

Rekomendacja nr 102/2018

z dnia 29 października 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” **pod warunkiem** doprecyzowania zapisów proponowanego programu lekowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu (IFX) w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) przeprowadzono w oparciu o badanie kliniczne bez grupy kontrolnej w przypadku dzieci i młodzieży (badanie REACH), zaś w populacji dorosłych na podstawie badania RCT z grupą kontrolną stosującą placebo (PLC) (badanie ACCENT I).

Wyniki analizy skuteczności w populacji dorosłych pacjentów wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść IFX w zakresie punktów końcowych: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CDAI <150 pkt) w 30. oraz 54. tygodniu badania; odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję od 14. do 54. tygodnia; odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu i utrzymali odpowiedź w 30. oraz 54. tygodniu badania; mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie; odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie kortykosteroidami; odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny; odsetek pacjentów, których poddano hospitalizacji; poprawa jakości życia mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza IBDQ oraz SF-36 zarówno w 30. jak i 54. tygodniu obserwacji.

W przypadku populacji dzieci i młodzieży porównywano różne schematy podawania IFX, przy czym przedstawiano wyniki tylko dla jednego ramienia, w którym dawkovanie było zgodne z wnioskowanym programem lekowym (dawka 5 mg/kg co 8 tygodni). 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 oraz 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.

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 profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych wykazała, że stosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiązało się z istotnymi statystycznie różnicami na niekorzyść IFX w zakresie punktów końcowych: większym odsetkiem pacjentów rezygnujących z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i większą częstością reakcji na wlew oraz mniejszą częstością występowania przeciwciał skierowanych przeciwko IFX. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 30% chorych z grupy IFX w dawce 5 mg/kg. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w analizowanym ramieniu IFX należały: infekcje wymagające leczenia antybiotykowego oraz reakcje na wlew.

W przypadku populacji pediatrycznej zarówno podczas terapii indukcyjnej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego IFX dawką 5 mg/kg co 8 tygodni, częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wynosiła ok. 95%. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15% badanych i dotyczyły one głównie obszaru żołądkowo-jelitowego. Analogicznie jak w populacji osób dorosłych do najczęściej występujących zdarzeń podczas terapii podtrzymującej należały infekcje, w tym przeważnie górnych dróg oddechowych oraz reakcje na wlew.

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.

Efektywność IFX w populacji kobiet karmiących piersią analizowano na podstawie opisów pojedynczych przypadków, przy czym 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.

Populacje kwalifikowane do badań rejestracyjnych ACCENT I oraz REACH obejmowały w przypadku populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią chLC (wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów), a wśród populacji pediatrycznej pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej aktywności chLC (wskaźnik nasilenia choroby PCDAI > 30 punktów). W przypadku populacji dzieci i młodzieży nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFX w populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym tj. pacjentów z umiarkowaną aktywnością chLC, zaś odnalezione badania nie pozwalały na ekstrakcję wyników wyłącznie dla tej populacji pacjentów. W związku z powyższym do analizy włączono badania obejmujące szerszą niż wnioskowana populację, tj. także pacjentów z ciężką postacią choroby. Zatem wnioskowanie o skuteczności IFX we wnioskowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej jest ograniczone.

Warto mieć na względzie, że nie było możliwe bezpośrednie porównanie z adalimumabem. Przeprowadzone porównanie pośrednie, które również wiąże się z ograniczeniami wnioskowania wynikającymi z charakteru metody, nie wykazało różnic istotnych statystycznie między technologią ocenianą a alternatywną.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Remsima w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze we wszystkich rozpatrywanych perspektywach niezależnie od uwzględnienia lub nie instrumentu dzielenia ryzyka. Jednakże należy zwrócić uwagę, że analiza wykazała wrażliwość na zmianę parametrów związanych z efektem leczniczym, co czyniło ocenianą technologię medyczną nieopłacalną względem placebo. Z kolei, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, we wszystkich analizowanych perspektywach stosowanie leku Remsima w miejsce infliksymabu podawanego w ramach świadczenia szpitalnego rozliczanego odpowiednią JGP jest droższe przy nieuwzględnieniu RSS i tańsze w przypadku uwzględnieniu RSS. Natomiast stosowanie produktu Remsima w miejsce adalimumabu jest tańsze niezależnie od uwzględnionej perspektywy i zastosowania RSS.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w zakresie analizy wpływu na budżet płatnika, finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatków płatnika publicznego we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach niezależnie od perspektywy. Przy czym należy mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonej analizy ze względu na niepewność dotyczącą oszacowań liczebności populacji docelowej programu.

