co 8 tygodni i urodziła zdrowe dziecko, jednak w wyniku podania szczepionki przeciw gruźlicy w 3 miesiącu życia dziecko zmarło (publikacja Cheent 2010). Szczegółowe opisy znajdują się w rozdz. 4.1.1. Uzupełnienia Analizy Klinicznej wnioskodawcy.

➤ **Populacja kobiet karmiących piersią**

Efektywność IFX w populacji kobiet karmiących piersią analizowano na podstawie opisów pojedynczych przypadków: Bon-Horin 2011, Grosen 2014, Kane 2009, Stengel 2008, Vasiliauskas 2006. Nie odnaleziono danych wyższej jakości.

Wnioski z odnalezionych dowodów nie są spójne, wobec czego nie można jednoznacznie stwierdzić, czy IFX przenika do mleka karmiących matek. Natomiast w opisach poszczególnych przypadków nie wskazano, by lek wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u potomstwa karmionego piersią. Szczegółowy opis ww. doniesień przedstawiono w rozdz. 4.1.2. Uzupełnienia Analizy Klinicznej wnioskodawcy.

5.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

5.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji zidentyfikowano 4 dodatkowe publikacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa infliksymbabu. Dwa badania Kierkuś 2015 oraz Kierkuś 2012 dotyczą populacji pediatrycznej z chLC. Ze względu na ograniczoną liczbę dowodów dla tej populacji, zdecydowano się przedstawić wyniki tych badań w ramach dodatkowych informacji. Ponadto, odnaleziono 2 publikacje dotyczące bezpieczeństwa IFX na podstawie amerykańskiego rejestru TREAT oraz europejskiego ENCORE. Najważniejsze informacje zaprezentowano poniżej.

Tabela 30. Skuteczność i bezpieczeństwo IFX w populacji pediatrycznej – dodatkowe informacje

Badanie	Cel/metodyka	Wyniki	Wnioski
Kierkuś 2015 [NCT01559142] Źródło finansowania: bd.	Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów terapii podtrzymującej z zastosowaniem IFX: w monoterapii oraz w skojarzeniu z immunosupresantami w populacji pediatrycznej z chLC. Metodyka: Randomizowane, otwarte badanie wieloośrodkowe (15 ośrodków gastroenterologicznych w Polsce). Do badania kwalifikowano chorych w wieku 7-17 lat, z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby (PCDAI >30 pkt), którzy nie odpowiedzieli bądź utracili odpowiedź na wcześniejsze leczenie farmakologiczne inne niż biologiczne. Interwencja: Badani otrzymywali leczenie indukcyjne IFX w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. Następnie w 10. tygodniu chorzy, u których odnotowano odpowiedź na leczenie (spadek PCDAI o ≥ 15 pkt oraz wynik ogólny ≤ 30 pkt) byli randomizowani do 2 grup leczenia podtrzymującego: Gr. 1: IFX 5 mg/kg co 8 tyg. + leki immunosupresyjne (azatiopryna 1,5-3 mg/kg/dobę lub metotreksat 10-25 mg/tydzień); Gr. 2: IFX w monoterapii (odstawienie leków immunosupresyjnych następowało po 26 tygodniu).	Skuteczność: Odpowiedź na leczenie indukcyjne IFX w 10. tygodniu uzyskało 84/99 badanych (84,8%) i zostali oni włączeni do fazy leczenia podtrzymującego. Spośród 84 pacjentów, 55 (65,5%) osiągnęło remisję (PCDAI ≤ 10 pkt), w tym 30/45 (66,7%) w gr. 1 oraz 25/39 (64,1%) w gr. 2 (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). W 54. tygodniu badania utratę odpowiedzi odnotowano u 2/45 (4%) oraz u 2/39 (5%) pacjentów odpowiednio w gr. 1 i 2. (brak IS, $p > 0,05$). Ponadto nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupami pod względem średniego spadku wartości PCDAI w 54. tyg. względem wyniku wyjściowego: -36,8 pkt oraz -37,2 pkt odpowiednio w gr. 1 i gr. 2. Bezpieczeństwo: Podczas terapii indukcyjnej odnotowano 4 (4%) zdarzenia niepożądane, wszystkie skutkowały przerwaniem leczenia (uogólniona pokrzywka, reakcja alergiczna, ospa wietrzna, limfadenopatia szyjna powiązana z aktywacją wirusa Epsteina-Barra EBV). W trakcie fazy podtrzymania zaobserwowano 5 zdarzeń niepożądanych: aktywacja EBV (n=3), zmiany łuszczycowe (n=1), biegunka (n=1).	Badanie wykazało, że dwa porównywane schematy leczenia podtrzymującego IFX nie różnią się istotnie pod względem skuteczności. IFX był bezpieczny oraz dobrze tolerowany przez pacjentów.

	<p><u>Liczba pacjentów:</u> Gr. 1: 45 Gr. 2: 39</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 54 tygodnie.</p>		
<p>Kierkuś 2012</p> <p>Źródło finansowania: bd.</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena korzyści terapii podtrzymującej złożonej z IFX u pacjentów pediatrycznych z aktywną chLC, którzy odpowiedzieli na leczenia indukcyjne.</p> <p><u>Metodyka:</u> Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Do badania włączano pacjentów pediatrycznych ze wskaźnikiem nasilenia choroby PCDAI >30 pkt, którzy odpowiedzieli na 3 dawki leczenia indukcyjnego IFX (odpowiedź definiowana jako zmniejszenie PCDAI o ≥ 15 pkt oraz wynik ogólny ≤ 30 pkt).</p> <p><u>Interwencja:</u> Badani w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 33</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 50 tygodni.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Badaną populację stanowiło 33 dzieci (mediana wieku 14 lat). 23/32 (72%) chorych uzyskało remisję w 50. tygodniu badania (PCDAI <10 pkt). Ponadto odnotowano istotny spadek wartości PCDAI mierzony w 50. tygodniu względem wartości z 10. tygodnia (mediana wyniku PCDAI dla 10. tygodnia = 12,5 pkt, dla 50. tygodnia = 5 pkt).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Nie zaobserwowano zgonów, nowotworów, chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego oraz zapalenia nerwu wzrokowego w trakcie badania oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia.</p>	<p>Wyniki badania potwierdzają, że roczna terapia podtrzymująca IFX 5 mg/kg co 8 tygodni zapewnia trwałą korzyść kliniczną oraz poprawia stan odżywienia dzieci z chLC.</p>

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 wyniósł 0,96 (95% CI: 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 wyniósł 0,90 (95% CI: 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

Celem rejestru była długookresowa ocena bezpieczeństwa terapii infliksymabem w porównaniu do leczenia standardowego. Zgromadzone dane pochodzą z European National Crohn's Observational Registry, obejmują okres 5 lat (2003-2008) i pochodzą z 9 państw UE. Analizę przeprowadzono w trzech grupach pacjentów: ci, którzy otrzymywali infliksymab (IFX), standardową terapię (ST) lub zamienili ST na IFX.

Zgodnie z wynikami, zdarzenia niepożądane były częściej raportowane w grupie IFX (84,4%) oraz wśród osób, które zmieniły leczenie na IFX (75,8%) niż w grupie konwencjonalnej terapii (64,6%). Analiza wykazała, że stosowanie IFX wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji (HR=1,64, 95%CI: 1,17; 2,31, p=0,005) oraz zaburzeń hematologicznych (HR=2,91, 95%CI: 1,51; 5,59, p=0,001), ale mniejszym ryzykiem zgonu (RR=0,39, 95%CI: 0,17; 0,88, p=0,023) w stosunku do ST. Nie zaobserwowano natomiast zwiększonego ryzyka zaburzeń limfoproliferacyjnych i nowotworów w grupie IFX.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – rejestr ENCORE

Punkt końcowy	ST N=1121	INF N=1541	Zmiana ST na IFX N=298
Zdarzenia niepożądane [n (%)]			
Jakiegokolwiek	724 (64,6)	1300 (84,4)	226 (75,8)
Poważne infekcje	47 (4,2)	132 (8,6)	18 (6,0)
Reakcja na wlew/nadwrażliwość	1 (0,1)	173 (11,2)	28 (9,4)
Zaburzenia hematologiczne	11 (1,0)	50 (3,2)	7 (2,3)
Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Demielinizacyjne choroby neurologiczne	1 (0,1)	4 (0,3)	0
Choroby limfoproliferacyjne i nowotwory	21 (1,9)	49 (3,2)	8 (2,7)
Zgony	14 (1,2)	30 (1,9)	4 (1,3)

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

ChPL Remsima

Najczęściej występujące działania niepożądane (występujące bardzo często, tj. $\geq 1/10$) wg ChPL Remsima to zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją i ból. Do najcięższych działań niepożądanych, 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 okołodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację na podstawie ChPL Remsima

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia infliksymbabem.

Ciąża

Umiarkowana liczba prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu w czasie których zastosowano infliksymbab, w tym około 1100 ciąż w czasie których stosowano infliksymbab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Na podstawie badania obserwacyjnego prowadzonego w północnej Europie, u kobiet u których stosowano infliksymbab w czasie ciąży (z jednoczesnym stosowaniem lub bez jednoczesnego stosowania leków immunomodulacyjnych/kortykosteroidów, 270 ciąż) zaobserwowano zwiększone ryzyko (OR, 95% CI; wartość p) wykonania cesarskiego cięcia (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), wystąpienia porodu przedwczesnego (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), noworodków zbyt małych w stosunku do wieku ciążowego (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) oraz noworodków z niską masą urodzeniową (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) w porównaniu do kobiet u których stosowano wyłącznie leki immunomodulacyjne/kortykosteroidy (6460 ciąż). Potencjalne znaczenie narażenia na infliksymbab i (lub) nasilenia choroby podstawowej w tych przypadkach pozostaje niejasne.

Z uwagi na hamowanie TNF α , infliksymbab podawany w czasie ciąży może upośledzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF α , nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogennego.

Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone, Infliksymbab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Infliksymbab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 6. miesiąca po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymbab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich rozsianych zakażeń, które mogą zagrażać życiu. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na infliksymbab przez co najmniej 6 miesięcy po porodzie. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy infliksymbab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, dlatego kobiety nie mogą karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu infliksymbabem.

EMA, FDA, URPL

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

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

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

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Remsima (infliksymbab) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 33. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Remsima wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby krwi i układu limfatycznego	3321
Choroby serca	7114
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	393
Choroby ucha i błędnika	897
Choroby endokrynologiczne	482
Choroby oka	3532
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	29378
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	39524
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2712
Choroby układu immunologicznego	7188
Infekcje i choroby pasożytnicze	35450
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	25257
Badania	13726
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3529
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17570
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	11968
Choroby układu nerwowego	14814
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	1340
Kwestie dotyczące produktu	366
Zaburzenia psychiczne	3829
Choroby nerek i dróg moczowych	3520
Choroby układu rozrodczego i piersi	1448
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	16335
Choroby skóry i tkanki podskórnej	18686
Zaburzenia społeczne	604
Procedury chirurgiczne i medyczne	8066
Choroby naczyniowe	9925
Łącznie	140522

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 02.10.2018)

5.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badania klinicznego właściwego dla analizowanego problemu decyzyjnego, tj. porównującego skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu w populacji dzieci, młodzieży i dorosłych z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna względem wybranych komparatorów.

Odnaleziono 3 prospektywne badania z randomizacją dla populacji szerszej niż wnioskowana, czyli chorych z umiarkowaną i ciężką aktywnością chLC, w tym 2 dotyczące populacji dorosłych pacjentów: ACCENT I i Targan 1997 oraz 1 obejmujące dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna: badanie REACH. Badanie Targan 1997 oceniało efektywność kliniczną IFX wyłącznie po jednokrotnym podaniu, w związku z tym analitycy odstąpili od przedstawiania jego wyników w niniejszej analizie klinicznej.

Warto zaznaczyć, iż przedstawione w analizie wnioskodawcy dowody były już przedmiotem oceny Agencji w ramach poprzedniego wniosku dla produktu leczniczego Remsima w 2015 r. (AOTMiT-OT-4351-45/2015).

Populacja dorosłych pacjentów (badanie ACCENT I):

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

- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CDAI <150 pkt) w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali remisję od 14. do 54. tygodnia;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu i utrzymali odpowiedź w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie dłuższą medianą czasu do utraty odpowiedzi na leczenie;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy przerwali leczenie kortykosteroidami (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, których poddano hospitalizacji (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu).
- większą poprawą jakości życia mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza IBDQ oraz SF-36 zarówno w 30. jak i 54. tygodniu obserwacji.

