



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4331.35.2018

Data ukończenia: 25 października 2018

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alvogen Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Alvogen Pharma Sp. z o.o.) 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: (Alvogen Pharma Sp. z o.o.).

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 dobowa / 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)
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	11
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	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
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	43
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
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	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
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.....	78
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	87
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	88
14.	Źródła.....	89
15.	Załączniki.....	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.08.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.270.2018.15.PB

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Inflectra (infliksymab), 100 mg, 1 fiolka proszku, kod EAN 5909991078881
 - 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?



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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca

Alvogen Poland sp. z o.o.
ul. Książnica 4a; 01-607 Warszawa
Tel. +48 22 460 92 00; Fax +48 22 869 07 15

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	Inflectra (infliksymab), 100 mg, 1 fiołka proszku, kod EAN 5909991078881*
Kod ATC	L04AB02
Substancja czynna	infliksymab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” –
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 infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem 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 infliksymabem. 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, infliksymab 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 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><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 infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać</p>

	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 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 Inflectra (dostęp: 05.10.2018)

*Oprócz wnioskowanego opakowania produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne, zawierające 2, 3, 4 i 5 fiolek.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorized-presentations/inflectra-epar-all-authorized-presentations_en.pdf (dostęp: 22.10.2018)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2018 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 Inflectra jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. ▪ leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). 3. <u>Choroba Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Inflectra jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym. 4. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego 5. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży 6. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa 7. Łuszczycowe zapalenie stawów 8. Łuszczycza
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Inflectra (dostęp: 05.10.2018)

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.	<p>„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)”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„(...) 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 EPACK-II ...”</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 101 z dnia 18 grudnia 2015 r.</p>	<p>„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...”</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163 z dnia 18 grudnia 2015 r.</p>	<p>„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 EPACK-II ...”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 102 z dnia 23 grudnia 2015 r.</p>	<p>„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 płatnika (...) Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii z 12 miesięcy (...) do 24 miesięcy...”</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p>„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> „Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny...”</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85 z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade...” <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> „Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia chLC. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne...”</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: „1050.3, blokery TNF – infliksymab”
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie


Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<p>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</p>	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, młodzieży oraz dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” – [redacted]</p>
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>[redacted]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[redacted]</p>
<p>Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu</p>	<p>[redacted]</p>

Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych	
---	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia finansowanego w ramach programu lekowego wskazania do  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 dzieci i młodzieży wykracza poza rejestrację leku: zgodnie z ChPL Inflectra, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w postaci ciężkiej**. Pomimo, iż badanie rejestracyjne 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, zwracając 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.

Kategoria refundacyjna, poziom odpłatności, grupa limitowa

Produkt leczniczy Inflectra 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 w tym aspekcie.

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 różne długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynnikiem niepomyślnym 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 patogeneza

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 wywołany ropniem zakątniczym. U większość 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 biegunce 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, inliksimabem lub obydwoma lekami 2012 - 2018*	555	2 658
Leczeni dwoma lekami 2012 - 2018*	89	571
Leczeni najpierw adalimumabem następnie inliksimabem 2012 - 2018*	1	217
Leczeni najpierw infl ksimabem następnie adalimumabem 2012 - 2018*	88	354
Leczeni tylko 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. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

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”

Źródło: AWA.OT.4331.24.2018

4.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniższe wytyczne praktyki klinicznej opracowano na podstawie AWA.OT.4331.24.2018. 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/>;
- America 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-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 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-merkaptopuryna) 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%) • Infliksymab 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 albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego. (A – 100%) <p>Leczenie w zależności od lokalizacji zmian chorobowych. <u>Lokalizacja krętniczo- kątnicza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korzyści z leczenia mesalazyną są ograniczone. Leczenie budezonidem jest zalecane u pacjentów z postacią