Mając powyższe na uwadze zasadne wydaje się pogłębienie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka celem zabezpieczenia maksymalnego poziomu wydatków płatnika publicznego.

Najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chLC wskazują infliksymab jako jedną z opcji terapeutycznych w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Odnaleziono także kilka pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. Jednakże odnalezione rekomendacje odnoszą się głównie do terapii pacjentów dorosłych. Odnaleziono tylko jedno wytyczne kliniczne dotyczące wyłącznie leczenia dzieci i młodzieży z chLC. W rekomendacjach tych, analogicznie jak w pozostałych, terapia anty-TNF zalecana jest w przypadku niepowodzenia leczenia immunomodulatorami.

Warto także 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. 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 anty-infliksymab oraz udokumentowanymi przypadkami młodych pacjentów przyjmujących lek w połączeniu AZA/6-MP, u których rozwinął się hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy HSTL. Z tego względu warty rozważenia byłoby monitorowanie efektów leczenia pacjentów, np. w formie rejestru, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Ponadto w opinii ekspertów klinicznych wskazane byłoby włączenie do monitorowania oznaczenia stężenia infliksymabu tuż przed trzecią dawką indukcyjną oraz w przypadku spadku

odpowiedzi poza oznaczeniem stężenia infliksymabu wskazane byłoby oznaczenie przeciwciał anti-infliksymab. Prezes Agencji popiera wskazane wyżej podejście i uznaje za zasadne również doprecyzowanie zapisów programu lekowego zgodnie z uwagami zawartymi w dalszej części rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305, z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o włączenie do istniejącej grupy limitowej: 1050.3, blokery TNF – infliksymab. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50, 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.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5/100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50/100 tys. mieszkańców. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna. 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.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej, wśród opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w indukcji i podtrzymaniu remisji w przypadku niepowodzenia leczeniem steroidami/immunosupresantami lub ich nietolerancji wskazują grupę leków anti-TNF oraz wedolizumab. W opiniach ekspertów klinicznych wśród technologii opcjonalnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wymieniono leki biologiczne, w tym leki z grupy anti-TNF (adalimumab, golimumab, certolizumab-pegylowany) oraz ustekinumab i wedolizumab.

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. Zdrow. 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. 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).

Wnioskodawca jako komparatory dla infliksimabu w analizowanym wskazaniu przyjął placebo (dodany do najlepszej opieki standardowej BSC) oraz dodatkowo adalimumab (jako przyszły potencjalny komparator).

Aktualnie żaden lek objęty programem „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” 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. Adalimumab jest refundowany tylko u chorych z ciężką postacią chLC. Zgodnie z ChPL Humira adalimumab może być stosowany także w przypadku umiarkowanej aktywności choroby. Wytyczne kliniczne zalecają adalimumab u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci chLC, opornych na leczenie steroidowe/immunosupresyjne, lub u których takie leczenie nie może być zastosowane, co jest tożsame z wnioskowanym wskazaniem. Zatem potencjalnie może on stanowić technologię alternatywną dla infliksymabu. Podsumowując, w opinii Agencji, wybór komparatorów można uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Remsima zawiera substancję czynną infliksymab – chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne. Infliksymab wiąże się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor), ale nie wiąże się z limfotoksyną α TNF β .