Populacja dzieci i młodzieży (badanie REACH):

Badanie REACH porównywało różne schematy podawania IFX, stąd w analizie przedstawiano wyniki tylko dla jednego ramienia, w którym dawkowanie było zgodne z programem lekowym. Wykazano, iż stosowanie IFX co 8 tygodni skutkowało uzyskaniem:

- odpowiedzi na leczenie u 73% oraz 63,5% chorych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu;
- remisji choroby u 59,6% w 30. tygodniu oraz 55,8% badanych w 54. tygodniu obserwacji;
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem IMPRACT III o 24,7 pkt oraz 26,5 pkt względem wartości początkowych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu terapii

Ponadto, spośród 36 pacjentów stosujących kortykosteroidy na początku badania, 15 przerwało ich przyjmowanie po fazie indukcyjnej (w 10. tygodniu). Do końca obserwacji, tj. do 54. tygodnia, 10 na 12 chorych z ramienia IFX podawanym co 8 tygodni, zakończyło terapię kortykosteroidami.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dodatkowo odnaleziono 42 opracowania wtórne. Analogicznie jak w przypadku badań pierwotnych uwzględnionych w niniejszej analizie, wtórne doniesienia nie odpowiadały w pełni analizowanemu problemowi decyzyjnemu, tj. obejmowały populację szerszą niż wnioskowana. Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają wnioski płynące z głównej analizy wnioskodawcy – IFX wykazał przewagę nad placebo w indukcji i utrzymaniu remisji oraz charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa w terapii pacjentów z chLc. Stosowanie IFX wiązało się z redukcją ryzyka hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych, a także prowadziło do wygojenia śluzówki jelita.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa IFX:

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa wynikającej z zapisów proponowanego programu lekowego, wnioskodawca przedstawił dowody na temat stosowania IFX u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz w populacji ponownie kwalifikowanej do terapii. Wykazano, że terapia IFX nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań w ciąży i podczas porodu oraz wad rozwojowych u potomstwa. Odnosnie bezpieczeństwa leku podczas karmienia piersią, odnaleziono dowody są sprzeczne pod względem przenikania IFX do mleka matki, ale jednocześnie nie wykazano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych u potomstwa karmionego mlekiem matki. Ocenę odpowiedzi na ponowne leczenie IFX przeprowadzono głównie w oparciu o badania retrospektywne. Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku wznowienia terapii IFX wynosił od 79% do 100%.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczące populacji pediatrycznej wykracza poza zapisy rejestracyjne produktu leczniczego Remsima (patrz. 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji).

6. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. Istniały rozbieżności pomiędzy wersją papierową a wersją elektroniczną („Model wer2 CUA oraz BIA”) w przypadku sumarycznych kosztów dla adalimumabu. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki z wersji elektronicznej.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

6.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD10 K 50) (...)”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu Remsima z placebo oraz analiza minimalizacji-kosztów (CMA) dla porównania produktu Remsima z infliksymabem finansowanym w ramach JGP i w porównaniu z adalimumabem.

Porównywane interwencje

Infliksymab stosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego porównano ze stosowaniem:

- standardowej opieki medycznej („placebo”);
- leków biologicznych (infliksymabu) w ramach świadczeń z zakresu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP);
- adalimumab, przy założeniu jego finansowania w ramach programu lekowego w analogiczny sposób jak został zaproponowany dla wnioskowanej technologii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w:

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

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej (CUA, CMA) oszacowania przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Komentarz: Niejasno sformułowany horyzont analizy: „Tym samym w ramach analizy podstawowej i większości scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy na poziomie 5 lat. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również okres roczny i 5-letni testując niepewność strukturalną modelu”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

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

Komentarz: populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym dotyczy pacjentów z umiarkowaną postacią chLC, natomiast w modelu ekonomicznym zaimplementowano skuteczność kliniczną na podstawie badań obejmujących pacjentów łącznie z umiarkowaną i ciężką postacią choroby chLC.

Przyjęto następujące założenia dotyczące skuteczności klinicznej:

- dodatkowy efekt kliniczny dla populacji z ciężką postacią chLC będzie taki sam jak dodatkowego efektu uzyskanego w badaniach klinicznych dla populacji z umiarkowaną i ciężką postacią chLC;

- skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu wśród kobiet w ciąży i kobiet karmiących będzie taka sama jak u pacjentów umiarkowaną i ciężką postacią choroby chLC włączonych do badań;
- dodatkowy efekt kliniczny infliksymabu względem placebo wśród pacjentów pediatrycznych będzie taki sam jak wśród dorosłych pacjentów;
- „pominięto wpływ stosowania leków biologicznych na ryzyko zgonu, ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających ten aspekt”;

Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych i bezpośrednich niemedycznych oraz pośrednich (szczegóły zawiera „Tabela 34” poniżej).

Zużycie zasobów, koszty bezpośrednie medyczne i niemedyczne ustalono w oparciu o założenia przyjęte w poprzednich analizach ekonomicznych dotyczących chLC (AWA nr.: AOTMiT-OT-4351-45/2015 i AOTMiT-OT-4351-49/2015) oraz w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzonym wśród 4 ekspertów klinicznych. Koszty pośrednie ustalono na podstawie badania Holko P 2016.

Komentarz:

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględnione w modelu pochodzą z przeglądu systematycznego badań do oceny użyteczności wnioskodawcy, z którego w analizie podstawowej CUA wykorzystano publikację *Bodger 2009* dotyczącą jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia (konwersja CDAI pacjentów z badania do EQ-5D).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wagi użyteczności na podstawie Hodgson 2017 i Rafi 2015.

Dyskontowanie

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

Model

CUA wykonano w oparciu o model Markova stworzony w skoroszybie Microsoft Excel. Główne stany zdrowia uwzględnione w modelu to: „odpowiedź”, „brak odpowiedzi”, „zabieg” oraz „po zabiegu”. Stany „zabieg” oraz „po zabiegu” zostały uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości. W modelu przyjęto 7-dniową długość cyklu. W modelu nie przeprowadzono korekty połowy cyklu.

Do modelu włączani są pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” rozpoczynają od stanu „brak odpowiedzi”.

Założono, że po włączeniu pacjenta do leczenia indukcja odpowiedzi obserwowana będzie od 2 cyklu (tj. od 2 tygodnia leczenia). Do momentu pierwszej oceny skuteczności (do 10. tygodnia leczenia i/lub do 4. podania leku w 14. tygodniu leczenia) założono stosowanie IFX w stanie „brak odpowiedzi”. W modelu założono, że pacjenci kontynuują leczenie do końca maksymalnego czasu określonego w programie lekowym z wyjątkiem osób z utratą odpowiedzi, osób, które zrezygnowały z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz u osób po zabiegach chirurgicznych. W modelu (wariant podstawowy analizy) nie uwzględniono ponownego włączenia do programu, pomimo zapisów umożliwiających ponowną kwalifikację do programu. Ocena długości utrzymania się odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z odpowiedzią rezygnujących z leczenia IFX z powodu działań niepożądanych odbywa się poprzez moduł „placebo”. Na etapie leczenia podtrzymującego (od 10. tygodnia leczenia) nastąpi stopniowa utrata odpowiedzi na leczenie. W stanie „po zabiegu” pacjent osiąga remisję kliniczną i nie doznaje nawrotu choroby do końca horyzontu czasowego analizy.

Model nie jest dostosowany do skalowania w dłuższym horyzoncie czasowym, ze względu na przyjęte założenie do stanu „po zabiegu”. Wnioskodawca przyjął, że w stanie „po zabiegu” pacjent osiąga remisję kliniczną i nie doznaje nawrotu choroby do końca horyzontu czasowego analizy. Zdaniem wnioskodawcy „to założenie sprawia, że długookresowe (powyżej 2-3 lat) wyniki modelowania mogą być obciążone niską

wiarygodnością (zabieg chirurgiczny nie gwarantuje wyleczenia chorego na CD; często przeprowadzane są ponowne operacje i/lub pacjent wymaga innej formy leczenia)".

Tabela 34. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
Odsetek populacji pediatrycznej	[redacted]		Holko P 2017
Masa ciała pacjenta, w kg	Populacja pediatryczna	43,8	Dorośli: dane NFZ dotyczące lat 2010 - 2012 opublikowane w AWA103/AWA/12_OT_4351_22 ; Dzieci: Badanie Hyams J 2007
	Populacja dorosłych	64,7	
Koszty			
Dawkowanie IFX i ADA	Zgodne z opisem programu lekowego		Opis programu lekowego i chpl Remsima
Koszt IFX [zł] za 1 mg	[redacted]		[redacted]
IFX – Remsima (koszt za opakowanie dla NFZ)	[redacted]		[redacted]
Koszt ADA [zł] za 1 mg	54,55 (Obwieszczenie MZ) 41,55 (komunikat DGL)		Obwieszczenie MZ i komun kat DGL
Koszt pośredni, na tydzień	Remisja CD	[redacted]	Dodatkowa analiza danych pacjentów z badania Ho ko P, 2016
	Łagodna postać CD	[redacted]	
	Umiarkowana lub ciężka postać CD	[redacted]	
	Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc	[redacted]	
Koszt bezpośredni niemedyczny (pacjent), na tydzień	Remisja CD	13,30	Dodatkowa analiza danych pacjentów z badania Ho ko P, 2016
	Łagodna postać CD	21,99	
	Umiarkowana lub ciężka postać CD	31,19	
	Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc	23,18	
Koszt opieki medycznej, NFZ (na tydzień)	Remisja CD	21,48	Badanie kwestionariuszowe, zarządzenia Prezesa NFZ, Komunikat DGL z dn. 23-08-201, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018
	Odpowiedź bez remisji	47,66	
	Brak odpowiedzi	244,90	
Koszt opieki medycznej, pacjent (na tydzień)	Remisja CD	5,14	Badanie kwestionariuszowe, AWA AOTMiT-OT-4351-45/2015 i AOTMiT-OT-4351-49/2015, ChPL Humira
	Odpowiedź bez remisji	8,97	
	Brak odpowiedzi	10,49	
Tygodniowy koszt świadczeń diagnostycznych w programie	55,97		Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 11 do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018
Częstotliwość hospitalizacji związanych z podawaniem leku biologicznego	Infliksymab: Przy każdym podaniu Adalimumab: co 4 tyg.		Badanie kwestionariuszowe, AWA AOTMiT-OT-4351-45/2015 i AOTMiT-OT-4351-49/2015, ChPL Humira
Koszt jednego podania IFX w programie	632,98 PLN		Badanie kwestionariuszowe, AWA AOTMiT-OT-4351-45/2015 i AOTMiT-OT-4351-49/2015, Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018
Koszt JGP uwzględniającego wszystkie koszty (leku, podawania, monitorowania, diagnostyki-grupa JGP F58E i F58F)	4 728,05		Statystyka JGP za 2017-2016, AWA AOTMiT-OT-4351-45/2015 i AOTMiT-OT-4351-49/2015
Koszt zabiegu chirurgicznego	6729,41		

Parametr		Wartość		Źródło
Użyteczność	Remisja	0,8320		Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie badania Bodger 2009
	Odpowiedź na leczenie bez remisji klinicznej	0,6890		
	Brak odpowiedzi na leczenie	0,4225		
	Zabieg	0,729625		
Skuteczność				
Różnice w skuteczności i bezpieczeństwie leków biologicznych		brak		Analiza kliniczna wnioskodawcy
Moment oceny zasadności kontynuacji leczenia (ty ko odpowiadający po tym tyg.)		10. tydzień		Opis programu lekowego i badania Hanauer S, 2002, Hyams J 2007, Targan SR 1997
Moment wystąpienia pierwszych korzyści klinicznych u pacjentów		po 1. cyklu		
Prawdopodobieństwo indukcji odpowiedzi (przypisano przez cały okres etapu indukcji)	IFX, populacja pediatryczna	88,4%		badania Hyams J 2007, Targan SR 1997
	IFX, populacja dorosłych	81,5%		
	OR, IFX vs. placebo	23,10		
Odsetek remisji klinicznych wśród odpowiadających	IFX, populacja pediatryczna	87,9%		badania Hanauer S, 2002, Hyams J 2007, Targan SR 1997
	IFX, populacja dorosłych	68,9%		
	placebo	62,5%		
Ryzyko wystąpienia zabiegu chirurgicznego w tygodniu	IFX, populacja pediatryczna	0,048%		Rutgeerts P, 2004
	IFX, populacja dorosłych	0,048%		
	OR, IFX vs. placebo	0,33		
Odsetek postaci łagodnej CD wśród odpowiadających pacjentów bez remisji klinicznej	71,7% dla wszystkich interwencji i grup wieku		Na podstawie dystrybucji rozkładu normalnego wartości CDAI wśród pacjentów z odpowiedzią w 4. tygodniu badania Targan SR 1997	
Ryzyko utraty odpowiedzi, w tygodniu (uwzględniono tylko na etapie podtrzymującym (od 10. tygodnia))	IFX, populacja pediatryczna	0,827%		Badania Hanauer S 2002, Hyams J 2007
	IFX, populacja dorosłych	1,398%		
	Utrzymanie odpowiedzi na leczenie: OR, IFX vs. placebo	3,36		
Ryzyko dyskontynuacji leczenia IFX z powodu AE (uwzględniono stałe przez cały okres leczenia w programie)	IFX, populacja pediatryczna	0,086%		Badania Hanauer S 2002, Hyams J 2007
	IFX, populacja dorosłych	0,341%		

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględniono efekty obserwowane w pełnej populacji pacjentów z chLC kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, tj. pacjentów z analizowanej populacji łącznie z pacjentami aktualnie mającymi dostęp do infliksymabu w ramach programu B.32. Co więcej dane dotyczące okresów nieprzekraczających pierwszego roku stosowania infliksymabu ekstrapolowano na drugi rok leczenia”.