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>łagodną. (A – 100%)</p> <ul style="list-style-type: none"> W postaci umiarkowanej należy rozważyć indukcję remisji steroidami o działaniu układowym. W przypadku steroidozależności, steroidooporności lub nietolerancji steroidów należy włączyć leczenie tiopurynami lub lekami anti-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 anti-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 anti-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 anti-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W przypadkach o przewidywanym niekorzystnym przebiegu należy rozważyć wczesne włączenie leczenia immunosupresyjnego i/lub preparatem anti-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 anti-TNF. (A – 100%) <p><u>Postać okołoodbytowa:</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 anti-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 anti-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 anti-TNF, należy jednak pamiętać o przelożyskowym 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 anti-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>
<p>ECCO-EFCCA 2017 ECCO 2010/2015 European Crohn and Colitis Organisation, European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (Europa)</p>	<p>Leczenie według miejsca występowania choroby: <u>Lokalizacja krętniczo-katnicza:</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 oparty na anti-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 steroidy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 anti-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) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1]. • <u>Lokalizacja w okrężnicy:</u> • Aktywną ChLC w okrężnicy należy leczyć układowymi kortykosteroidami [EL1]. Po nawrocie odpowiednie jest leczenie anti-TNF [EL1]. U pacjentów opornych na sterydy i (lub) anti-TNF odpowiednią alternatywą jest wedolizumab [EL1]. • <u>Rozległa choroba niedrożności jelit:</u> • Rozległa ChLC jelita cienkiego powinna początkowo być leczona ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, ale należy również ocenić możliwość wczesnej terapii na anti-TNF [EL1]. W przypadku pacjentów z ciężką chorobą, u których wystąpił nawrót, odpowiedni jest schemat leczenia oparty na anti-TNF [EL1]. • Pacjenci, u których występują objawy kliniczne sugerujące niekorzystne rokowanie, wydają się najbardziej odpowiedni do wczesnego wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego. Należy rozpocząć wczesną terapię anti-TNF [EL2] u pacjentów z wysoką aktywnością choroby i cechami wskazującymi na niekorzystne rokowanie [EL3]. • <u>Lokalizacja w przełyku, żołądku i dwunastnicy:</u> • Łagodna postać przełykowa lub żołądkowo-jelitowa choroby Leśniowskiego-Crohna mogą być leczone tyko inhibitorem pompy protonowej [EL5]. Bardziej nasilona lub oporna choroba wymaga zastosowania dodatkowych układowych kortykosteroidów [EL4] lub strategii anti-TNF [EL4]. Dylatacja lub zabieg chirurgiczny są odpowiednie do leczenia objawowych zwężeń [EL4]. • Leczenie zgodne z zachowaniem choroby: • <u>Oporna na sterydy ChLC:</u> • Pacjenci z obiektywnymi dowodami aktywnej choroby opornej na kortykosteroidy powinni być leczeni strategią opartą na anti-TNF [EL1]. Leczenie chirurgiczne powinno być również rozważane na wczesnym etapie [EL5]. • Leczenie anti-TNF: • Wszystkie obecnie dostępne terapie anti-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 anti-TNF [EL3]. • Terapia podtrzymująca po osiągnięciu remisji indukowanej anti-TNF: • Jeśli remisja została osiągnięta schematem anti-TNF + tiopuryny, to schemat podtrzymania powinien pozostać taki sam [EL1]; Tiopuryny w monoterapii mogą być opcją u wybranych pacjentów [EL3]; jeżeli remisję uzyskano monoterapią anti-TNF to terapia podtrzymująca powinna być taka sama [EL1]; terapia podtrzymująca z zastosowaniem wedolizumabu jest odpowiednia jeśli remisję osiągnięto z jego użyciem [EL1]. • Ciąża i karmienie piersią w nieswoistych chorobach zapalnych jelit: • Większość leków stosowanych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit w czasie ciąży uznawanych jest za niskiego ryzyka [EL3], przeciwwskazane są metotreksat i talidomid [EL3]; • Infi ksymab 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], anti-TNF [EL4] oraz glikokortykosteroidy [EL4] wykazują niskie ryzyko dla dzieci karmionych piersią. • <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>ECCO/ESPGHN 2014 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży:</p> <p><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 sterydów) i zaleca się zastosowanie w pierwszej kolejności tiopuryn lub metotreksatu. W dalszej kolejności zaleca się stosowanie leków anti-TNF. W przypadku braku odpowiedzi należy rozważyć terapię innymi lekami biologicznymi lub leczenie operacyjne, natomiast w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie anti-TNF dostępne strategie obejmują: dołączenie do leków anti-TNF tiopuryn lub metotreksatu, intensyfikacja dawki, zmiana leku biologicznego.</p> <p><u>Terapie biologiczne (anti-TNF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu remisji u dzieci z przewlekłą aktywną, luminalną postacią chLC pomimo wcześniejszej, zoptymalizowanej terapii immunomodulującej [EL2]; • Terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji remisji u dzieci z aktywną oporną na sterydy chLC [EL2]; • Terapia anti-TNF jest rekomendowana jako pierwotna (leczenie podstawowe) terapia indukująca i podtrzymująca u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołoodbytniczymi w połączeniu z odpowiednim

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leczeniem chirurgicznym [EL2]; Należy stosować regularne a nie epizodyczne leczenie anty-TNF w podtrzymaniu remisji u pacjentów odpowiadających na terapię indukcyjną lekami anty-TNF.</p>
<p>ACG 2018 (American College of Gastroenterology) (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie w zależności od nasilenia choroby: Choroba o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:</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 krętniczko-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). • Anty-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 anty-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 inhbitorami anty-TNF lub którzy nie mieli wcześniej ekspozycji na inhibitory anty-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>Ciężka/ostra choroba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortykosteroidy dożylnie należy stosować w leczeniu ciężkiej/ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, umiarkowany poziom dowodów). • Leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol) można uznać za terapię choroby Leśniowskiego-Crohna o ciężkim nasileniu (mocne zalecenie, umiarkowany poziom dowodów). • Infliksymab można podawać w leczeniu ostrej choroby Leśniowskiego-Crohna (zalecenie warunkowe, niski poziom dowodów). <p><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; Siła zaleceń: silne – oczekiwane efekty interwencji wyraźnie przewyższają niepożądane skutki; warunkowe – istnieje niepewność.</i></p>
<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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>kortykosteroidem u pacjentów z ChLC (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 anti-TNF-α zamiast leków nie anti-TNF-α do utrzymania remisji indukowanej kortykosteroidami lub terapią anti-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, krętniczo-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><u>Infliksymab i adalimumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab 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. Infliksymab 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 infliksymabem lub adalimumabem należy omówić opcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ monoterapii jednym z tych leków lub ○ leczenia skojarzonego (infliksymab lub adalimumab, w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym). • Leczenie infliksymabem 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 infliksymabem 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 tylko 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. <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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	pacjentów; <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat ma dobrze udokumentowane działanie teratogenne – należy unikać jego stosowania;
WGO 2015 (World Gastroenterology Organisation) (Międzynarodowa)	<p>Leczenie w zależności od nasilenia choroby:</p> <p><u>Choroba o łagodnym nasileniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazyna a bo 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.
WCOG (Mahadevan 2011) (World Congress of Gastroenterology)	<p>Stosowanie infliksymabu podczas ciąży i karmienia piersią: 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>Stosowanie infliksymabu u dzieci: 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>Poziom dowodów: 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 3b – pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne</i></p>
CAG (Sadowski 2004, Panaccione 2004) (Canadian Association of Gastroenterology) (Kanada)	<p>Stosowanie leków anty-TNF w ChLC: 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-skórnych i okołodobytych w przebiegu choroby. Pacjenci otrzymujący infliksymab powinni także stosować leki immunosupresyjne.</p> <p><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></p>
GESA 2018 (Gastroenterological Society of Australia) (Australia)	<p>Leczenie kobiet w ciąży z chorobami zapalnymi jelit</p> <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

W niniejszym rozdziale przedstawiono opinie ekspertów, które otrzymano w ramach oceny produktu leczniczego Remsima (infliksymab) dla tożsamego wskazania (AWA.OT.4331.24.2018). Wystąpiono wówczas 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, infl ksymb, adalimumab (poza tym golimumab, certolizumab-pegylowany), immunomodulatory (azatiopryna, metotreksat)”	„mesalazyna, leki immunosupresyjne, leki biologiczne”	„infliksymab, adalimumab, ustekinumab, wedolizumab”
Argumenty za/przeciw wnioskowaną technologią	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.”
Stanowisko	„Jestem od wielu lat orędownikiem finansowania tej technologii ze środków publicznych z głębokiego nie tylko 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 leczenia 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. 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 ramach 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
infliksymab						
Inflectra, 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
Leczenie wspomagające BSC	<p>„Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu MZ z dnia 21.12.2017, Inflectra® (infl ksymbab), podobnie jak inne substancje dostępne w ramach programu lekowego B.32. (tj. adalimumab), jest obecnie refundowana w grupie dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI >300 punktów). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w najnowszym Obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu tj. w populacji pacjentów z wynikiem w skali CDAI [redacted] punktów, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego.</p> <p>W ramach leczenia wspomagającego stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwzapalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ glikokortykosteroidy; ○ pochodne kwasu 5-aminosalicylowego; • leki immunosupresyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodne tiopuryny; ○ metotreksat.” 	Wybór częściowo 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 [redacted] czynnej postaci chLC. W związku z tym nie istnieje technologia refundowana poza najlepszym leczeniem wspomagającym, którą w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zastąpi Inflectra. 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