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Remsima (infiksimumab) do zarejestrowanych wskazań należą:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS),
- choroba Crohna u dorosłych
 - leczenie 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,
 - leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne),
- choroba Crohna u dzieci i młodzieży
 - leczenie ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży,
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- łuszczykowe zapalenie stawów,
- łuszczyca.

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 – lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w postaci ciężkiej. Ponadto, zapisy

proponowanego programu lekowego umożliwią leczenie kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, a także rozszerzają kryteria ponownego włączenia do programu o dorosłych pacjentów.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu (IFX) we wnioskowanej populacji pacjentów przeprowadzono na podstawie porównania:

- w populacji osób dorosłych z placebo (PLC) (postać umiarkowana):

- ACCENT I (opisane w 10 publikacjach) – badanie wielośrodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: brak danych. Okres obserwacji: 54 tyg. Liczba pacjentów: grupa I (placebo) – 188 osób, grupa II (infliksymab w dawce 5mg/kg) – 192 osoby, grupa III (infliksymab początkowo w dawce 5mg/kg, później w dawce 10mg/kg) – 193 osoby. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenach procedura i utajnienie randomizacji, a w pozostałych domenach jako niskie;

- w populacji pediatrycznej (do 18 lat) bez grupy kontrolnej (postać umiarkowana i ciężka):

- REACH (opisane w 4 publikacjach) – badanie wielośrodowe, nierandomizowane w fazie terapii indukcyjnej, randomizowane w fazie terapii podtrzymującej, otwarte. Celem badania była ocena efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji pediatrycznej chorych ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna w przedziale wiekowym 6-17 lat. Hipoteza badawcza: brak danych. Okres obserwacji: 54 tyg. Liczba pacjentów: grupa I (5 mg/kg IFX co 8 tyg.) – 52, grupa II (5 mg/kg IFX co 12 tyg.) – 51. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenach procedura i utajnienie randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu medycznego oraz zaślepienie oceny wyników, a w pozostałych domenach jako niskie.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy, w przypadku dorosłych pacjentów, włączono również badanie RCT Targan 1997 – oceniające skuteczność i profil bezpieczeństwa infliksymabu z grupą kontrolną placebo. Jednakże w ww. badaniu skuteczność IFX oceniano tylko po jednokrotnym podaniu leku, co nie jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego. W związku z powyższym w niniejszej rekomendacji odstąpiono od przedstawiania wyników badania.

Ze względu na rozszerzenie 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 infliksymabu w ww. populacjach.

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 danych, w których uwzględniono więcej niż 5 kobiet.

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność 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 powyższym do analizy włączono badania, których raportowano odpowiedź na ponowne leczenie IFX po nawrocie choroby:

- 1 badanie prospektywne: Hlavaty 2016 – liczba pacjentów: 6, okres obserwacji leczenia: 12 miesięcy;
- 5 badań retrospektywnych: Casanova 2017, Kennedy 2016, Laharie 2009, Steenholdt 2012, Rodrigo 2001 – liczba pacjentów: w zależności od badania od 13 do 310, okres obserwacji/leczenia: w zależności od badania od 38 tygodni do 2 lat.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem (ADA) w ocenianym wskazaniu. W związku z powyższym dodatkową analizę efektywności IFX w leczeniu ciężkiej i umiarkowanej postaci chLC przeprowadzono w oparciu o:

- 3 badania prospektywne: randomizowane pilotażowe Tursi 2014 (liczba pacjentów: IFX N=10, ADA N=10, okres obserwacji/leczenia: 12 mies.), dostępne jedynie w formie abstraktu Baima 2016 (liczba pacjentów: IFX n=7, ADA n=9, okres obserwacji/leczenia: 54 tyg.) oraz prospektywne opisowe Doecke 2017 (liczba pacjentów: IFX n=183, ADA n=144, okres obserwacji/leczenia: 12 mies.);
- 11 badań retrospektywnych: Kotze 2015 (liczba pacjentów: IFX n=59, ADA n=37, okres obserwacji/leczenia: 12 mies.), Preda 2016 (liczba pacjentów: IFX n=21, ADA n=23, okres obserwacji/leczenia: 33 mies.), Tursi 2014 (liczba pacjentów: IFX n=59, ADA n=67, okres obserwacji/leczenia: 36 mies.), Benmassaoud 2018 (liczba pacjentów: IFX n=143, ADA n=77, okres obserwacji/leczenia: 12 mies.), Otake 2017 (liczba pacjentów: IFX n=39, ADA n=29, okres obserwacji/leczenia: 6 lat), Osterman 2014 (liczba pacjentów: IFX n=1445, ADA n=865, okres obserwacji/leczenia: 52 tyg.), Ananthakrishnan 2016 (liczba pacjentów: IFX n=723, ADA n=309, okres obserwacji/leczenia: 12 mies.), Olivera 2017 (liczba pacjentów: IFX n=351, ADA n=136, okres obserwacji/leczenia: 5,4 lat), Varma 2016 (liczba pacjentów: IFX n=63, ADA n=18, okres obserwacji/leczenia: 12 mies.), Ma 2014 (liczba pacjentów: IFX n=117, ADA n=101, okres obserwacji/leczenia 170/122 tyg. (IFX/ADA)) oraz Bau 2017 (liczba pacjentów: IFX n=68, ADA n=62, okres obserwacji/leczenia: 47 mies.).

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego stosowano następujące skale i kwestionariusze:

- Wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) – obejmuje ocenę 7 parametrów (luźne stolce, bóle brzucha, samopoczucie, powikłania pozajelitowe, leki antyperystaltyczne, guz w jamie brzusznej, hematokryt, masa ciała) w skali punktowej. Interpretacji liczby uzyskanych punktów: < 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; > 450 pkt. – duża aktywność;
- Endoskopowa skala oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS) – 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: obecność głębokich owrzodzeń, obecność powierzchniowych owrzodzeń, rozległość zmian chorobowych (w cm), powierzchnię zajęłą przez owrzodzenia (w cm), obecność zwężeń z owrzodzeniami lub bez owrzodzenia. Liczba możliwych do

uzyskanych punktów zawiera się w przedziale od 0 do 44. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby;

- Pediatriczny wskaźnik aktywności choroby (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) – uwzględnia: nasilenie bólów brzucha, biegunki/krwawienia, ograniczenie codziennej aktywności, bolesność palpacyjną jamy brzusznej oraz występowanie zmian okołoobytowych i pozajelitowych. Wartości PCADI < 10 pkt. świadczą o nieaktywnej postaci choroby, 11-25 pkt. – małej, 26-50 - umiarkowanej, a > 51 pkt. o dużej aktywności choroby;
- Kwestionariusz IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) – 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. Im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej;
- Kwestionariusz SF-36 – 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, witalności, 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;
- Kwestionariusz IMPACT III – oceniający jakość życia pacjentów pediatricznych z chorobami zapalnymi jelit, którego zakres punktowy wynosi od 35 do 175. Wyższy wskaźnik wskazuje na lepszą jakość życia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowano następujące parametry:

- RB – ang. relative benefit, korzyść względna;
- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- RR – ang. relative risk, risk ratio, ryzyko względne.

Skuteczność kliniczna

Populacja osób dorosłych

W wyniku porównania infliksymabu z placebo odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść IFX w następujących punktach końcowych:

- większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CDAI <150 pkt) w 30. oraz 54. tygodniu badania w grupie IFX vs PLC – ok. 2 krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RB=1,86 95%CI [1,22; 2,88];
- większy odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję od 14. do 54. tygodnia – ok. 2,3 krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RB=2,27 95%CI [1,24; 4,22];
- większy odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu i utrzymali odpowiedź w 30. oraz 54. tygodniu badania, przedstawiono jedynie wartość parametru p-value;

- dłuższa mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie, przedstawiono jedynie wartość parametru p-value;
- większy odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie kortykosteroidami (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu) – 1,5 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RB=1,50 95%CI [1,14; 1,94];
- mniejszy odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu) – mniejsze o 65% prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RB=0,35 95%CI [0,13; 0,91];
- mniejszy odsetek pacjentów, których poddano hospitalizacji (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu), przedstawiono jedynie wartość parametru p-value.
- jakość życia:
 - większa poprawa jakości życia mierzona 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 były znamienne statystycznie, przy czym raportowano jedynie wartość parametru p-value).
 - 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.