„Ograniczeniem są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat kosztu bezpośredniego medycznego wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. Ograniczeniem pozostałych źródeł dotyczących kosztów jest charakter pacjentów włączonych do badania. Koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie określono dla chorych z szerszej populacji niż dotyczy niniejsza analiza ekonomiczna”.

„Niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu standardowego dawkowania infliksymabu. Tym samym pominięto ewentualne korzyści wynikające ze wzrostu intensywności dawkowania wnioskowanej technologii

w przypadku braku odpowiedzi. Niemniej jednak brakuje dokładnych informacji dotyczących wysokości korzyści klinicznej wynikającej z w/w aspektów, szczególnie w odniesieniu do komparatora”.

6.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności w horyzoncie dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy: płatnika publicznego (NFZ), wspólnej i społecznej.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej: porównanie Remsima (infliksymab) z placebo. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Punkt końcowy (perspektywa)		Remsima	Placebo	Różnica
Lata życia skorygowane o jakość, QALY		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Remsima® (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt realizacji programu (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki medycznej (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki medycznej (pacjent)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt bezpośredni, niemedyczny (pacjent)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt pośredni (społeczeństwo)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sumaryczne koszty	Perspektywa płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa społeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, ICER	Perspektywa płatnika publicznego			[redacted]
	Perspektywa wspólna			[redacted]
	Perspektywa społeczna			[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w dwuletnim horyzoncie czasowym dla porównania produktu Remsima vs placebo wyniósł:

- z perspektywy wspólnej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;
- z perspektywy płatnika publicznego [redacted] PLN/QALY odpowiednio bez RSS i z RSS;
- z perspektywy społecznej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;

Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Całkowity koszt stosowania leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego w horyzoncie dwóch lat wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;
- z perspektywy wspólnej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;

- z perspektywy społecznej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy: płatnika publicznego (NFZ), wspólnej i społecznej.

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej: porównanie Remsima (infliksymab) z infliksymabem podawanym w ramach JGP. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Punkt końcowy (perspektywa)		Remsima	JGP	Różnica
Lata życia skorygowane o jakość, QALY		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Remsima® (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt realizacji programu (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki medycznej (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki medycznej (pacjent)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt bezpośredni, niemedyczny (pacjent)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt pośredni (społeczeństwo)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sumaryczne koszty	Perspektywa płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa społeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej i społecznej stosowanie produktu Remsima w miejsce infliksymabu podawanego w ramach JGP jest droższe przy nieuwzględnieniu RSS i jest tańsze w przypadku uwzględnienia RSS.

Całkowity koszt stosowania leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego w horyzoncie dwóch lat wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;
- z perspektywy wspólnej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;
- z perspektywy społecznej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS.

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej: porównanie Remsima (infliksymab) z adalimumabem. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Punkt końcowy (perspektywa)		Remsima	Adalimumab	Różnica
Lata życia skorygowane o jakość, QALY		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt Remsima® (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt realizacji programu (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki medycznej (NFZ)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki medycznej (pacjent)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt bezpośredni, niemedyczny (pacjent)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt pośredni (społeczeństwo)		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sumaryczne koszty	Perspektywa płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa społeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce adalimumabu jest tańsze niezależnie od uwzględnionej perspektywy ekonomicznej i zastosowania RSS.

Całkowity koszt stosowania leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego w horyzoncie dwóch lat wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;
- z perspektywy wspólnej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS;
- z perspektywy społecznej [redacted] odpowiednio bez RSS i z RSS.

6.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił obliczenia ceny zbytu netto produktu Remsima, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 i ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (...).

Cena zbytu netto produktu Remsima, o której mowa w § 5 ust 2 pkt 4, to cena przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu aktualnego na dzień złożenia wniosku (134 514 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Natomiast cena zbytu netto produktu Remsima, o której mowa w § 5 ust 4, to cena przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej. Wyniki obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ceny zbytu netto produktu Remsima

	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
Remsima vs placebo (obliczenia na podstawie § 5 ust 2 pkt 4)			
Bez RSS*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z RSS**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Remsima vs infliksymab w ramach JGP (obliczenia na podstawie § 5 ust 4)			
Bez RSS*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z RSS**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Remsima vs adalimumabem (obliczenia na podstawie § 5 ust 4)			
Bez RSS*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z RSS**	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*cena zbytu netto; ** maksymalny koszt dla szpitala (cena hurtowa brutto)

Remsima vs placebo

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi od [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Remsima vs infliksymab w ramach JGP

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Remsima, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania infliksymabu rozliczanego w ramach JGP wynosi [redacted] odpowiednio bez i z RSS. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto w przypadku braku RSS, natomiast w sytuacji uwzględnienia RSS oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Remsima vs adalimumab

³ 134 514 PLN/QALY

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Remsima, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania adalimumabu wynosi [redacted] odpowiednio bez i z RSS. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak i analizę kosztów użyteczności. Dla analizy minimalizacji kosztów (porównania: Remsima vs adalimumab i Remsima vs infliksymab w ramach JGP) przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. W przypadku analizy kosztów użyteczności (porównanie Remsima vs placebo) przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości - CMA

W ramach jednokierunkowej analizy badano wpływ zmian 73 i 75 parametrów modelu (odpowiednio dla porównania Remsima vs infliksymab w ramach JGP i Remsima vs adalimumab). Szczegółowy opis parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajduje się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy str. 46-48.

Przedłożone przez wnioskodawcę oszacowania dla porównania Remsima vs infliksymab w ramach JGP wskazują, że do zmiany wnioskowania z analizy doszło przy testowaniu następujących scenariuszy: (DSA02 – tylko populacja pediatryczna, DSA64 - 2 dniowy pobyt podczas każdego podawania, DSA71 - [redacted], DSA73 - koszt JGP związanej z podawaniem leku biologicznego, według grupy F58F) w tym do zmiany wnioskowania niekorzystnej dla produktu Remsima (z technologii tańszej staje się technologią droższą) doszło w przypadku testowania dwóch scenariuszy (DSA64, DSA73).

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Remsima vs adalimumab wykazały wysoką stabilność wyników. Największy wpływ na koszty inkrementalne miało testowanie scenariusza (DSA71, DSA75 – koszt adalimumabu na podstawie komunikatu DGL NFZ za styczeń – maj 2018r., DSA02, DSA65 jednoroczny horyzont czasowy, DSA72-73 częstotliwość wydawania/ podawania leku adalimumab). Jakkolwiek, zmiana tych parametrów nie wpływa na wnioski końcowe z analizy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości - CUA

W ramach jednokierunkowej analizy badano wpływ zmian 71 parametrów modelu. Szczegółowy opis parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości znajduje się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy str. 46-48.

Testowanie 15 parametrów (w ramach następujących scenariuszy: DSA03 – tylko populacja osób dorosłych, DSA12 - % odpowiedzi w grupie IFX, DSA13 - OR indukcji odpowiedzi vs. placebo, DSA15 - % remisji wśród odpowiedzi, DSA27 - ryzyko wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu w grupie badanej, DSA28 - OR zabiegu chirurgicznego vs. placebo, DSA34 - raportowana indukcja odpowiedzi przypisana w 10 tygodniu modelu, DSA35-36, DSA38-43 – alternatywne wagi użyteczności, DSA59 - koszty opieki medycznej, DSA64 - 2 dniowy pobyt podczas każdego podawania, DSA65 – roczny horyzont czasowy, DSA69 – 5 letni horyzont czasowy) powodowało zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej (ICUR<3xPKB per capita) Remsima w porównaniu z placebo staje się interwencją nieopłacalną (ICUR>3xPKB per capita). Zmiana wnioskowania dotyczyła przede wszystkim wyników z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS. Zmianę wniosku z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS zaobserwowano w przypadku realizacji scenariusza zakładającego 5-letni horyzont czasowy (DSA69) i większości scenariuszy testujących opcjonalne zestawy wag użyteczności (DSA35, 38-43).

Probabilistyczna analiza wrażliwości - CUA

Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności (ICUR<134 514 PLN/QALY) infliksymabu (Remsima) względem placebo wynosi:

- [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] z perspektywy wspólnej i [redacted] z perspektywy społecznej (wyniki bez RSS);
- [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, [redacted] z perspektywy wspólnej i [redacted] z perspektywy społecznej (wyniki z RSS).

6.3. 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	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W PICO wnioskodawca zdefiniował populację zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Natomiast odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania dotyczą populacji z umiarkowaną i ciężką postacią chLC, czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Rozdział 4.5 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	Analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu Remsima z placebo oraz analiza minimalizacji-kosztów (CMA) dla porównania produktu Remsima z infliksymabem finansowanym w ramach JGP i w porównaniu z adalimumabem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	W analizie ekonomicznej wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej i społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Skuteczność produktu Remsima w porównaniu z placebo została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny. Należy jednak podkreślić, że odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania dotyczą populacji z umiarkowaną i ciężką postacią chLC, czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Nie	<p>Analiza ekonomiczna w wariantach podstawowych została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uzasadnienie wnioskodawcy dwuletniego horyzontu czasowego: „Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy (2 lata, zgodnie z maksymalną długością stosowania leków biologicznych w programie B.32.; por. rozdział 3.3.) i brak jednoznacznych dowodów wskazujących na wpływ odpowiedzi na leczenie lub stopnia aktywności choroby na ryzyko zgonu pacjenta z analizowanej populacji, w ramach analizy pominięto przeżycie całkowite analizowanych pacjentów i tym samym pominięto dyskontynuację leczenia infl ksymabem z powodu wystąpienia zgonu pacjenta”.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi Agencji, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Rozpatrywanie wydatków związanych z leczeniem w długiej perspektywie czasowej uzasadnione jest przewlekłym charakterem choroby i brakiem możliwości leczenia przyczynowego. Dodatkowo w związku z możliwością ponownego włączenia do programu lekowego długość leczenia INF przekroczy 2 – letni horyzont czasowy.</p> <p>Potwierdzeniem konieczności modelowania w dłuższym horyzoncie czasowym niż 2 lata, są dane NFZ, jednoznacznie wskazujące, że poza powtórna kwalifikacją do leczenia infliksymabem część pacjentów jest w praktyce leczona dwoma różnymi lekami anty-TNF (infliksymabem i adalimumabem).</p> <p>Dożywotni horyzont został zastosowany w wcześniejszej analizie ekonomicznej dla produktu Remsima w chorobie Leśniowskiego Crohna (chLC): „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2015”.</p>
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 deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu Remsima z placebo oraz analizę minimalizacji-kosztów (CMA) dla porównania produktu Remsima

z infliksymabem finansowanym w ramach JGP i w porównaniu z adalimumabem. Wnioskodawca przedstawił jeden model farmakoekonomiczny dla dzieci, młodzieży i dorosłych i wspólne wyniki dla tych grup.