² http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (dostęp 21.09.2018)

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 lub u których takie leczenie nie może być zastosowane (patrz rozdz. 4.3.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne), co jest tożsame z analizowanym w niniejszej analizie wskazaniem. Dlatego też może potencjalnie stanowić technologię alternatywną dla infliksymabu. Mając na uwadze powyższe, można go rozpatrywać jako przyszły potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii.

5. Ocena analizy klinicznej

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

5.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

5.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Infliksymabu (Inflectra®) w leczeniu [redacted] postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów (CDAI: [redacted]) oraz dzieci (PCDAI [redacted]) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacją dotychczasowego leczenia, ang. *best supportive care*)”.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i pediatryczni pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna*, 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.	Pacjenci z innym wskazaniem niż we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Populacja pacjentów z przetokami.	Proponowany program lekowy umożliwi leczenie IFX kobietom w ciąży i karmiącym piersią. Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania dla tej populacji.
Interwencja	Infliksymab (Inflectra) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Infliksymab w innych dawkach niż zarejestrowana. Badania porównujące różne dawki lub schematy leczenia IFX; Badania, w których podawano tylko jedną dawkę IFX;	-
Komparatory	Placebo (kontynuacja dotychczasowego leczenia BSC).	-	Nie rozpatrywano adalimumabu jako potencjalnego komparatora (patrz rozdz. 4.5).
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • utrzymanie remisji; • czas do utraty odpowiedzi na leczenie; • hospitalizacje; • zabiegi chirurgiczne; • przerwanie leczenia kortykosteroidami; • wygojenie śluzówki; • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • poważne zdarzenia niepożądane; • infekcje wymagające leczenia przeciwbakteryjnego; • poważne infekcyjne zdarzenia; • zwężenie jelit; • zdarzenia związane z infuzją (w tym poważne); • niedrożność jelit; 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. Badania dotyczące wyników laboratoryjnych; Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub leczenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> objawy przypominające chorobę posurowiczą. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane z grupą kontrolną; opracowania wtórne; badania dotyczące efektywności praktycznej. 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; odpowiedzi/komentarze na badania; badania retrospektywne; analizy post-hoc badań niewłączonych do przeglądu. 	-
Inne kryteria	Dowody na temat skuteczności praktycznej oraz wtórne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. Publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.	Doniesienia w postaci abstraktu.	-

* ze względu na specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączano badania przeprowadzone w populacji szerszej, z [] lub ciężką chorobą Crohna

5.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazie Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17.07.2018 r. w przypadku wyszukiwania dowodów dotyczących populacji pediatrycznej oraz 05.09.2018 r. dla analizy dotyczącej dorosłych pacjentów.

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, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 1 publikację dotyczącą bezpieczeństwa infliksymabu, którą przedstawiono w rozdz. 5.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł.

5.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją oraz 1 obserwacyjne, wszystkie przeprowadzone w szerszej populacji, tj. z umiarkowaną i ciężką postacią choroby:

- populacja osób dorosłych:
 - **ACCENT I** (opisane w 10 publikacjach) – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu do placebo w terapii podtrzymującej;
- populacja pediatryczna (do 18 lat):
 - **REACH** (opisane w 4 publikacjach) – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów podawania infliksymabu w fazie podtrzymania: infuzje co 8 tygodni i co 12 tygodni;
 - **Kierkuś 2015** – badanie porównujące infliksymab stosowany w monoterapii do leczenia skojarzonego z azatiopryną lub metotreksatem;
 - **Ruemmele 2009** – porównanie efektywności infliksymabu podawanego według zarejestrowanego schematu z leczeniem doraźnym;
 - **Kierkuś 2012** – jednoramienne badanie obserwacyjne.

Komentarz Agencji

W badaniu Ruemmele 2009 nasilenie choroby oraz remisję kliniczną definiowano według skali HBI, a nie PCDAI jak przyjęto w programie lekowym. W związku z tym analitycy odstąpili od przedstawiania wyników tego badania w niniejszej analizie. Szczegółowy jego opis wraz z wynikami znajduje się w rozdz. 3. i 4. AKL Wnioskodawcy.

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																																											
<p>ACCENT I (Hanauer 2002, Hanauer 2004, Rutgeerts 2004, Rutgeerts 2006, Geboes 2005, Feagan 2003, Lichtenstein 2004, Louis 2006, Reinisch 2012, Cornillie 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor</p>	<p><u>Metodyka:</u> wielośrodkowe (55 ośrodków), randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepione; <u>Hipoteza:</u> bd. <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: Grupa I: placebo w tyg. 2. i 6., później co 8 tyg.; Grupa II: infl ksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 2., 6., później co 8 tyg.; Grupa III: infl ksymbab i.v. 5 mg/kg w tyg. 2., 6., później w dawce 10 mg/kg co 8 tyg.; Dodatkowe leczenie: chorzy, którzy otrzymywali 5-aminosalicylaty, antybiotyki, kortykosteroidy, azatioprynę, merkaptopurynę i metotreksat przed włączeniem do badania, kontynuowali ich przyjmowanie w stabilnych dawkach podczas badania. <u>Okres obserwacji:</u> 54 tygodnie (13,5 miesiąca) Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (ang. intention-to-treat) oraz w populacji, która odpowiedziała na leczenie w 2. tygodniu terapii. <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 infl ksymbab lub inne inhibitory TNF-α <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=573 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 infliksymbabu (po 2 tygodniach) i uzyskali remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 30 i 54 tygodnie, 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 infliksymbabu), <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
			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)																																				