W przypadku jakości życia w zakresie stanu psychicznego także odnotowano większą poprawę w grupie IFX, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Terapia infliksymabem w porównaniu do placebo prowadziła do zagojenia śluzówki u większego odsetka chorych, przy czym wynik nie był istotny statystycznie.

Populacja dzieci i młodzieży (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. Zgodne 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 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, a remisję u 58,9% badanych 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.

Pośród 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.

Wyniki badania 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.

Ocenę wzrostu dokonywano za pomocą narzędzia standaryzującego, tzw. z-score 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.

Skuteczność ponownego leczenia IFX po nawrocie choroby

Wyniki badań włączonych do analizy wskazują, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby po ponownym leczeniu IFX wynosił 79-100%.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności: porównanie do adalimumabu

Wyniki badań uwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia infliksymabem i adalimumabem w punktach końcowych, w zależności od badania: odpowiedź na leczenie (Baima 2016, Preda 2016, Tursi 2014, Benmassaoud 2018), remisja (Doecke 2017, Benmassaoud 2018, Otake 2017), nawrót choroby (Tursi 2014, Koetze 2015).

Bezpieczeństwo

Populacja osób dorosłych

Analiza bezpieczeństwa badania ACCENT I wykazała, że stosowanie infliksymabu w dawce 5 mg/kgw porównaniu do placebo wiązało się z istotnym statystycznie:

- większym odsetkiem pacjentów rezygnujących z badania z powodu zdarzeń niepożądanych – ok. 5,7 razy większe ryzyko ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RR=5,65 95%CI [2,23; 14,29];
- większą częstością reakcji na wlew – ok. 5,7 razy większe ryzyko ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC RR=2,52 95%CI [1,50; 4,25];
- mniejszą częstością występowania przeciwciał skierowanych przeciwko IFX – mniejsze o 68% ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego, RR=0,32 95%CI [0,18; 0,55]

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 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 dzieci i młodzieży

Zarówno podczas terapii indukcyjnej, jak i w trakcie leczenia podtrzymującego IFX dawką 5 mg/kg co 8 tygodni, częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wynosiła ok. 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%).

Populacja kobiet w ciąży

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 zdrowie dziecko, jednak w wyniku podania szczepionki przeciw gruźlicy w 3 miesiącu życia dziecko zmarło (publikacja Cheent 2010).

Populacja kobiet karmiących piersią

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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa IFX

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania infliksymabu.

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. 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).

Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Remsima według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazuje, że najwięcej działań niepożądanych odnotowano w zakresie: zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania, infekcji i chorób pasożytniczych oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Remsima działania niepożądane (występujące bardzo często, tj. $\geq 1/10$) obejmują: 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 okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa IFX odnalezione przez Agencję

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji zidentyfikowano 4 dodatkowe publikacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu. 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.

- Kierkuś 2015 – 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. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów terapii podtrzymującej z zastosowaniem IFX: w monoterapii oraz w skojarzeniu z immunosupresantami w populacji pediatrycznej z chLC. 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). Liczba pacjentów: Gr. 1: 45, Gr. 2: 39. Okres obserwacji: 54 tygodnie.

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. (wyniki nie były istotne statystycznie). 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 łuszczykowe (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.

- Kierkuś 2012 – 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). Ocena korzyści terapii podtrzymującej złożonej z IFX u pacjentów pediatrycznych z aktywną chLC, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. Badani w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. Liczba pacjentów: 33. Okres obserwacji: 50 tygodni.

Skuteczność: 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).

Bezpieczeństwo: Nie zaobserwowano zgonów, nowotworów, chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego oraz zapalenia nerwu wzrokowego w trakcie badania oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. 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.