Model

W opinii analityków Agencji model ze względu na przyjęte założenie do stanu „po zabiegu” (rozdział „5.1.2.Dane wejściowe do modelu”) nie odwzorowuje dobrze przewlekłego charakteru chLC. Dodatkowo struktura modelu jest częściowo dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Głównym ograniczeniem jest nieuwzględnienie:

- zmiany leczenia na inny lek z grupy anty-TNF w przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację, co potwierdzają dane NFZ;
- ponownej kwalifikacji do leczenia infliksymabem, w sytuacji wystąpienia zaostrzenia;

Struktura i opis modelu zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”.

Horyzont

W analizie podstawowej (CUA, CMA) oszacowania przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. W rozdziale „5.3.Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” -> tabela: „Ocena metodyki analizy ekonomicznej” przedstawiono uwagi do przyjętego w analizie horyzontu czasowego.

Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

6.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, program ulegnie rozszerzeniu o populację pacjentów bez przetok okołoodbytowych, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna, postać umiarkowana chLC) lub CDAI z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych, postać umiarkowana chLC) w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej) i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Należy jednak podkreślić, że implementowane do modelu dane z zakresu skuteczności klinicznej (indukcja odpowiedzi na leczenie, ryzyko zabiegu chirurgicznego) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią chLC, czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Przy obliczaniu pozostałych parametrów (ryzyko utraty odpowiedzi, odsetek remisji klinicznych, ryzyko dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych) uwzględniono badania obejmujące populację pediatryczną, jednak nadal we wskazaniu szerszym niż refundacyjne tzn. pacjenci pediatryczni z umiarkowaną i ciężką postacią chLC.

Brak danych klinicznych wymusił przyjęcie szeregu założeń, bez możliwości przetestowania ich w ramach analizy wrażliwości:

- dodatkowy efekt kliniczny dla populacji z ciężką postacią chLC będzie taki sam jak dodatkowego efektu uzyskanego w badaniach klinicznych dla populacji z umiarkowaną i ciężką postacią chLC;
- dodatkowy efekt kliniczny infliksymabu względem placebo wśród pacjentów pediatrycznych będzie taki sam jak wśród dorosłych pacjentów;
- ponowne leczenie biologiczne w programie będzie tak samo efektywne jak pierwsze leczenie.

Skuteczność kliniczną testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości i jednokierunkowej analizy wrażliwości. Jakkolwiek wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników i wysokie (powyżej 96% z RSS) prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności, to jednak nie w populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Parametry kosztowe, które potencjalnie mogą mieć największy wpływ na wyniki (koszty stanów zdrowia) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Patrząc na zapisy ustawy refundacyjnej (art. 9 ust 2) może wystąpić problem z realizacją świadczenia, zapisy ustawy zobowiązują świadczeniodawcę do zakupu leku po cenie nie wyższej niż limit finansowania.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano zmianę parametrów użyteczności i charakterystykę populacji docelowej (udział populacji pediatrycznej, masa ciała) oraz horyzont czasowy analizy.

W przypadku horyzontu czasowego, parametr ten testowany był w analizie wrażliwości jednak jedynie w rocznym i pięcioletnim horyzoncie. W rozdziale 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy -> Tabela „Ocena metodyki analizy ekonomicznej” przedstawiono dodatkowe uwagi do horyzontu czasowego.

6.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

- walidację wewnętrzną, która polegała na wprowadzaniu do modelu dozwolonych skrajnych wartości wejściowych oraz testowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych,
- walidację konwergencji, która polegała na porównaniu wyników analizy z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych.
- walidacja zewnętrzną, która polegała na zestawieniu z wynikami analizy ekonomicznej dostępnych informacji na temat efektów klinicznych stosowania infliksymbabu wśród polskich pacjentów z chLC.

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

6.3.4. Obliczenia własne Agencji


Brak obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie podstawowych parametrów, założeń i wyników analiz ekonomicznych ocenianych w AOTMiT we wskazaniu choroby Leśniowskiego-Cronha.

Tabela 40. Zestawienie podstawowych parametrów i wyników analiz ekonomicznych we wskazaniu chLC.

Analiza ekonomiczna	Porównane interwencje	Populacja	Horyzont	Wyniki
AWA 4351-45/2015	<p>Infliksymab stosowany między 13. a 24. miesiącem od włączenia do programu porównano łącznie ze: stosowaniem infliksymabu lub adalimumabu w ramach jednorocznego programu lekowego u części pacjentów, u których wystąpił nawrót/ zaostrzenie choroby po skutecznym leczeniu w programie jednorocznym;</p> <p>standardowym leczeniem u części pacjentów, u których nie wystąpił nawrót/zaostrzenie choroby po skutecznym leczeniu w programie jednorocznym i pacjentów, u których nie było możliwości stosowania tego leczenia (np. pacjenci z nawrotem choroby w okresie do 16. i 8. tygodnia od zakończenia terapii w programie odpowiednio z zastosowaniem infliksymabu i adalimumabu</p>	<p>Kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego obejmują dzieci i dorosłych - chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Cronha, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwwskazania (...)</p>	<p>CUA – dożywni; CMA – roczny, 2 letni;</p>	<p><u>Wyniki CUA w dożywnim horyzoncie czasowym</u></p> <p>Oszacowany ICUR dla porównania leku Remsima stosowanego przez 2 lata vs infliksymabu stosowanego przez rok wyniósł z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 980 502 zł/QALY (), zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 980 107 zł/QALY ().</p> <p>Ponadto, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce adalimumabu stosowanego przez rok jest terapia dominująca (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.</p>
AWA 4351-49/2015	<p>Infliksymab stosowany do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej vs infliksymab stosowany maksymalnie przez 12 miesięcy.</p>		<p>2-letni – CMA; 5-letni – CUA populacja pediatryczna; dożywni (63 lata) – CUA populacja dorosłych;</p>	<p><u>Wyniki CUA – populacja dorosłych pacjentów</u></p> <p>Według modelu (CUA) wnioskodawcy, w dożywnim 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 użyteczności ICUR wyniósł 301 504,76 zł/QALY.</p> <p><u>Wyniki CUA – populacja pediatryczna</u></p> <p>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 użyteczności ICUR wyniósł 343 361,97 zł/QALY.</p>

AWA 4351-18/2012	W ramach analizy porównywano Infliksymab (Remicade®) z adalimumabem, stosowanych w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji osób dorosłych.	Kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego obejmują dzieci i dorosłych - chorych z ciężką i umiarkowaną, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwwskazania (...)	CMA – roczny;	
------------------	--	--	---------------	---

Podsumowując należy podkreślić, że w sytuacji przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności przyjmowano dożywotni horyzont analizy. Wyjątek stanowiła analiza kosztów użyteczności dla populacji pediatrycznej gdzie przyjęto pięcio-letni horyzont analizy. Roczny i dwuletni horyzont stosowano w analizach minimalizacji kosztów.

7. 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.

7.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

7.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna będący beneficjentami proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima w ramach programu lekowego B.32., tj.:

- pacjenci bez przetok okołodobytowych, ze wskaźnikiem aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w momencie kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej):
 - ✓ w populacji pediatrycznej PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*) z zakresu od 31 do 50, spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32.
 - ✓ w populacji osób dorosłych CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*) z zakresu od 221 do 300, spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32.
- kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32.

Perspektywa

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego, obejmującego lata 2019-2023, przy założeniu stabilizacji rynku w 2019 roku.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił: liczbę podań Remsima, liczba opakowań Remsima, koszt opakowania Remsima, koszt realizacji programu (hospitalizacje, diagnostyka), roczny koszt standardowej opieki, koszt jednego podawania IFX w ramach JGP.

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, w przypadku braku modyfikacji kryteriów realizacji programu B.32 dla produktu Remsima;
- scenariusza „nowego”, w przypadku uwzględnienia proponowanej modyfikacji programu lekowego B.32. i rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu Remsima.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> ▪ infl ksymbab (JGP) i standardowa opieka ▪ standardowa opieka* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ infliksymab (Remsima, program lekowy) i standardowa opieka*
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	brak	brak

* Standardowa opieka medyczna zdefiniowana jako: konsultacje ze specjalistami, badania diagnostyczne, hospitalizacje, klasyczne leki stosowane wśród chorych na chLC (aminosalicylany, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy oraz ewentualnie antybiotyki), suplementy diety, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe i zabiegi chirurgiczne (tylko w ramach analizy wrażliwości).

W ramach scenariusza „istniejącego” uwzględniono stosowanie samej standardowej opieki lub stosowanie leku biologicznego w połączeniu ze standardową opieką medyczną. W scenariuszu „istniejącym” założono podawanie leku biologicznego w ramach pośrednio finansowany przez płatnika publicznego (świadczeń JGP).

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Remsima będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, a wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie. Założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii lekowej o leczenie:

- pacjentów z umiarkowaną postacią choroby chLC, bez przetok okołoodbytowych, w populacji pediatrycznej z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub w populacji dorosłych z CDAI z zakresu od 221 do 300 w momencie kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. (pierwszorazowe kwalifikacje oraz ponowne kwalifikacje u wszystkich pacjentów);
- pacjentów spełniających rozszerzone kryteria ponownej kwalifikacji do programu (utrata remisji wśród dorosłych);
- kobiet w ciąży i kobiet karmiących spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu.

W analizie uwzględniono stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg na kg masy ciała pacjenta w infuzji dożylniej w tygodniach: 0., 2. i 6., u wszystkich pacjentów, niezależnie od odpowiedzi na leczenie, a następnie co 8 tygodni, przez okres nieprzekraczający 2 lata. Założono, że kolejne dawki co 8 tygodni mogą przyjmować wyłącznie pacjenci odpowiadający na zastosowane leczenie.

W scenariuszu „nowym” założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji włączani będą do programu 1 stycznia danego roku i żaden pacjent nie będzie ponownie włączany do programu.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny. Ponadto wnioskodawca przedstawił 14 wariantów w ramach dodatkowej analizy wrażliwości, każdy przeprowadzony w trzech wariantach zgodnych z analizą podstawową (BIA wnioskodawcy rozdział 2.9).

7.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Liczbę pacjentów korzystających ze świadczenia „Leki w programie lekowym – leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” oszacowano na podstawie informacji przedstawionych w uchwałach Rady NFZ w latach od lipca 2012 do 2017 roku. Rozpatrywano dwa warianty oceny liczebności populacji pacjentów aktualnie leczonych w programie: wariant uwzględniający średnią liczbę pacjentów leczonych w latach 2015 – 2017 oraz wariant uwzględniający prognozowaną liczbę pacjentów leczonych w latach 2019 – 2023.

Oszacowanie **docelowego wzrostu rocznej** liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczonych po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji istniejącego programu lekowego B.32., określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego 4 ekspertów klinicznych. Informacje uzyskane od ekspertów klinicznych zawierające odsetki przyjęte w analizie, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Docelowy wzrost liczby pacjentów leczonych w programie po wprowadzeniu proponowanej zmiany, na podstawie opinii ekspertów oraz wyników badania *Holko 2017*.

	Populacja	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Opinia ekspertów	Dorosłych*			
	Pediatryczna**			
	Kobiety w ciąży i karmiące			
<i>Holko 2017</i>	Kobiety w ciąży i karmiące, dorosłych			

Wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po zmianie kryteriów ponownego włączenia do programu oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po zmianie kryteriów ponownego włączenia do programu, na podstawie opinii ekspertów.

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
średnia					
Min.					
Maks.					

Wnioskodawca uwzględnił średnią masę ciała dla pacjentów z populacji pediatrycznej (43,8 kg) na podstawie charakterystyki pacjentów z publikacji *Hyams 2007*, dla dorosłych pacjentów (64,71 kg) na podstawie danych NFZ z lat 2010-2012.

Udział w rynku

Udział rynku sprzedaży preparatów infliksymbabu w Polsce określono na podstawie informacji przedstawionych komunikatu DGL z dnia 23 sierpnia 2018 r., dotyczącego liczby sprzedanych opakowań w okresie od stycznia do maja 2018 r. Udziały były na poziomie: 55,4% dla produktu Remsima, 41,2% Inflectra, 0% Flixabi, 3,4% Remicade.

Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej. Na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego przez wnioskodawcę na etapie Analizy ekonomicznej, określono koszty standardowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji: roczny koszt leków, koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego, koszt opieki wspomagającej. Szczegółowe przedstawienie kosztów znajduje się w rozdziale 5.1.2 *Dane wejściowe do modelu*. Koszty oszacowano na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r.