			bezpieczeństwa.																										
Populacja pediatryczna																													
<p>REACH (Hyams 2007, Hyams 2011, Crandall 2009, Thayu 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor</p>	<p><u>Metodyka:</u> wielośrodkowe (34 ośrodki), randomizowane, otwarte badanie kliniczne) <u>Hipoteza:</u> b.d. <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: Grupa I: 5 mg/kg IFX co 8 tyg.; ^Grupa II: 5 mg/kg IFX co 12 tyg. 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 Analiza zgodnie z zasadą ITT (ang. intention-to-treat) <u>Typ i podtyp badań wg AOTM:</u> IIA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - 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> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> • pacjenci stosujący wcześniej infl ksymab lub inne inhibitory TNF-α</p> <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="580 611 1232 947"> <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)																											
<p>Kierkuś 2015 [NCT01559142]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd.</p>	<p><u>Metodyka:</u> Randomizowane, otwarte badanie wielośrodkowe (15 ośrodków gastroenterologicznych w Polsce). <u>Hipoteza:</u> non-inferiority <u>Interwencja:</u> 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 (AZA 1,5-3 mg/kg/dobę lub MTX 10-25 mg/tydzień); Gr. 2: IFX w monoterapii (odstawienie leków immunosupresyjnych następowało po 26</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> • osoby w wieku 7-17 lat z chLC potwierdzoną endoskopowo lub biopsją; • nasilenie choroby PCDAI >30; • brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię farmakologiczną inną niż biologiczna; • obecność przetok nie eliminowała z badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> • zakażenia; • przyjmowanie leków biologicznych w okresie 8 tygodni przed badaniem.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Gr. 1: 45 Gr. 2: 39</p> <table border="1" data-bbox="580 1599 1139 1800"> <thead> <tr> <th>Cecha</th> <th>Gr. I N=45</th> <th>Gr. II N=39</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia ± SD</td> <td>14,4 ± 2,28</td> <td>15,1 ± 2,17</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]</td> <td>1,38 (0,54-2,63)</td> <td>1,10 (0,48-2,77)</td> </tr> <tr> <td>PCDAI, średnia ± SD</td> <td>49,22 ± 13,28</td> <td>45,53 ± 11,52</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha	Gr. I N=45	Gr. II N=39	Wiek, średnia ± SD	14,4 ± 2,28	15,1 ± 2,17	Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	1,38 (0,54-2,63)	1,10 (0,48-2,77)	PCDAI, średnia ± SD	49,22 ± 13,28	45,53 ± 11,52	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna po 1 roku terapii podtrzymującej; <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność intensyfikacji lub modyfikacji terapii; 														
Cecha	Gr. I N=45	Gr. II N=39																											
Wiek, średnia ± SD	14,4 ± 2,28	15,1 ± 2,17																											
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	1,38 (0,54-2,63)	1,10 (0,48-2,77)																											
PCDAI, średnia ± SD	49,22 ± 13,28	45,53 ± 11,52																											

	tygodniu). <u>Okres obserwacji:</u> 54 tygodnie.		
Kierkuś 2012 Źródło finansowania: bd.	<u>Metodyka:</u> Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej. <u>Interwencja:</u> Leczenie indukcyjne IFX 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6, leczenie podtrzymujące IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> 50 tygodni.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie choroby PCDAI >30; brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenia konwencjonalne (steroidy lub leki immunosupresyjne). <u>Liczba pacjentów:</u> 33	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> remisja; odpowiedź na leczenie

^ ze względu na dawkowanie infl ksymbabu 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 4.2.1 – 4.2.6 oraz Aneksie 5-9 AKL wnioskodawcy.

Tabela 20. Definicje głównych punktów końcowych na podstawie badania ACCENT I, REACH i Kierkuś 2015

Punkt końcowy	ACCENT I	REACH, Kierkuś 2015
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 skali 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)	Sposób obliczania wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI)			
	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 zgorzelinowa, 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 należyj do masy obserwowanej	(1 – masa należyj/masa obserwowana) x 100	1 (≥ - 10)
Interpretacja: < 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; > 450 pkt. – duża aktywność.				

Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)	<p>W skali tej jelito podzielono na 5 odcinków (jelito kręte, kątnicę i część wstępującą okrężnicy, poprzecnicę, 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 okołoobytowych 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 oraz AKL wnioskodawcy

5.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań randomizowanych przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane, natomiast dla badań jednoramiennych zastosowano skalę NICE, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016.

Ryzyko błędu w badaniu ACCENT I uznano za niskie w prawie wszystkich domenach, jedynie zaślepienie oceny efektów wiązało się z nieznanym ryzykiem. Natomiast badania obejmujące populację pediatryczną REACH oraz Kierkuś 2015 wnioskodawca ocenił jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W badaniu REACH wysokie ryzyko związane było z brakiem zaślepienia. Ponadto uznano, że możliwość przechodzenia pacjentów między schematami dawkowania w trakcie badania (cross-over) wpływa na jakość raportowanych danych. Z kolei w przypadku badania Kierkuś 2015 wysokie ryzyko wynika z zastosowanej metody randomizacji (koperty ponumerowane kolejno) oraz braku zaślepienia.

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

Element oceny	ACCENT I	REACH	Kierkuś 2015
Procedura randomizacji	Niskie	Niskie	Wysokie
Utajnienie randomizacji	Niskie	Niskie	Wysokie
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego	Niskie	Wysokie	Wysokie
Zaślepienie oceny wyników	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Niekompletność danych	Niskie	Wysokie	Niskie
Wybiórcze raportowanie wyników	Niskie	Niskie	Niskie
Ogólna jakość	Niskie	Wysokie	Wysokie

W opinii wnioskodawcy jednoramienne badanie Kierkuś 2012 uzyskało 5 punktów na 8 możliwych w skali NICE (punkty odjęto za przeprowadzenie próby w jednym ośrodku, brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów oraz brak prezentacji wyników dla poszczególnych podgrup).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Populacja dorosłych (str. 85-86):

- „Dane dotyczące remisji choroby w 54 tygodniu oraz odpowiedzi na leczenie w 30 i 54 tygodniu zostały odczytane z wykresu (...);
- Wszystkie spośród włączonych do analizy badań oceniających efektywność praktyczną infliksymabu zostały przeprowadzone w Azji (...)