- 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 zarówno z umiarkowaną jak i z ciężką postacią choroby, 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.

Wyniki istotne statystycznie odnotowano w dla następujących punktów końcowych:

- Nieskorygowany współczynnik poważnych infekcji występujących w ciągu 3 miesięcy od leczenia wyniósł kolejno 2,06 oraz 1,42 na 100 pacjento-lata (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).

Brak znamienych statystycznie raportowano w przypadku punktów końcowych:

- skorygowany o czas współczynnik śmiertelności (ang. „time-adjusted mortality rates”) – wynik w grupie IFX był zbliżony do grupy niestosującej IFX (0,58 vs 0,59 na 100 pacjento-lat);
- nieskorygowany współczynnik wystąpienia nowotworów – wynik był podobny w obu grupach (0,78 vs 0,85 na 100 pacjento-lat).

- 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 zarówno z umiarkowaną jak i z ciężką postacią choroby: stosujący infliksymab (IFX), stosujący standardową terapię (ST) lub zamieniono 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 ok. 1,6 razy ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji (HR=1,64, 95%CI: 1,17; 2,31) oraz ok. 2,9 razy zaburzeń hematologicznych (HR=2,91, 95%CI: 1,51; 5,59), ale mniejszym o 61% ryzykiem zgonu (RR=0,39, 95%CI: 0,17; 0,88) w stosunku do ST. Nie zaobserwowano natomiast zwiększonego ryzyka zaburzeń limfoproliferacyjnych i nowotworów w grupie IFX.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- populacje kwalifikowane do badań rejestracyjnych ACCENT I oraz REACH obejmowały w przypadku populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią chLC (wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów), a wśród populacji pediatrycznej pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej aktywności chLC (wskaźnik nasilenia choroby PCDAI > 30 punktów. W przypadku populacji dzieci i młodzieży nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności

i bezpieczeństwa IFX w populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym tj. pacjentów z umiarkowaną aktywnością chLC. W związku z powyższym do analizy włączono badania obejmujące szerszą niż wnioskowana populację tj. także pacjentów z ciężką postacią choroby. Zatem wnioskowanie o skuteczności IFX we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone,

- nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie infliksymabu względem placebo w populacji pediatrycznej. Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczące populacji pediatrycznej wykracza poza zapisy rejestracyjne produktu leczniczego Remsima,
- w badaniach włączonych do analizy klinicznej pacjenci stosowali dodatkowo leczenie glikokortykosteroidami, immunomodulatorami lub pochodne kwasu aminosalicylowego, które mogły mieć wpływ zarówno na wyniki skuteczności leczenia jak również na raportowany profil bezpieczeństwa.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące czynniki:

- 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme) wnioskodawca zaproponował następujące rozwiązanie:

[Redacted content]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu leczniczego Remsima (infliksymab, IFX) z placebo oraz analizę

minimalizacji-kosztów (CMA) dla porównania produktu leczniczego Remsima z infliksymabem finansowanym w ramach JGP i w porównaniu z adalimumabem.

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz społecznej. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych i bezpośrednich niemedycznych oraz pośrednich.

Infliksymab vs placebo - CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) wynosi:

- z perspektywy wspólnej [redacted];
- z perspektywy płatnika publicznego [redacted];
- z perspektywy społecznej [redacted];

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] i jest wyższy o [redacted] od PLC;
- z perspektywy wspólnej [redacted] i jest wyższy o [redacted] od PLC;
- z perspektywy społecznej [redacted] i jest wyższy o [redacted] od PLC;.