W opracowaniu analizy wpływu na budżet uwzględniono: zużycie infliksymbabu (liczbę podań Remsima, liczba opakowań Remsima), koszt opakowania Remsima, koszt realizacji programu (hospitalizacje, diagnostyka), roczny koszt standardowej opieki, koszt jednego podawania IFX w ramach JGP, skumulowane ryzyko dyskontynuacji leczenia (niezależnie od powodu) w 1. roku leczenia.

Podstawowe dane zawierające koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Parametr		Wartość
Liczba podań Remsima	1 rok*	
	2 rok**	
Liczba opakowań Remsima	1 rok*	
	2 rok**	
Koszt opakowania Remsima	bez RSS	
	z RSS	
Koszt realizacji programu (hospitalizacje, diagnostyka)	1 rok*	
	2 rok**	
Roczny koszt standardowej opieki	Infliksymab	
	Placebo	
Koszt jednego podawania IFX w ramach JGP		
Skumulowane ryzyko dyskontynuacji leczenia (niezależnie od powodu) w 1. roku leczenia		

* w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie; ** w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego 2. rok leczenia w programie, ***ważony liczbą hospitalizacji w 2017 roku na podstawie Statystyki JGP 2016 r. koszt JGP F58E „Choroby zapalne jelit > 65 r.ż” i F58F „Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.” na podstawie Katalogu grup – Załącznik do Zarządzenia Prezesa z dnia 29 czerwca 2018 r.

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej zużywanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiolki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych.

7.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	0 rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku						
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana						
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym *						

*założono stosowanie wyłącznie Remsima

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant prawdopodobny, perspektywa NFZ bez RSS (z RSS). Oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów		I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący						
Koszt Remsima, bez RSS (z RSS)						
Koszty pozostałe	Koszt realizacji programu: hospitalizacje, diagnostyka					
	Koszt JGP związanych z podaniem i zakupem IFX					
	Koszt dodatkowej opieki medycznej					
Koszty sumaryczne, bez RSS (z RSS)						
Scenariusz nowy						
Koszt Remsima, bez RSS (z RSS)						
Koszty pozostałe	Koszt realizacji programu: hospitalizacje, diagnostyka					
	Koszt JGP związanych z podaniem i zakupem IFX					

Kategoria kosztów		I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
	Koszt dodatkowej opieki medycznej					
Koszty sumaryczne, bez RSS (z RSS)						
Koszty inkrementalne						
Koszt Remsima, bez RSS (z RSS)						
Koszty pozostałe	Koszt realizacji programu: hospitalizacje, diagnostyka					
	Koszt JGP związanych z podaniem i zakupem IFX					
	Koszt dodatkowej opieki medycznej					
Koszty sumaryczne, bez RSS (z RSS)						

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Remsima w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leku Remsima, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych:

7.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. 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	W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał opinie ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał 5-letni horyzont czasowy. Zdaniem analityków horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wynoszący pięć lat, jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Za niewystarczający należy uznać opis przejmowania udziałów leku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane NFZ dotyczące stosowania infl ksymbabu zostały zawarte w rozdz.3.3 <i>Liczebność populacji wnioskowanej</i> .
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima, wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw w 1 roku [redacted] opakowań, w 2 roku [redacted] opakowań.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada bezpłatny dla świadczeniobiorcy poziom odpłatności, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji (BIA wnioskodawcy rozdział 2.1.).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zaproponował refundację wnioskowanej technologii: w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” (BIA wnioskodawcy rozdział 2.1).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił analizę podstawową w trzech wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym. Ponadto wnioskodawca przedstawił 14 wariantów w ramach dodatkowej analizy wrażliwości, każdy przeprowadzony w trzech wariantach zgodnych z analizą podstawową (BIA wnioskodawcy rozdział 2.9).

7.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy, nie zidentyfikowano błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Remsima będzie finansowana w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab.” Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy przemawia fakt, że produkt Remsima jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych: B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”; B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”; B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”; B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”; B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10 K51)”; B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Populacja

Liczebność populacji docelowej, wnioskodawca określił na podstawie danych z wyników badania kwestionariuszowego 4 ekspertów klinicznych.

Wskazanie refundacyjne jest rozszerzone względem wskazania zarejestrowanego. W uzgodnionym programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (ChLC)”, do leczenia infliksymabem włączani są pacjenci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego – Crohna. Podkreślić należy, że zgodnie z ChPL Remsima, produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu tylko i wyłącznie ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Przedstawione w analizie Wnioskodawcy odsetki populacji docelowej określono na podstawie struktury wieku pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w Polsce w latach 2012 – 2014. Założono, że chorych poniżej 18 roku życia wśród wszystkich leczonych z wykorzystaniem leków biologicznych w Polsce było [redacted]. Należy podkreślić, że przedstawione dane dotyczą głównie pacjentów z ciężką postacią ChLC, jednakże wnioskodawca założył, że w/w struktura wieku dotyczyć będzie analizowanej populacji chorych. Oszacowanie odsetka pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną postacią choroby, może stanowić ograniczenie analizy.

W ramach uzgodnionego programu lekowego nie ma wyszczególnionych zapisów dla konkretnych postaci handlowych infliximabu. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ do refundowanych produktów zawierających substancje czynną infliximab zalicza się: Remsima, Flixabi, Inflectra, Remicade. Podstawę limitu dla grupy 1050.3, „blokery TNF – infliksimab” wyznacza produkt leczniczy Flixabi, jednak jego udział wynosi 0% zgodnie z komunikatem DGL z dnia 23 sierpnia 2018 r.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności populacji docelowej. Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest oparte na opinii ekspertów. Należy podkreślić, że docelowy wzrost liczby pacjentów pediatrycznych leczonych w programie

po wprowadzeniu proponowanej zmiany, oszacowano na podstawie opinii dwóch ekspertów, które były rozbieżne.

Opinie dwóch ekspertów odnośnie wzrostu liczby pacjentów dorosłych są zbliżone.

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 8 BIA wnioskodawcy):

- „Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet.”
- „Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski. Rozważany problem decyzyjny dotyczy aspektu, który może być opisany i wyjaśniony wyłącznie przez ekspertów z zakresu praktyki klinicznej leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna z Polski.”
- „Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.”

Koszty

W analizie wpływu na budżet dane kosztowe refundowanych technologii opcjonalnych w aktualnie realizowanym programie lekowym, zaczerpnięto z komunikatu DGL z 14 marca 2018 r. oraz z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r

Dodatkowo uwzględniając zapisy ustawy refundacyjnej (art. 9 ust 2) może wystąpić problem z realizacją świadczenia, bowiem zapisy ustawy zobowiązują świadczeniodawcę do zakupu leku po cenie nie wyższej niż limit finansowania.

Zgodnie z wytycznymi HTA dot. horyzontu czasowego, powinno się stosować przedział czasu do ustalenia równowagi na rynku, tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów. Eksperti kliniczni w swoich opiniach wskazywali moment stabilizacji od 3 do 5 lat. Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wynoszący 5 lat, zdaniem analityków jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

7.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił trzy warianty wielkości analizowanej populacji: wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny. Testowano najważniejsze założenia strukturalne i wartości parametrów modelu Analizy ekonomicznej, którego wyniki wykorzystano przy ocenie średnich rocznych kosztów generowanych przez pacjentów z analizowanej populacji oraz newralgiczne założenia dotyczące wielkości populacji docelowej. Opis scenariuszy analizy wrażliwości znajduje się w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 2.9, str. 41, tabela 18.

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził 14 scenariuszy analizy wrażliwości (każdy przedstawiony w wariacie najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym analizy podstawowej). W ramach większości scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy, finansowanie wnioskowanej technologii wiąże się ze wzrostem wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W ramach analizy wrażliwości, największą zmianę w inkrementalnych wydatkach z budżetu płatnika publicznego pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs. istniejący), względem analizy podstawowej zaobserwowano w 4 scenariuszach:

- średnia liczba pacjentów w programie w latach 2015 – 2016 (zmiana od -54% do +22% względem wyników analizy podstawowej);
- pełne zużycie infliksymabu wśród 100% pacjentów leczonych w trakcie roku (zmiana od +44% do +58% względem wyników analizy podstawowej);
- koszt dodatkowej opieki w zakresie 95% przedziału ufności (zmiana od -29% do +20% względem wyników analizy podstawowej);

W poniższej tabeli przedstawiono jedynie scenariusze mające największy wpływ na wnioskowanie, czyli takie w których zaobserwowano zmiany przekraczające 25% wyników analizy podstawowej. Wszystkie wyniki analizy wrażliwości znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdziale 3.5, str. 54-55, tabela 23.

Tabela 48. Wyniki scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy [PLN]. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Kategoria kosztów	Różnica w wydatkach				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Analiza podstawowa					
SA00 – wariant prawdopodobny					
SA01 – wariant minimalny					
SA02 – wariant maksymalny					
Scenariusze dodatkowe					
Średnia liczba pacjentów w programie w latach 2015 – 2016					
SA03 – wariant prawdopodobny					
SA04 – wariant minimalny					
SA05 – wariant maksymalny					
Pełne zużycie infliksymabu (100% leczonych w trakcie roku)					
SA09 – wariant prawdopodobny					
SA10 – wariant minimalny					
SA11 – wariant maksymalny					
Koszt dodatkowej opieki 95% UCI					
SA21 – wariant prawdopodobny					
SA22 – wariant minimalny					
SA23 – wariant maksymalny					
Scenariusze dodatkowe					
SA42 – wariant prawdopodobny					
SA43 – wariant minimalny					
SA44 – wariant maksymalny					

7.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach proponowanego programu. Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie wpływu na budżet wykazano, że objęcie finansowaniem produktu leczniczego Remsima w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, będzie wymagać dodatkowych wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie podstawowym wykazały, iż dodatkowe wydatki, które poniesie NFZ w związku z finansowaniem infliksymabem we wnioskowanym wskazaniu wynosić będą:

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na oszacowania miała średnia liczba pacjentów w programie w latach 2015 – 2016, pełne zużycie infliksymabu wśród pacjentów leczonych w trakcie roku, koszt dodatkowej opieki, [Redacted text block]. Testowane w ramach analizy wrażliwości parametry spowodowały zmiany wyników analizy podstawowej w zakresie [Redacted text block]

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W niniejszej analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie oszczędnościowe, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach rozszerzonych wskazań w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, w trakcie pięciu pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Propozycja uwolnienia środków finansowych polega na objęciu refundacją wybranego leku biopodobnego, po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu ceny tego leku zapewniającej co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczanego na refundację ceny leku oryginalnego.

W analizie przyjęto założenie zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy o refundacji leków urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa od 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Wysokość oszczędności uwolnionych w związku z realizacją proponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [PLN]

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	Suma
Koszty w BIA*						
Oszczędności**						
Dodatkowe oszczędności						

* Maksymalne dodatkowe koszty bez RSS dla płatnika publicznego uzyskane w ramach BIA; **Oszczędności wynikające z proponowanego przez Wnioskodawcę rozwiązania

Realizacja proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości [redacted] w horyzoncie 5 lat.

Łączna suma szacowanych przez wnioskodawcę środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przy realizacji „nowego scenariusza”, może generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] w okresie 5 lat.