Populacja dzieci (str. 36-38):

- „W badaniach włączonych do niniejszej analizy część pacjentów miało przetoki okołodobytowe, co stanowi pewną rozbieżność z wnioskowanym wskazaniem (...)
- Czas zakończenia fazy podtrzymania we włączonych badaniach nieznacznie się różnił i oscylował w zakresie od 50 do 60 tygodni (...)
- Część danych wynikowych w badaniach randomizowanych przedstawiano łącznie dla obu ramion badania (nie tylko dla ramienia będącego przedmiotem niniejszej analizy) (...)
- Większość zmiennych ciągłych (...) wymagało wyliczenia na podstawie wartości wyjściowej oraz wartości uzyskanej w danym punkcie czasowym, przez co niemożliwe było określenie parametrów zmienności;
- Badanie Kierkuś 2012 przedstawiono w formie dwóch niezależnych publikacji, z których jedna dotyczy fazy indukcji, a druga – fazy podtrzymania. Wyniki przedstawione jako uzyskane w 10. tygodniu, tj. pod koniec fazy indukcji w publikacji Kierkuś 2012a nie pokrywają się z wynikami z 10. tygodnia stanowiącymi wartość wyjściową w badaniu Kierkuś 2012b (...)
- Wszystkie badania randomizowane określono zgodnie z kryteriami Cochrane jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Należy mieć jednak na uwadze, że badania są przeprowadzane w populacji pediatrycznej i mają specyficzną konstrukcję”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- do badań włączano chorych z umiarkowaną i ciężką postacią chLc, wyniki przedstawiano ogólnie, bez podziału na aktywność choroby;
- w badaniu ACCENT I niektóre z punktów końcowych raportowano w populacji ogólnej zrandomizowanej do badania, a inne w populacji chorych odpowiadających na leczenie w 2. tygodniu;
- w badaniach obejmujących populację pediatryczną nie zastosowano zaślepienia.

5.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Populacja dorosłych (str. 85-86):

- „Nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań oceniających efektywność praktyczną infliksymabu przeprowadzonych specyficznym w populacji wnioskowanej (chorych z umiarkowaną chorobą Crohna CDAI: ██████████);
- Ograniczeniem jest brak dedykowanych badań do subpopulacji chorych z ██████████ postacią choroby (CDAI: ██████████) oraz łączne prezentowanie wyników w badaniach randomizowanych dla chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby”

Populacja dzieci (str. 36-38):

- „Zidentyfikowano nieliczne kontrolowane badania kliniczne we wnioskowanej populacji. Ponadto, uwzględnione w tych badaniach grupy kontrolne były niezgodne z kryteriami włączenia (...) co uniemożliwiło przeprowadzenie jakichkolwiek porównań lub metaanaliz (...)
- Do analizy włączono także badania obserwacyjne, które cechuje niższa wiarygodność (...) jednak ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy populacji pediatrycznej, w której ze względów etycznych i proceduralnych częściej przeprowadza się badania obserwacyjne niż RCT uznano, iż włączenie tego typu badań jest zasadne.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Największym ograniczeniem w opinii analityków jest brak dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFX w populacji osób z [redacted] 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;
- Ponadto nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFX wśród kobiet w ciąży i karmiących piersią. Populacja ta zgodnie z proponowanym programem lekowym będzie mogła być objęta terapią IFX.

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 przegrali 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% vs 18%), jednak wynik ten nie był znamieny statystycznie.

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 (%)	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Remisja (Hanauer 2002)					
30	44/113 (38,9)	23/110 (20,9)	1,86 [1,21; 2,86]	0,003 0,047*	5,55 [3,4; 16]
54	32 (28,3) ^a	15 (13,6) ^a	2,08 [1,19; 3,61]	0,007 0,0098*	6,81 [4; 23,9]
Utrzymanie remisji (Hanauer 2002)					
14-54	28/113 (25)	12/110 (11)	2,27 [1,22; 4,24]	0,01*	7,21 [4,2; 25]
Odpowiedź na leczenie (Hanauer 2002)					
30	58 (51,3) ^a	30 (27,3) ^a	1,88 [1,32; 2,68]	0,0002 <0,001*	4,16 [2,7; 8,6]
54	43 (38,1) ^a	17 (15,5) ^a	2,46 [1,50; 4,04]	0,0001 <0,001*	4,43 [3; 8,8]

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)	1,51 [1,15; 1,98]	0,03	6,76 [4,1; 19,1]
Wygojenie śluzówki jelita ^c (Rutgeerts 2004) [^]					
54	8/19 (42*)	4/22 (18*)	2,32 [0,83; 6,50]	0,093 0,11*	-
Konieczność interwencji chirurgicznej ^b (Rutgeerts 2004) [^]					
54	5/193 (3*)	14/188 (7*)	0,35 [0,13; 0,95]	0,04	20,59 [10,8; 206,2]
Konieczność hospitalizacji; n/100 (Rutgeerts 2004) [^]					
54	23/100	38/100	-	0,047	-

IFX – infliksymab; PLC – placebo; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); NNT – ang. number needed to treat; Bd. – brak danych; ^a wartości odczytane przez wnioskodawcę z wykresu; ^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; [^] w trakcie trwania badania 92 pacjentów z grupy PLC i 56 z ramienia IFX 5 mg otrzymało 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)

Żadne z badań nie porównywało analizowanej interwencji do placebo, w związku z czym w niniejszej analizie uwzględniano ramiona, w których stosowano schemat leczenia IFX zgodny z wnioskowanym. Z badania REACH włączono grupę stosującą IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, natomiast z Kierkuś 2015 grupę przyjmującą IFX 5 mg/kg co 8 tygodni w skojarzeniu z immunomodulatorem.

W badaniu REACH 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. W badaniu Kierkuś 2015 odsetek pacjentów z odpowiedzią w 10. tygodniu wyniósł 85%, a w Kierkuś 2012 - 73%. Natomiast w fazie podtrzymania odpowiedź w 30. i 54. tygodniu uzyskało odpowiednio 73,1% oraz 63,5% w badaniu REACH. W badaniu Kierkuś 2015 podano, że wśród 45 chorych z gr. I, 2 osoby utraciły odpowiedź do 54. tygodnia (4%), co oznacza że 43 pacjentów utrzymało odpowiedź.