Przy oszacowanej wartości ICUR oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości - CUA

Wyniki jednokierunkowej analizy dla CUA wykazały, że testowanie 15 parametrów (w ramach następujących scenariuszy: tylko populacja osób dorosłych, % odpowiedzi w grupie IFX, OR indukcji odpowiedzi vs. placebo, % remisji wśród odpowiedzi, ryzyko wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu w grupie badanej, OR zabiegu chirurgicznego vs. placebo, raportowana indukcja odpowiedzi przypisana w 10 tygodniu modelu, alternatywne wagi użyteczności, koszty opieki medycznej, 2 dniowy pobyt podczas każdego podawania, roczny horyzont czasowy, 5 letni horyzont czasowy) powodowało zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej ($ICUR < 3 \times PKB$ per capita) Remsima w porównaniu z placebo staje się interwencją nieopłacalną ($ICUR > 3 \times PKB$ 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 większości scenariuszy testujących opcjonalne zestawy wag użyteczności oraz scenariusza zakładającego 5-letni horyzont czasowy i.

Probabilistyczna analiza wrażliwości - CUA

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CUA wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności 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).

Infliksymbab vs infliksymbab podawany w ramach JGP - CMA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Remsima w miejsce infliksymbabu podawanego w ramach JGP jest droższe przy nieuwzględnieniu RSS i tańsze w przypadku uwzględnieniu RSS.

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

- z perspektywy płatnika publicznego [redacted] i jest wyższy o [redacted] oraz niższy o [redacted] od stosowania infliksymbabu podawanego w ramach JGP;
- z perspektywy wspólnej [redacted] i jest wyższy o [redacted] oraz niższy o [redacted] od stosowania infliksymbabu podawanego w ramach JGP;
- z perspektywy społecznej [redacted] i jest wyższy o [redacted] oraz niższy o [redacted] od stosowania infliksymbabu podawanego w ramach JGP.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Remsima, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania infliksymbabu rozliczanego w ramach JGP wynosi [redacted] [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.

Infliksymbab vs adalimumab - CMA

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 wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego [redacted] i jest niższy o [redacted] od adalimumabu.
- z perspektywy wspólnej [redacted] i jest niższy o [redacted] od adalimumabu;
- z perspektywy społecznej [redacted] i jest niższy o [redacted] od adalimumabu.

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości - CMA

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CMA dla porównania Remsima vs infliksymbab w ramach JGP wskazano, że do zmiany wnioskowania z analizy dochodzi przy testowaniu następujących scenariuszy: tylko populacja pediatryczna, 2 dniowy pobyt podczas każdego podawania, [redacted], koszt JGP związanej z podawaniem leku biologicznego, według grupy F58F. Do zmiany wnioskowania niekorzystnej dla produktu Remsima (z technologii tańszej staje się technologią droższą) doszło w przypadku testowania dwóch scenariuszy: 2 dniowy pobyt podczas każdego podawania i koszt JGP związanej z podawaniem leku biologicznego.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Remsima vs adalimumab wykazały wysoką stabilność wyników, nie nastąpiła zmiana wnioskowania względem analizy podstawowej. Największy wpływ na koszty inkrementalne miało testowanie scenariusza: koszt adalimumabu na podstawie komunikatu DGL NFZ za styczeń – maj 2018r., jednoroczny horyzont czasowy, częstotliwość wydawania/podawania leku adalimumab).

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Najważniejszym czynnikiem, wpływającym na niepewność wnioskowania jest fakt, iż 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.

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

- dodatkowy efekt kliniczny dla populacji z umiarkowaną 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.

Podkreślenia wymaga, że analiza wykazała wrażliwość na zmianę parametrów związanych z efektem leczniczym, co czyniło ocenianą technologię medyczną nieoptymalną względem placebo.

Analiza ekonomiczna w wariantach podstawowych została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. 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. 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). 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”.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o rozszerzeniu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima (infliksymb) w ramach programu B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Oszacowania przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty 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. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Remsima w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio o:

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na oszacowania miała średnia liczba pacjentów w programie w latach 2015-2016, pełne zużycie infliksymbu wśród pacjentów leczonych w trakcie roku, koszt dodatkowej opieki, [REDACTED]. Testowane w ramach analizy wrażliwości parametry spowodowały zmiany wyników analizy podstawowej w zakresie [REDACTED].