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 50. Ocena proponowanych zmian zapisów programu lekowego

Projekt programu	Obowiązujący program	Komentarz Agencji
Kryteria włączenia do leczenia infliksymabem		
<p>Dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia:</p> <p>1) „umiarkowana lub ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 31 punktów)”</p> <p>Dorośli od momentu ukończenia 18 roku życia:</p> <p>1) „umiarkowana lub ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 220 punktów)”</p>	<p>Dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia:</p> <p>1) „ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów)”</p> <p>Dorośli od momentu ukończenia 18 roku życia:</p> <p>1) „ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów)”</p>	<p>Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie populacji leczonej w programie o pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. Jest to zbieżne z populacją kwalifikowaną do badań rejestracyjnych ACCENT I oraz REACH, które obejmowały pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywności chLC, a także z wytycznymi praktyki klinicznej. Proponowana zmiana również wydaje się być uzasadniona w świetle opinii ekspertów.</p> <p>Warto jednak podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmujące populację pediatryczną jest niezgodne z europejską rejestracją - Remsima wskazany jest do <u>leczenia pacjentów 6-17 lat tyko z ciężką postacią chLC</u>. Z raportu EPAR wynika, że komitet CHMP rekomendował objęcie leczeniem pacjentów pediatrycznych z wyłącznie ciężką postacią choroby, ze względu na niepewność odnośnie bezpieczeństwa leku w dłuższym horyzoncie czasowym (aspekt ten przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji).</p>
Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia infliksymabem		
Brak zapisu dotyczącego kobiet w ciąży i karmiących piersią	„10) ciąża lub karmienie piersią”	Projekt programu dopuszcza możliwość leczenia IFX kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Jest to zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej (patrz rozdz. 4.3.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne). W wytycznych zaznaczano jednak, aby stosowanie anti-TNF u kobiet w ciąży ograniczyć do pierwszych dwóch trymestrów. Do proponowanej zmiany pozytywnie odnieśli się także eksperci (tabela poniżej). Na podstawie odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dowodów można stwierdzić, że stosowanie IFX nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań w ciąży i podczas porodu oraz wystąpienia wad rozwojowych u potomstwa. Odnośnie bezpieczeństwa leku podczas karmienia piersią, odnalezione dowody są sprzeczne pod względem przenikania IFX do mleka matki, ale jednocześnie nie wykazano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych u potomstwa karmionego mlekiem matki.
Brak zapisu.	„Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu”	
Ponowna kwalifikacja do programu		
<p>„Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1. (...) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI >10 punktów lub CDAI >150 punktów.</p>	<p>„Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej:</p> <p>1. (...) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI >10 punktów.”</p>	<p>Zapisy proponowanego programu lekowego rozszerzają kryteria ponownej kwalifikacji w przypadku nawrotu choroby o populację osób dorosłych. Zapis ten wydaje się zasadny w opinii ekspertów (tabela poniżej). Ponadto zakresy wskaźników PCDAI oraz CDAI są zgodne z ogólnie przyjętą w badaniach klinicznych definicją nawrotu choroby, chociaż wytyczne brytyjskie i europejskie precyzują definicję nawrotu u dorosłych jako CDAI >150 oraz wzrost CDAI o >70 względem wartości początkowej⁴. W analizie klinicznej ocenę odpowiedzi na ponowne leczenie IFX przeprowadzono głównie w oparciu o badania retrospektywne. Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku wznowienia terapii IFX wynosił od 79% do 100%.</p>
<p>2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie.</p> <p>3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją nie stanowi ryzyka dla pacjenta.”</p>		

⁴ Wytyczne PTG 2012, ECCO-EFCC 2017, NICE 2012

Projekt programu	Obowiązujący program	Komentarz Agencji
Definicja odpowiedzi na leczenie		
<p>„Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów”</p> <p>„Za odpowiedź należy uznać zmniejszenie PCDAI o przynajmniej 15 punktów lub CDAI o przynajmniej 70 punktów”</p>	<p>„Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów”</p>	<p>We wnioskowanym programie istnieją dwie wykluczające się definicje odpowiedzi na leczenie dla populacji pediatrycznej. Sugeruje się ujednoczenie zapisów tak, by nie było wątpliwości co do poprawności ich stosowania. Ponadto dodano definicję odpowiedzi w skali CDAI dla osób dorosłych, dotychczas ocena odpowiedzi w tej populacji pozostawiona była lekarzowi prowadzącemu.</p> <p>Zgodnie z badaniem rejestracyjnym dla populacji dorosłych ACCENT I odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej.</p> <p>Natomiast w badaniu dla populacji pediatrycznej REACH odpowiedź na leczenie definiowana była jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI ≤ 30 punktów.</p> <p>Mając na uwadze kryteria włączenia do badań, najbliższa im jest druga z definicji zawartych w proponowanym programie.</p> <p>Warto nadmienić, iż w ramach poprzednich ocen produktów leczniczych zawierających IFX stosowanych w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” wskazywano na ograniczenia skali CDAI/PCDAI i sugerowano, aby ocenę odpowiedzi na leczenie pozostawić lekarzowi⁵.</p>

Tabela 51. Inne uwagi Agencji

Zapisy programu	ChPL Remsima	Komentarz Agencji
<p>„W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, <u>jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</u>”</p>	<p>„Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)</p> <p>Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab <u>można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji.</u> W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p>	<p>Zapis dotyczący ponownego włączenia do leczenia infliksymabem w przypadku zaistnienia zaostrzenia choroby zarówno w proponowanym programie jak i aktualnie obowiązującym jest niezgodny z zapisami ChPL Remsima. Zgodnie z ChPL, IFX należy podać ponownie w ciągu 16 tygodni od zakończenia poprzedniego leczenia, natomiast według programu lekowego kolejne podanie ma nastąpić po upływie 16 tygodni. Na ten aspekt zwraca także w swojej opinii uwagę prof. Reguła (tabela powyżej) oraz analitycy Agencji w ramach oceny leku Remsima w 2015 r. (AOTMiT-OT-4351-45/2015). Zwlekanie z leczeniem pacjentów z nawrotem/zaostrzeniem choroby może doprowadzić do powikłań oraz obniżyć skuteczność ponownego leczenia biologicznego.</p> <p>Ponadto obecny zapis w programie nie precyzuje, czy odnosi się do populacji ogólnej, czy wyłącznie pediatrycznej. W świetle aktualnej treści programu kryteria ponownego włączenia do leczenia IFX zdefiniowane są tylko dla pacjentów pediatrycznych. Natomiast analizowany zapis sugeruje, że w wyn ku zaostrzenia choroby ponownie kwalifikowani mogą być także dorośli, jednak bez spełnienia jakichkolwiek kryteriów (brak definicji zaostrzenia choroby). Warto jednak zaznaczyć, że w proponowanym przez wnioskodawcę programie w kryteriach ponownej kwalifikacji uwzględniono grupę dorosłych, co w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej rozwiąże ww. niejasności (patrz tabela wyżej).</p>

⁵ AOTMiT-OT-4351-45/2015, AOTMiT-OT-4351-49/2015

Tabela 52. Opinie ekspertów dotyczące proponowanego programu lekowego

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
Rozszerzenie kryteriów włączenia o pacjentów z umiarkowaną, czynną postacią chLC	„Jest to w pełni uzasadnione. Tzw. umiarkowana postać choroby ma nasilenie, które uniemożliwia normalne funkcjonowanie, tzn. pracę i naukę, ponieważ osłabienie, ból, biegunka, niedokrwistość powodują znaczne pogorszenie wydolności organizmu. Wszystkie badania kliniczne obejmują obecnie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, u których nieskuteczne było wcześniejsze leczenie, ponieważ niepodjęte interwencji skazuje takich chorych na vegetację.”	„Obniżenie kryteriów włączenia (...) jest uzasadnione m.in. tym, że dorażne a zwłaszcza odległe efekty terapii są lepsze gdy leczenie biologiczne zaczyna się wcześniej i przy mniejszej destrukcji przewodu pokarmowego (...) Ponadto większość badań rejestracyjnych leków biologicznych, jak i opracowań wtórnych na których się opieramy dotyczyło oceny działania leków biologicznych w postaci średniej do ciężkiej (...) W coraz większej liczbie analiz dotyczących leczenia biologicznego wskazaniem do terapii nie są wskaźniki PCDAI czy CDAI tylko czynniki niepomyślnego rokowania (...)”	„Tak. Badania dokumentują, że włączenie leczenia biologicznego metodą step up przynosi bardziej trwałe efekty”
Usunięcie z kryteriów wyłączenia kobiet w ciąży lub karmiących piersią	„(...) Ciąża w trakcie leczenia biologicznego nie wymaga natychmiastowego odstawienia leków, bo nie ma dowodów na to, że leczenie stanowi zagrożenie dla dziecka. Aby zmniejszyć do minimum stężenie leku we krwi dziecka w chwili urodzenia zaleca się tam, gdzie to możliwe, przerwać leczenie około 24 tygodnia ciąży. Zalecenia European Crohn's and Colitis dotyczące leczenia w czasie ciąży (...) Zakaz leczenia kobiet w ciąży występujący w kryteriach programu jest sprzeczny z tymi wytycznymi.”	Najnowsze dane (...) wskazują coraz bardziej na to, że infliksimab stosowany podczas ciąży jest stosunkowo bezpieczny i może być uwzględniony jako sposób terapii kobiet w ciąży (...) Najnowsze badanie wskazuje także, że kobiety otrzymujące inflksimab (oraz inne leki m.in. biologiczne) mogą bezpiecznie karmić piersią (...)”	„Brak dowodów naukowych (jedynie pojedyncze doniesienia). Natomiast korzyści tego leczenia są oparte na doświadczeniach indywidualnych.”
Rozszerzenie kryteriów ponownego włączenia o populację dorosłych	„U sporej części pacjentów choroba nawraca zaraz po odstawieniu leku i w tej grupie nie należy czekać aż choroba osiągnie dużą aktywność, a potem nie powinno się przerywać leczenia dopóki jest skuteczne. Natomiast zapis pozwalający ponownie włączyć pacjenta do programu dopiero po 16 tygodniach jest szkodliwy i okrutny. Jeśli rezygnacja z planowanej dawki po 4 lub 8 tygodniach doprowadzi do nawrotu choroby, to czekając 16 tygodni skazujemy osoby anty-TNF zależne na przynajmniej dwa, a w części przypadków trzy miesiące nasilenia aktywności choroby.”	„Jako pediatra nie czuję się na siłach wydawać opinii w tej sprawie.”	„Tak – w aspekcie zwiększenia kryteriów włączenia do programu.”

	Leczenie należy wznowić z chwilą nawrotu aktywności choroby."		
Kryteria kwalifikacji	-	„Bez zastrzeżeń choć w przyszłości można by wziąć pod uwagę niektóre czynniki ryzyka.”	„CDAI – nie zawsze odzwierciedla stopień zaawansowania choroby.”
Badania przy kwalifikacji	„Pacjenci z chorobą Crohna jelita grubego trwającą 8 lat i więcej przed rozpoczęciem leczenia powinni mieć wykonaną ocenę całego jelita (lub pozostawionej części jelita u pacjentów po operacji) w ramach nadzoru onkologicznego.”	„Bez zastrzeżeń”	-
Monitorowanie leczenia	-	„Bez zastrzeżeń. Wskazane by było włączenie do monitorowania oznaczenia stężenia infliksymabu tuż przed trzecią dawką indukcyjną oraz w przypadku spadku odpowiedzi (wtedy poza stężeniem wskazane wykonanie p.ciał przeciw infliksymabowi.”	-
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa	-	„W przypadku spadku odpowiedzi klinicznej, wzrostu kalprotektyny w kale wskazane oznaczenie stężenia infliksymabu i wykonanie p.ciał przeciw infliksymabowi.”	-
Czas leczenia w programie	„Jak wspomniano wyżej”	„Rozsądny i przy stosunkowo przystępnych kryteriach powrotu do terapii całkowicie do zaakceptowania, zwłaszcza, że wiele prac wskazuje, że powrót nawet do tego samego p.ciała przeciw TNF-alfa jest z reguły możliwy i skuteczny.”	„Czas leczenia jest dużym czynnikiem ograniczającym.”
Kryteria wyłączenia	-	„Bez zastrzeżeń”	-

10. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Remsima (infliksymab) we wnioskowanym wskazaniu zaktualizowano wyszukiwanie przeprowadzone na potrzeby oceny leku Remsima w 2015 r. (AOTMiT-OT-4351-45/2015) 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/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono dnia 04.10.2018 przy zastosowaniu słowa kluczowego remsima/infliximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje odnoszące się bezpośrednio do leku Remsima (PBAC 2015, HAS 2014, SMC 2014 oraz AWMSG 2014). W rekomendacjach tych wskazywano, by refundacja leków biopodobnych zawierających infliksymab (Remsima, Inflectra) obejmowała te same wskazania jak w przypadku leku oryginalnego Remicade. Większość rekomendacji dla Remicade zaleca finansowanie infliksymabu u pacjentów z ciężką, czynną postacią chLC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi. Trzy rekomendacje: kanadyjska CADTH 2016, francuska HAS 2012 oraz australijska PBAC 2007 uwzględnia finansowanie infliksymabu także w umiarkowanej postaci choroby (PBAC tylko w populacji pediatrycznej). Należy jednak zwrócić uwagę, że zidentyfikowane zalecenia dotyczące finansowania Remicade opublikowano przed zarejestrowaniem przez EMA wskazania obejmującego umiarkowany przebieg choroby, które miało miejsce w 2011 r.⁶ Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla leku Remsima (infliksymab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>PBAC 2015 (Australia)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC zarekomendował umieszczenie produktu leczniczego Remsima/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 infliksymabu 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) infliksymabu u chorych w wieku od 6 do 17 lat z PCDAI$>$30, opornych na konwencjonalne leczenie, na podstawie akceptowalnego wyniku analizy kosztów-efektywności w porównaniu z placebo oraz zgodnie z uwagami i zaleceniami zawartymi w przedmiotowym dokumencie. • <u>Rekomendacja pozytywna z 2010 r.:</u> PBAC wydał pozytywną decyzję o umieszczeniu infl ksymbabu 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 okołodobywowej lub jelitowej w oparciu o wysoki, aczkolwiek akceptowalny stosunek kosztów do efektywności.