Z kolei remisję choroby w badaniu REACH osiągnęło 59,6% w 30. tygodniu oraz 55,8% w 54. tygodniu obserwacji. W badaniu Kierkuś 2012 odsetek pacjentów w remisji raportowano dla 50. tygodnia obserwacji i wyniósł on 72%. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

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

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	REACH n/N (%)	Kierkuś 2015 n/N (%)	Kierkuś 2012 n/N (%)
Odpowiedź na leczenie	10	99/112 (88,4)	84/99 (84,8)	48/66 (72,7)
	30	38*/52 (73,1)	Bd.	Bd.
	54	33/52 (63,5)	43/45 (96)^	Bd.
Remisja choroby	10	Bd.	30/45 (66,7)	22/66 (33,3)
	30	31*/52 (59,6)	Bd.	Bd.
	54	29/52 (55,8)	Bd.	23/32 (71,9)#

*Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^ autorzy publikacji podali, że utratę odpowiedzi na leczenie w 54 tygodniu odnotowano u 2 na 45 osób z gr. I (4%) oraz 2 na 39 pacjentów z gr. II (5%); # wyniki dla 50. tygodnia obserwacji

➤ 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 wyniki dla populacji ogólnej, bez wyszczególnienia analizowanego ramienia.

➤ Pozostałe punkty końcowe

Poprawa została odnotowana także w zakresie pozostałych punktów końcowych, takich jak parametry laboratoryjne (wartość CRP, poziom hemoglobiny), wartość BMI, ocena endoskopowa SES-CD. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 4.1.2 Uzupełnienie 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.

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 27. 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 [§]	PLC n (%) N=188 [^]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z powodu AEs	29 (15,0)	5 (3,0)	5,65 [2,23; 14,29]	<0,001	8,09 [5,6; 14,7]
Ciężkie AEs	54 (28,0)	55 (29,0)	0,96 [0,70; 1,31]	>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 [0,37; 2,54]	>0,05	-
Reakcja na wlew [#]	44 (23,0)	17 (9,0)	2,52 [1,50; 4,25]	<0,05	NNH=7,27 [4,7; 15,2]
Objawy przypominające chorobę posurowiczą ^{##}	5 (3,0)	3 (2,0)	1,62 [0,39; 6,70]	>0,05	-
Zwężenie jelita	3 (2,0)	6 (3,0)	0,49 [0,12; 1,92]	>0,05	-
Ciężka reakcja na wlew ^a	4 (2)	1 (0,5)	3,90 [0,44; 34,54]	>0,05	-
Niedrożność jelit ^a	12 (6,0)	6 (3,0)	1,95 [0,75; 5,08]	>0,05	-

[§] populacja ogólna badania ACCENT I; [^] 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; IFX – infliksymab; PLC – placebo; AEs – zdarzenia niepożądane

Populacja dzieci i młodzieży

Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach wahała się od ~9% do 96%. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15% osób w badaniu REACH i dotyczyły one głównie obszaru żołądkowo-jelitowego. Analogicznie jak w populacji osób dorosłych z badania ACCENT I, do najczęściej występujących zdarzeń podczas terapii podtrzymującej należały infekcje oraz reakcje na wlew.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji w populacji pediatrycznej

Zdarzenia niepożądane	REACH n/N (%)	Kierkuś 2015 n/N (%)	Kierkuś 2012 n/N (%)
Ogółem	51/53 (96,2)	4/45 (8,9)	21/66 (31,2)
Poważne	8/53 (15,1)	Bd. [^]	0/66
Związane z leczeniem	Bd.	Bd.	11/66 (16,7)
Prowadzące do przerwania leczenia	2/53 (3,8)	4/45 (8,9)*	0/66
Infekcje	39/53 (73,6)	2/45 (4,4) ^{&}	15/66 (22,7)
Poważne infekcje	3/53 (5,7)	0/45	0/66
Reakcje w miejscu podania	9/53 (17)	0/45	3/66 (4,5)

bd. – brak danych; [^] odnotowano 5 poważnych zdarzeń niepożądanych w całej badanej populacji, bez podziału na grupy; * raportowane dla fazy indukcyjnej; [&] suma wartości dla ospy i EBV

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił dane o zdarzeniach niepożądanych odnotowanych w czasie stosowania produktu leczniczego Inflectra, zidentyfikowane przy użyciu bazy WHO ViggiAccess oraz europejskiej bazy ADRReports.

Tabela 29. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Inflectra

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych			
	ViggiAccess	ADRReports		
		Populacja ogólna	Populacja pediatryczna	
Choroby krwi i układu limfatycznego	3244	77	0-1 mies.	1
			3-11 lat	1
			12-17 lat	1
Choroby serca	7007	153	3-11 lat	4
			12-17 lat	2
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	385	3	0-1 mies.	1
Choroby ucha i błędnika	865	43	0-1 mies.	1
Choroby endokrynologiczne	473	15	12-17 lat	1
Choroby oka	3450	179	12-17 lat	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	28192	833	2 mies. – 2 lata	1
			3-11 lat	6
			12-17 lat	10
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	37807	1447	2 mies. – 2 lata	1
			3-11 lat	3
			12-17 lat	11
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2663	85	0-1 mies.	1
Choroby układu immunologicznego	6838	285	3-11 lat	5
			12-17 lat	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	33114	709	3-11 lat	2
			12-17 lat	7
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	23523	832	3-11 lat	3
			12-17 lat	3
Badania	13215	770	3-11 lat	3
			12-17 lat	3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3436	107	-	
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16994	532	12-17 lat	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	11697	57	-	
Choroby układu nerwowego	14433	518	12-17 lat	4
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	1309	12	-	
Kwestie dotyczące produktu	350	25	12-17 lat	1
Zaburzenia psychiczne	3716	162	-	
Choroby nerek i dróg moczowych	3432	46	-	
Choroby układu rozrodczego i piersi	1411	26	-	
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	15956	604	3-11 lat	3
			12-17 lat	9
Choroby skóry i tkanki podskórnej	18131	813	3-11 lat	3
			12-17 lat	16
Zaburzenia społeczne	576	36	-	
Procedury chirurgiczne i medyczne	7911	28	-	
Choroby naczyniowe	9670	636	2 mies. – 2 lata	1
			3-11 lat	2

			12-17 lat	4
Łącznie	135023	9033	122	

5.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

5.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji zidentyfikowano 1 dodatkową publikację dotyczącą bezpieczeństwa IFX na podstawie europejskiego rejestru ENCORE. Najważniejsze informacje zaprezentowano poniżej.