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności populacji docelowej. 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 ekspertów klinicznych, które były rozbieżne.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na ograniczenia przedstawionych analiz zasadne byłoby zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

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.

Odnosząc się do proponowanych zmian zapisów programu lekowego należy mieć na uwadze aspekty odnoszące się:

- kryteriów włączenia do leczenia infliksymabem

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 w przypadku populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią chLC (wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów), a wśród populacji pediatrycznej pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej aktywności chLC (wskaźnik nasilenia choroby PCDAI > 30 punktów), a także z wytycznymi praktyki klinicznej. Proponowana zmiana również wydaje się być uzasadniona w świetle opinii ekspertów.

Warto jednak podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmujące populację pediatryczną jest niezgodne z europejską rejestracją - Remsima wskazany jest do leczenia pacjentów 6-17 lat tylko z ciężką postacią chLC. 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.

- kryteriów wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia infliksymabem

Projekt programu dopuszcza możliwość leczenia IFX kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Jest to zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. W wytycznych zaznaczano jednak, aby stosowanie anty-TNF u kobiet w ciąży ograniczyć do pierwszych dwóch trymestrów. Do proponowanej zmiany pozytywnie odnieśli się także eksperci. 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. Odnosnie 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.

- ponownej kwalifikacji do programu

Zapisy proponowanego programu lekowego rozszerzają kryteria ponownej kwalifikacji w przypadku nawrotu choroby o populację osób dorosłych. Zapis ten wydaje się zasadny w opinii ekspertów. 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 początkowej. 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%.

- definicji odpowiedzi na leczenie

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

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.

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.

Mając na uwadze kryteria włączenia do badań, najbliższa im jest druga z definicji zawartych w proponowanym programie.

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 lekarzowi.

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.

Mając na uwadze powyższe, zdaniem Agencji zasadne jest rozważenie proponowanych uwag do zapisów programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, 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 przeznaczonego na refundację ceny leku oryginalnego.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacją preparatu Remsima (infliksymab) w ramach wnioskowanego programu lekowego, we wszystkich uwzględnionych wariantach analizy, z i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji odnoszących się do leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna:

- 2 europejskie – European Crohn and Colitis Organisation- European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (ECCO-EFCCA 2017, ECCO 2010) oraz ECCO-ESPGHAN 2014,
- 2 amerykańskie – American College of Gastroenterology (ACG 2018) oraz American Gastroenterological Association (AGA 2013),
- brytyjskie – National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012/2016),
- 2 światowe – World Gastroenterology Organisation (WGO 2015) oraz World Congress of Gastroenterology (WCOG 2011),
- kanadyjskie – Canadian Association of Gastroenterology (CAG 2004)
- australijskie – Gastroenterological Society of Australia (GESA 2018)

oraz polskie Grupy Roboczej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG 2012).

Według odnalezionych wytycznych zalecaną terapią początkową indukującą remisję są leki steroidowe. Rekomenduje się także skojarzenie glikokortykosteroidów z tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) 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 ECCO-EFCCA 2017 oraz 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 terapii 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 rekomendacjach PTG 2012, WCOG 2011, ECCO 2010, NICE 2012 oraz GESA 2018. Większość z ww. 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 niewskazanym według wszystkich wytycznych jest metotreksat ze względu na udowodnione działanie teratogenne.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji dotyczących infliksymabu, w tym 4 odnoszące się bezpośrednio do leku Remsima:

- National Centre for Pharmacoeconomics, PBAC 2015 – Australia;
- Haute Autorité de Santé, HAS 2014 – Francja;
- Scottish Medicines Consortium, SMC 2014 – Szkocja;
- All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2014 – Walia.

W ww. rekomendacjach wskazywano, by refundacja leków biopodobnych zawierających infliksymab (w tym Remsima) 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 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2016), francuska HAS z 2012 r. oraz australijska Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima (infliksymab) 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. Oceniany produkt jest refundowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski PKB ().

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.202.2018.12.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 104/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 104/2018 z dnia 29 października 2018 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.
2. 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: 18.10.2018 r.