⁶ https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/remicade-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/remicade-h-c-240-ii-0142-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 04.10.2018)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2016 (Kanada)</p>	<p>Wskazania rozpatrywane w niniejszej rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie objawów, indukcja i utrzymanie remisji klinicznej i gojenie błony śluzowej oraz zmniejszenie stosowania kortykosteroidów u dorosłych pacjentów z chLC o umiarkowanej do ciężkiej aktywności, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na kortykosteroidy i / lub aminosalicylany. Inflectra może być stosowany samodzielnie lub w połączeniu z konwencjonalną terapią. • Leczenie chLC z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie zareagowali pomimo pełnego i odpowiedniego przebiegu leczenia konwencjonalnym. • Zmniejszenie objawów, indukcja i utrzymanie remisji klinicznej i gojenia się błony śluzowej oraz zmniejszenie lub wyeliminowanie stosowania kortykosteroidów u dorosłych pacjentów z chLC o umiarkowanej do ciężkiej aktywności, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie (tj. aminosalicylany i / lub kortykosteroidy i / lub immunosupresanty). <p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Zaleca się, aby Inflectra była refundowana zgodnie z zatwierdzonymi przez Health Canada wskazaniami do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, przetoki w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, jeśli następujące kryterium kliniczne i warunki są spełnione: Kryteria kliniczne: pacjenci, dla których infliksimab jest najbardziej odpowiednią opcją leczenia. Warunki: refundacja na zasadach podobnych do Remicade; koszt leczenia powinien przynieść znaczne oszczędności w porównaniu do kosztu leczenia Remicade.</p>
<p>HAS 2014 (Francja)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS zarekomendował umieszczenie infliksymabu (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> 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 (infl ksymb):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rekomendacja pozytywna z 2004 r.:</u> HAS zarekomendował umieszczenie infliksymabu 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 infliksymabu 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 infliksymabu 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.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p align="center">SMC 2014 (Szkocja)</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 (infl ksymbab):</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 infl ksymbabem, w porównaniu do placebo wiązało się z dłuższym czasem do utraty odpowiedzi, jednakże przedstawione przez producenta uzasadnienie stosunku kosztów leczenia do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji SMC. • <u>Rekomendacja negatywna z 2007 r.:</u> stosowanie infliksymbabu w leczeniu podtrzymującym chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których nie wystąpiła odpowiedź na pełny i właściwy schemat konwencjonalnego leczenia kortykosteroidami i/lub środkami immunosupresyjnymi, lub u pacjentów, u których występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. Leczenie podtrzymujące infl ksymbabem, w porównaniu z placebo u pacjentów z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, wiązało się z częstszym występowaniem remisji klinicznej i dłuższym czasem do utraty odpowiedzi, jednakże producent nie przedstawił odpowiednich dowodów ekonomicznych wystarczających do akceptacji przez SMC.
<p align="center">AWMSG 2014 (Walia)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Produkt leczniczy Remsima powinien być przepisywany w ramach zarejestrowanych wskazań do stosowania, zgodnie z rekomendacjami NICE i AWMSG dla produktu leczniczego Remicade.</p> <p>Ze względu na możliwość występowania niewielkich różnic między biopodobnymi lekami zawierającymi infliksymbab, 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 infliksymbab (lek Remsima) powinien być przepisywany pod nazwą handlową, aby uniknąć automatycznego przepisywania zamienników, co również może być pomocne przy nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p> <p>Remicade (infl ksymbab):</p> <p><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>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p style="text-align: center;">NICE 2010 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Infliksymab i adalimumab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (włączając leki immunosupresyjne i/lub kortykosterydy), lub u których występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji konwencjonalnego leczenia. Leczenie powinno być stosowane do czasu jego niepowodzenia (włączając konieczność przeprowadzenia operacji) a bo przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym okresie zalecana jest ponowna ocena stanu chorobowego w celu określenia zasadności kontynuowania leczenia.</p> <p>Infliksymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jest zalecany jako opcja leczenia u pacjentów z aktywną przetokową postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne leczenie (włączając antybiotykoterapię, drenaż oraz leczenie immunosupresyjne), lub u których występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji konwencjonalnego leczenia. Leczenie powinno być stosowane do czasu jego niepowodzenia (włączając konieczność przeprowadzenia operacji) a bo przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym okresie zalecana jest ponowna ocena stanu chorobowego w celu określenia zasadności kontynuowania leczenia.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane wyłącznie pod warunkiem aktywności choroby określonej w oparciu o objawy kliniczne, markery biologiczne oraz badania, w tym badanie endoskopowe jeśli jest to konieczne. Dodatkowo, u pacjentów ze stabilną remisją zaleca się rozważenie próbnego zakończenia terapii. U pacjentów kontynuujących leczenie należy dokonywać okresowej oceny choroby nie rzadziej niż co 12 miesięcy w celu określenia zasadności kontynuowania terapii. Pacjenci z nawrotem choroby po zakończeniu terapii, powinni mieć opcję ponownego wznowienia leczenia.</p> <p>Infliksymab 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.

11. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	-	-	-
Belgia	-	-	-
Bulgaria	75%	Ograniczenia w sposobie przepisywania w różnych wskazaniach: do ekspertyzy zgodnie z art. 78 pkt. 2	NIE
Chorwacja	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	100%	Leczenie ciężkiej, czynnej postaci Crohna ze skomplikowanym przebiegiem, u których pomimo pełnej i odpowiedniej terapii kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi brak odpowiedzi na to leczenie, którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania. Leczenie ciężkiej, czynnej postaci Crohna u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat ze skomplikowanym przebiegiem, u których pomimo pełnej i odpowiedniej terapii obejmującej kortykosteroid, immunomodulator i podstawowe leczenie dietetyczne brak odpowiedzi na to leczenie lub którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania.	NIE
Dania	-	-	-
Estonia	-	-	-
Finlandia	-	-	-
Francja	-	-	-
Grecja	-	-	-
Hiszpania	-	-	-
Holandia	-	-	-
Irlandia	-	-	-
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	-	-	-
Łotwa	100%	Przepisuje gastroenterolog lub pediatra-gastroenterolog, zgodnie z opinią konsylium lekarskiego szpitali Rigas Austrumu klinikas universitates slimnica albo Bernu klinikas universitates slimnica pacjentom niedostatecznie reagującym na wcześniejszą terapię adalimumabem.	NIE
Malta	-	-	-
Niemcy	-	-	-
Norwegia	-	-	-
Portugalia	-	-	-
Rumunia	100%	Leczenie jest przepisywane i monitorowane przez lekarza ze specjalizacją w dziedzinie gastroenterologii i chorób wewnętrznych (placówki medyczne wyznaczone przez Ministerstwo Zdrowia Publicznego)	NIE
Słowacja	100%	Tak, ograniczenia wskazań i przepisywania	NIE
Słowenia	-	-	-
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	-	-	-
Węgry	0%*	Bd.	NIE
Wielka Brytania	-	-	-
Włochy	-	-	-

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Remsima jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 5 rozpatrywanych

krajach finansowanie leku jest ograniczone do warunków przedstawionych powyżej. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

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

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.07.2018, znak PLR.4600.202.2018.12.PB (data wpływu do AOTMiT 19.07.2018), 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie finansowanego w ramach programu lekowego wskazania do umiarkowanej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci i młodzieży.

Warto zwrócić uwagę, że o ile wnioskowane wskazanie obejmujące dorosłych pacjentów jest zbieżne z rejestracyjnym, to **w przypadku populacji pediatrycznej wykracza poza rejestrację leku: zgodnie z ChPL Remsima, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w ciężkiej postaci.**

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.

ChLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji.

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*).

Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną do IFX wskazał placebo (dodane do BSC). Aktualnie żaden lek objęty programem „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” (załącznik B.32 oraz B.32.a do Obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.) nie jest finansowany w umiarkowanej, czynnej postaci chLC.

Ponadto, jako dodatkowy potencjalny, przyszły komparator uwzględniono adalimumab (nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu).

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badania klinicznego właściwego dla analizowanego problemu decyzyjnego, tj. porównującego skuteczność i bezpieczeństwo infliksymbabu w populacji dzieci, młodzieży i dorosłych z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna względem wybranych komparatorów.

Odnaleziono 3 prospektywne badania z randomizacją dla populacji szerszej niż wnioskowana, czyli chorych z umiarkowaną i ciężką aktywnością chLC, w tym 2 dotyczące populacji dorosłych pacjentów: ACCENT I i Targan 1997 oraz 1 obejmujące dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna: badanie REACH. Badanie Targan 1997 oceniało efektywność kliniczną IFX wyłącznie po jednokrotnym podaniu, w związku z tym analitycy odstąpili od przedstawiania jego wyników w niniejszej analizie klinicznej.

Warto zaznaczyć, iż przedstawione w analizie wnioskodawcy dowody były już przedmiotem oceny Agencji w ramach poprzedniego wniosku dla produktu leczniczego Remsima w 2015 r.

Populacja dorosłych pacjentów (badanie ACCENT I):

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

- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CDAI <150 pkt) w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali remisję od 14. do 54. tygodnia;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu i utrzymali odpowiedź w 30. oraz 54. tygodniu badania;
- istotnie statystycznie dłuższą medianą czasu do utraty odpowiedzi na leczenie;
- istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów, którzy przerwali leczenie kortykosteroidami (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu);
- istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem pacjentów, których poddano hospitalizacji (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu).
- większą poprawą jakości życia mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza IBDQ oraz SF-36 zarówno w 30. jak i 54. tygodniu obserwacji.

Populacja dzieci i młodzieży (badanie REACH):

Badanie REACH porównywało różne schematy podawania IFX, stąd w analizie przedstawiano wyniki tylko dla jednego ramienia, w którym dawkowanie było zgodne z programem lekowym. Wykazano, iż stosowanie IFX co 8 tygodni skutkowało uzyskaniem:

- odpowiedzi na leczenie u 73% oraz 63,5% chorych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu;
- remisji choroby u 59,6% w 30. tygodniu oraz 55,8% badanych w 54. tygodniu obserwacji;
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem IMPRACT III o 24,7 pkt oraz 26,5 pkt względem wartości początkowych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu terapii

Ponadto, spośród 36 pacjentów stosujących kortykosteroidy na początku badania, 15 przerwało ich przyjmowanie po fazie indukcyjnej (w 10. tygodniu). Do końca obserwacji, tj. do 54. tygodnia, 10 na 12 chorych z ramienia IFX podawanym co 8 tygodni, zakończyło terapię kortykosteroidami.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dodatkowo odnaleziono 42 opracowania wtórne. Analogicznie jak w przypadku badań pierwotnych uwzględnionych w niniejszej analizie, wtórne doniesienia nie odpowiadały w pełni analizowanemu problemowi decyzyjnemu, tj. obejmowały populację szerszą niż wnioskowana. Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają wnioski płynące z głównej analizy wnioskodawcy – IFX wykazał przewagę nad placebo w indukcji i utrzymaniu remisji oraz charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa w terapii pacjentów z chLc. Stosowanie IFX wiązało się z redukcją ryzyka hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych, a także prowadziło do wygojenia śluzówki jelita.

Skuteczność IFX po nawrocie choroby:

Ocenę odpowiedzi na ponowne leczenie IFX przeprowadzono głównie w oparciu o badania retrospektywne. Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku wznowienia terapii IFX wynosił od 79% do 100%.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja dorosłych

Analiza bezpieczeństwa badania ACCENT I wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5mg/kg w porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie większym odsetkiem pacjentów rezygnujących z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i większą częstością reakcji na wlew oraz znamienne statystycznie mniejszą częstością występowania przeciwciał skierowanych przeciwko IFX.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ~30% chorych z grupy IFX 5 mg/kg. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w analizowanym ramieniu IFX należały: infekcje wymagające leczenia antybiotykowego (33%) oraz reakcje na wlew (23%).