Rejestr ENCORE

Celem rejestru była długookresowa ocena bezpieczeństwa terapii infliksymbabem 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 infliksymbab (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 30. 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 Inflectra

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymbab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymbabu należały reaktywacja HBV, CHF (zastoinowa niewydolność serca), 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.

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności (wybrane):

- Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość - stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego;
- Zakażenia - u pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych; niektóre z tych zakażeń były śmiertelne;
- Gruźlica;
- Inwazyjne zakażenia grzybicze;
- Wznowa WZW typu B;
- Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych - po wprowadzeniu infliksymabu na rynek obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby;
- Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje;
- Przypadki neurologiczne;
- Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne - w tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych;
- Niewydolność serca;
- Reakcje hematologiczne.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 infliksymabem.

Ciąża

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

Na podstawie badania obserwacyjnego prowadzonego w północnej Europie, u kobiet u których stosowano infliksymab 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 infliksymab i (lub) nasilenia choroby podstawowej w tych przypadkach pozostaje niejasne.

Z uwagi na hamowanie TNF α , infliksymab 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, Infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 6. miesiąca po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymab 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 infliksymab 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.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących infliksymbabu.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono komunikat z 2000 r. dotyczący wystąpienia przypadków zakażenia gruźlicą u leczonych infliksymbabem. Infliksymbab nie powinien być stosowany w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie infekcji.

Ponadto w komunikacie z 2001 r. EMA informuje o zwiększonym ryzyku pogorszenia niewydolności serca u pacjentów z zastoinową niewydolnością przyjmujących infliksymbab. W związku z tym infliksymbab nie jest wskazany do stosowania w tej grupie pacjentów.

FDA

W komunikatach z 2011 i 2014 r. FDA informowała o możliwości wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u osób przyjmujących leki z grupy anty-TNF oraz o konieczności zgłaszania takich przypadków. Ponadto, informowała o zwiększonym ryzyku wystąpienia ciężkich infekcji i zakażeń m.in. bakteryjnych i grzybiczych.

5.3. Komentarz Agencji

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 [redacted] postacią choroby Leśniowskiego-Crohna względem wybranego komparatora.

Odnaleziono dowody dla populacji szerszej niż wnioskowana, czyli chorych z umiarkowaną i ciężką aktywnością chLC, w tym 1 badanie RCT dotyczące populacji dorosłych pacjentów: ACCENT I oraz 4 badania prospektywne obejmujące dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna: REACH, Kierkuś 2015, Kierkuś 2012 i Ruemmele 2009.

W badaniu Ruemmele 2009 nasilenie choroby oceniano przy użyciu skali HBI, która nie jest stosowana w programie lekowym, w związku z tym odstąpiono od przedstawiania jego wyników w niniejszej analizie.

Warto zaznaczyć, że niżej wymienione wyniki były przedmiotem oceny Agencji w 2015 r. w ramach uprzedniej oceny leku Inflectra (AWA AOTMiT-OT-4351-49/2015).

Populacja dorosłych pacjentów (badanie ACCENT I):

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie infliksymbabu 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 przegrali 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 oraz Kierkuś 2015 porównywało różne schematy podawania IFX, stąd w analizie przedstawiano wyniki tylko dla jednego ramienia, w którym dawkowanie było zgodne z programem lekowym. Badanie REACH wykazało, 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

Wśród 45 pacjentów przyjmujących IFX co 8 tyg. w badaniu Kierkuś 2015, 2 osoby (4%) utraciły odpowiedź do 54. tygodnia obserwacji.

W jednoramiennym badaniu Kierkuś 2012 odsetek pacjentów w remisji raportowano dla 50. tygodnia obserwacji i wyniósł on 72%.

Ponadto, odnalezione dowody wskazywały na poprawę w zakresie konieczności stosowania kortykosteroidów, laboratoryjnych punktów końcowych, takich jak wartość CRP, poziom hemoglobiny, wartości BMI oraz obrazu endoskopowego jelita.

W ramach przeglądu systematycznego autorzy analizy wnioskodawcy odnaleźli doniesienia na temat efektywności praktycznej: 4 dla populacji pediatrycznej (Szymańska 2016, Szymańska 2015, Kim 2011 i De Bie 2011) oraz 5 dotyczących populacji dorosłych (Lichtenstein 2018 – rejestr TREAT, Beppu 2015, Choi 2016, Jung 2015 i Yu 2015). Wyniki powyższych opracowań potwierdzają wnioski płynące z głównej analizy – IFX jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Stosowanie IFX skutkuje wygojeniem śluzówki, które zwiększa szanse na osiągnięcie długotrwałej remisji. Terapia IFX zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej, ale nie wiąże się z większym ryzykiem zgonu.

Zapisy proponowanego programu lekowego umożliwiają także włączenie do leczenia IFX kobiety w ciąży i karmiące piersią. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji.

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

6. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

6.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności [redacted]

[redacted] choroby Leśniowskiego-Crohna, 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 (...)”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania kosztów i konsekwencji leczenia preparatem Inflectra (ramię infliksymab + leczenie wspomagające BSC) oraz leczenia samym BSC.

[redacted], pacjenci otrzymują:

- infliksymab + BSC (ang. best supportive care), w niskich dawkach
- BSC w wysokich dawkach

W ramach BSC pacjenci stosują: leki przeciwzapalne (glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego), leki immunosupresyjne (pochodne tiopuryny, metotreksat).