Populacja pediatryczna

Zarówno podczas terapii indukcyjnej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego IFX dawką 5 mg/kg co 8 tygodni, częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wynosiła ~95%. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano

u 15% badanych i dotyczyły one głównie obszaru żołądkowo-jelitowego. Analogicznie jak w populacji osób dorosłych z badania ACCENT I, do najczęściej występujących zdarzeń w badaniu REACH podczas terapii podtrzymującej należały infekcje (74%), w tym przeważnie górnych dróg oddechowych (36%) oraz reakcje na wlew (17%).

Kobiety w ciąży

Ocenę bezpieczeństwa IFX u kobiet w ciąży przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny Nielsen 2013, bazujący głównie na opisach przypadków/seriach przypadków, dane z rejestru TREAT oraz 1 retrospektywne badanie Kolar 2018. Autorzy analizy wnioskodawcy skupili się na doniesieniach, w których uwzględniono więcej niż 5 kobiet.

Wyniki odnalezionych publikacji sugerują, że leczenie IFX kobiet w ciąży charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych różnic pod względem wystąpienia powikłań w trakcie ciąży i porodu oraz pod względem zaburzeń stanu zdrowia noworodka między grupą matek leczonych IFX a kobietami nieotrzymującymi leku.

Kobiety karmiące piersią

Efektywność IFX w populacji kobiet karmiących piersią analizowano na podstawie opisów 5 pojedynczych przypadków.

Wnioski z odnalezionych dowodów nie są spójne, wobec czego nie można jednoznacznie stwierdzić, czy IFX przenika do mleka karmiących matek. Natomiast w opisach poszczególnych przypadków nie wskazano, by lek wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u potomstwa karmionego piersią.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.

Program ulegnie rozszerzeniu o populację pacjentów bez przetok okołodobytowych, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna, postać umiarkowana chLC) lub CDAI z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych, postać umiarkowana chLC) w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej) i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Należy jednak podkreślić, że implementowane do modelu dane z zakresu skuteczności klinicznej (indukcja odpowiedzi na leczenie, ryzyko zabiegu chirurgicznego) dotyczą populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią chLC, czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Przy obliczaniu pozostałych parametrów (ryzyko utraty odpowiedzi, odsetek remisji klinicznych, ryzyko dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych) uwzględniono badania obejmujące populację pediatryczną, jednak nadal we wskazaniu szerszym niż refundacyjne tzn. pacjenci pediatryczni z umiarkowaną i ciężką postacią chLC.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu Remsima z placebo oraz analizę minimalizacji-kosztów (CMA) dla porównania produktu Remsima z infliksymabem finansowanym w ramach JGP i w porównaniu z adalimumabem. Wnioskodawca przedstawił jeden model farmakoekonomiczny dla dzieci, młodzieży i dorosłych i wspólne wyniki dla tych grup.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w dwuletnim horyzoncie czasowym dla porównania produktu Remsima vs placebo wyniósł:

[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej i społecznej stosowanie produktu Remsima w miejsce infliksymabu podawanego w ramach JGP jest droższe przy nieuwzględnieniu RSS i jest tańsze w przypadku uwzględnieniu RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce adalimumabu jest tańsze niezależnie od uwzględnionej perspektywy i zastosowania RSS.

Całkowity koszt stosowania leku Remsima (we wszystkich trzech porównaniach) w ramach wnioskowanego programu lekowego w horyzoncie dwóch lat wynosi:

[REDAKTED]

Wyniki analizy wrażliwości (jednokierunkowej i probabilistycznej) świadczą o dużej stabilności modelu w odniesieniu do zmiany kluczowych parametrów analizy oraz potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej. Należy jednak zauważyć, że testowane w ramach analizy wrażliwości parametry z zakresu skuteczności klinicznej dotyczą pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby chLC, czyli populacji szerszej niż populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet wykazano, że objęcie finansowaniem produktu leczniczego Remsima w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, będzie wymagać dodatkowych wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantach podstawowych wykazały, iż dodatkowe wydatki, które poniesie NFZ w związku z finansowaniem infliksymabem we wnioskowanym wskazaniu wynosić będą:

[REDAKTED]

W ramach analizy wrażliwości, największą zmianę w inkrementalnych wydatkach z budżetu płatnika publicznego pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs. istniejący), względem analizy podstawowej zaobserwowano w 4 scenariuszach:

- średnia liczba pacjentów w programie w latach 2015 – 2016 (zmiana od -54% do +22% względem wyników analizy podstawowej);
- pełne zużycie infliksymabu wśród 100% pacjentów leczonych w trakcie roku (zmiana od +44% do +58% względem wyników analizy podstawowej);
- koszt dodatkowej opieki w zakresie 95% przedziału ufności (zmiana od -29% do +20% względem wyników analizy podstawowej);

[REDAKTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy proponowanego programu lekowego:

- obejmują leczeniem chorych z umiarkowaną aktywnością choroby;
- umożliwiają terapię kobietom w ciąży i karmiącym piersią;
- rozszerzają kryteria ponownej kwalifikacji do leczenia IFX o dorosłych pacjentów.

Zmiany, które wymieniono powyżej są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami ekspertów oraz poparte dowodami naukowymi.

Należy zwrócić uwagę, że we wnioskowanym programie zawarto dwie różne definicje odpowiedzi na leczenie.

Ponadto analitycy Agencji podkreślają, że zapis mówiący o wymaganym okresie minimum 16-tygodniowej przerwy między zakończeniem terapii a ponownym leczeniem IFX w wyniku zaostrzenia choroby jest niezgodny z ChPL Remsima.

Wszystkie ww. uwagi przedstawiono szczegółowo w rozdz. 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje odnoszące się bezpośrednio do leku Remsima (PBAC 2015, HAS 2014, SMC 2014 oraz AWMSG 2014). W rekomendacjach tych wskazywano, by refundacja leków biopodobnych zawierających infliksymab (Remsima, Inflectra) obejmowała te same wskazania jak w przypadku leku oryginalnego Remicade. Większość rekomendacji dla Remicade zaleca finansowanie infliksymabu u pacjentów z ciężką, czynną postacią chLC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi. Trzy rekomendacje: kanadyjska CADTH 2016, francuska HAS 2012 oraz

australijska PBAC 2007 uwzględnia finansowanie infliksymabu także w umiarkowanej postaci choroby (PBAC tylko w populacji pediatrycznej). Należy jednak zwrócić uwagę, że zidentyfikowane zalecenia dotyczące finansowania Remicade opublikowano przed zarejestrowaniem przez EMA wskazania obejmującego umiarkowany przebieg choroby, które miało miejsce w 2011 r.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości wnioskodawca nie testował dłuższego horyzontu czasowego (dożywnego).	NIE	Uwagi przedstawiono w rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”

14. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna:

Największym ograniczeniem jest brak badań w pełni odpowiadający ocenianej populacji, czyli pacjentom z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. We wszystkich odnalezionych doniesieniach kwalifikowano szerszą grupę pacjentów, zarówno ze średnią jak i ciężką aktywnością chLC.

Analiza ekonomiczna:

W analizie ekonomicznej przyjęto zbyt krótki horyzont czasowy, uwagi zamieszczono w rozdziale „5.3.Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.

Analiza wpływu na budżet: brak

15. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ACCENT I

- Hanauer 2002 Hanauer S, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317):1541–1549.
- Hanauer 2004 Hanauer SB, Wagner CL, Bala M i wsp. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2(7):542–553.
- Rutgeerts 2004 Rutheerts P, Feagan BC, Lichtenstein GR i wsp. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 126(2):402-413.
- Feagan 2003 Feagan BG, Yan S, Bala M i wsp. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(10):2232-2238.
- Targan 1997 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease: Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029–1035.

REACH

- Hyams 2007 Hyams J, Crandall W, S. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007; 132(3):863–873.
- Crandall 2009 Crandall W, Hyams J, Kugathasan S i wsp. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(2):183-190.
- Hyams 2011 Hyams J, Walters TD, Crandall W i wsp. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27(3):651–662.

Kierkuś 2015

Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A i wsp. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *JPGN* 2015;60: 580–585.

Kierkuś 2012

Kierkuś J, Dądzalski M, Szymańska S i wsp. Maintenance therapy with infliximab for paediatric Crohn's disease: impact on clinical remission and mucosal healing in Polish paediatric patients with severe Crohn's disease. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012, 7 (1): 26–30

ENCORE

D'Haens G, Reinisch W, Colombel J i wsp. Five-year Safety Data From ENCORE, a European Observational Safety Registry for Adults With Crohn's Disease Treated With Infliximab [Remicade®] or Conventional Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 680–689.

TREAT

Lichtenstein G, Feagan B, Cohen R i wsp. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1409–1422.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACG 2018 Lichtenstein G i wsp., ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481–517.
- AGA 2013 Terdiman J i wsp. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013;145:1459–1463.
- CAG 2004 Panaccione R i wsp. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* Vol 18 No 8 August 2004
- ECCO-EFCCA 2017 Sadowski S i wsp. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* Vol 23 No 3 March 2009
- ECCO 2015 Gomollon F i wsp. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 3–25.
- ECCO 2010 Van der Woude CJ i wsp. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 107–124.
- ECCO 2010 Van der Woude CJ i wsp. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 493–510.
- GESA 2018 Clinical Update for General Practitioners and Physicians. Inflammatory Bowel Disease Updated 2018.
- NICE 2012 Crohn's disease. Management in adults, children and young people. Clinical Guideline 152. 10 October 2012.

PTG 2012	Łodyga M i wsp. Wytuczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. <i>Prz Gastroenterol</i> 2012; 7 (6): 317–338.
WCOG 2010	Mahadevan U i wsp. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn ' s and Colitis Organization: Pregnancy and Pediatrics. <i>Am J Gastroenterol</i> 2011; 106:214–223.
WGO 2015	World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Update August 2015.
AWMSG 2014	Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4314 – December 2014. Infliximab (Remsima®) 100 mg powder for concentrate for solution for infusion.
CADTH 2016	Cadth Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Infliximab (Inflectra — Hospira Healthcare Corporation) Indications: Crohn Disease And Ulcerative Colitis.
HAS 2016	Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion. Inflectra, Remsima, Flixabi Biosimilars Of Infliximab, Tnf Inhibitor. July 2016.
HAS 2012	Transparency Committee Opinion. Remicade 100 Mg, Powder For Concentrate For Solution For Infusion B/1 Vial (CIP Code: 562 070-1). 3 October 2012.
NICE 2010	Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease Technology appraisal guidance. Published: 19 May 2010.
PBAC 2007	Public Summary Document. Infliximab, Powder For I.V. Infusion, 100 Mg, Remicade®. March 2007.
PBAC 2010	Public Summary Document. Infliximab, Powder For I.V. Infusion, 100 Mg, Remicade®. July 2007. Public Summary Document. Infliximab, Powder For I.V. Infusion, 100 Mg, Remicade®. March 2010.
SMC 2007-2011	The Scottish Medicines Consortium (SMC): infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade) No. (364/07) The Scottish Medicines Consortium (SMC): infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade) No. (363/07) The Scottish Medicines Consortium (SMC): Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for Infusion, (Remicade®) No.(448/08) The Scottish Medicines Consortium (SMC): Infliximab 100mg powder for concentrate for solution for Infusion, (Remicade®) (No: 739/11)

Pozostałe publikacje

ChPL Remsima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima (dostęp: 29.08.2018)
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. Wielka Interna. Część II. Choroba Leśniowskiego-Crohna. Wydaw: Medical Tribune Polska. Warszawa 2011
AOTMiT-OT-4351-45/2015	Analiza weryfikacyjna: Remsima w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” na: http://bjpold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4194-139-2015-zlc (dostęp: 12.09.2018)
EMA 2007	Scientific discussion Procedure number: EMEA/H/C/240/II/75 na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000240/WC500051562.pdf (dostęp 21.09.2018)
EMA 2011	Assessment Report for Remicade. Procedure No. EMEA/H/C/000240/II/00142. na: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/remicade-h-c-240-ii-0142-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 21.09.2018)
EMA 2013	Assessment Report for Remsima. Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. na: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/remsim-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 21.09.2018)

16. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Infliksymab (Remsima®) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średnio ciężkiej aktywności. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Zał. 2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu pacjentów z średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Zał. 3. Uzupełnienie analizy klinicznej. Produkt leczniczy Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Zał. 4. Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”. Wersja 2.0. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Zał. 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach programu lekowego. Wersja 2.0. ██████████ Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2018.
- Zał. 6. Analiza racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach rozszerzonych wskazań w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach programu lekowego. ██████████ ██████████ Centrum HTA. Kraków, styczeń 2018 (aktualizacja wrzesień 2018).
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.