Perspektywa

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Horyzont czasowy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

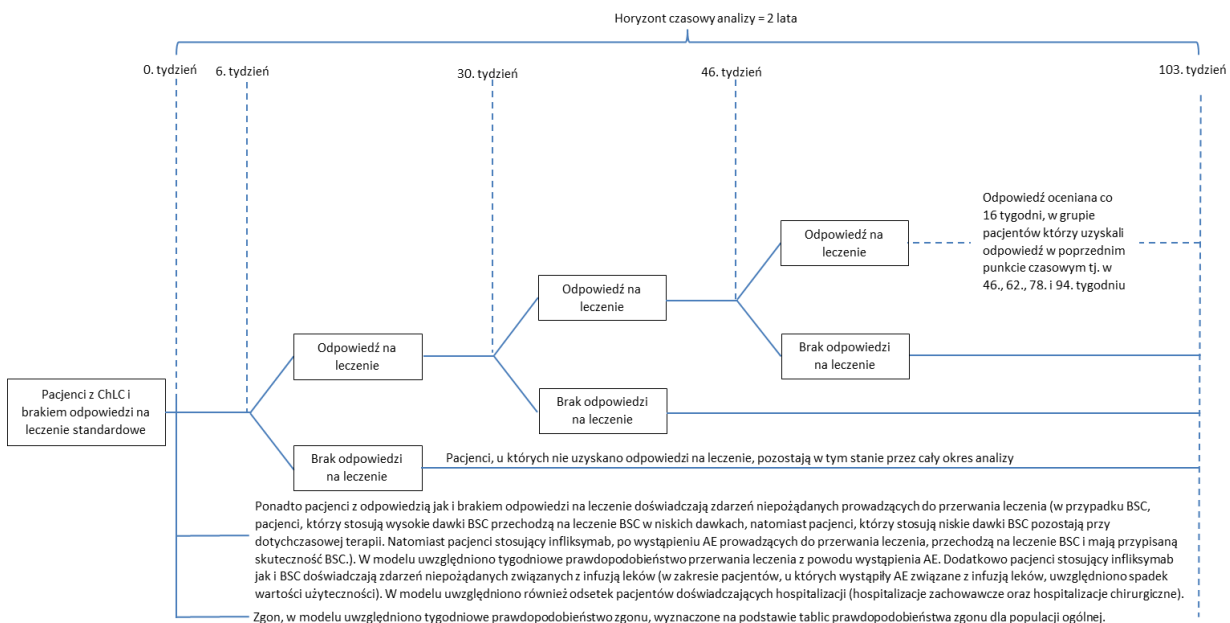
[redacted]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Model

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) wykonano w oparciu o model w formie drzewa decyzyjnego, stworzony w skoroszybie Microsoft Excel. Główne stany zdrowia uwzględnione w modelu to: „odpowiedź na leczenie”, „brak odpowiedzi na leczenie”. W modelu przyjęto tygodniową długość cyklu. W modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Tabela 31. Schemat modelu



ChLC - choroba Leśniowskiego-Crohna; BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)

Do modelu włączani są pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe (leczenie wspomagające, BSC). W modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie infliksymabem w programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50).

Założono, że po włączeniu pacjenta do leczenia, odpowiedź obserwowana będzie od 6 cyklu (tj. od 6 tygodnia leczenia) w fazie indukcji. Następnie pacjenci oceniani będą pod kątem odpowiedzi na leczenie co 16 tygodni począwszy od 14. tygodnia, w którym następuje podanie pierwszej dawki infliksymabu w fazie podtrzymania.

W modelu założono, że pacjenci mający odpowiedź na leczenie kontynuują terapię w kolejnych analizowanych punktach czasowych, z wyjątkiem pacjentów z utratą odpowiedzi, którzy przerywają leczenie w programie lekowym i otrzymują jedynie terapię BSC w wysokich dawkach. U pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych, leczenie jest również przerwane. Pacjenci stosujący infliksymab, po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, kończą leczenie w programie lekowym i przechodzą na leczenie BSC - pacjentom w modelu przypisana została skuteczność BSC

Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe, przez 6 pierwszych cykli otrzymują BSC w wysokich dawkach i w 6 cyklu (tj. w 6. tygodniu) oceniani są pod kątem odpowiedzi na leczenie. Pacjenci z brakiem odpowiedzi na BSC w wysokich dawkach, nadal kontynuują terapię BSC w wysokich dawkach, natomiast pacjenci z odpowiedzią na BSC w wysokich dawkach przechodzą na leczenie BSC w niskich dawkach.

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.

W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo braku odpowiedzi, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events), prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events) związanych z infuzją (na jedną infuzję) oraz tygodniowe prawdopodobieństwo hospitalizacji oraz zabiegów chirurgicznych. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Parametr	tygodnie	Populacja dorosłych			Populacja pediatryczna		
		IFX wartość podstawowa (min-max)	BSC wartość podstawowa (min-max)	Źródło	IFX wartość podstawowa (min-max)	BSC wartość podstawowa (min-max)	Źródło
Skuteczność leczenia							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Bezpieczeństwo leczenia							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); BSC - leczenie wspomagające (ang. best supportive care); IFX - infl ksymbab * wartości wyznaczone na podstawie danych raportowanych w badaniach oraz przy wykorzystaniu metody ekstrapolacji danych ** W przypadku BSC dodatkowo przemnożone przez odsetek pacjentów stosujących podskórny/dożylny/domięśniowy metotreksat.

W ramach analizy wrażliwości testowano parametry dotyczące skuteczności leczenia, tj. odsetki pacjentów z brakiem odpowiedzi w kolejnych analizowanych przedziałach czasowych, odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji oraz parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia, tj. odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia AE oraz odsetki pacjentów, u których występują AE związane z infuzją leków.

Komentarz: W modelu ekonomicznym zaimplementowano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leczenia na podstawie badań obejmujących [redacted], natomiast populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym dotyczy pacjentów [redacted] postacią chLC.

Koszty i zużycie zasobów

Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z Obwieszczenia MZ. Szczegółowy opis zasobów i kosztów znajduje się w tabeli poniżej.

Zużycie zasobów ustalono w oparciu o dane literaturowe, charakterystyki produktów leczniczych uwzględnionych preparatów, danych DGL oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego w analizie ekonomicznej dotyczącej chLC (AOTMiT-OT-4351-49/2015).

[redacted]

Tabela 33. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr	Populacja dorosłych	Populacja pediatryczna	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględnione w modelu pochodzą z oszacowań tych wartości przez Wnioskodawcę, z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Buxton 2007. [redacted]

Tabela 34. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy dotyczące wartości użyteczności w populacji dorosłych i dzieci.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Komentarz:

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano wartości użyteczności opracowanych dla pacjentów pediatrycznych z chLC, zatem Wnioskodawca w zakresie użyteczności wykorzystał dane opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. Nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla populacji pacjentów dorosłych, a także pediatrycznych z chLC [redacted]. Wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji, niż populacja wnioskowana, czyli populacji pacjentów z chLC [redacted]. W związku z powyższym Wnioskodawca dokonał samodzielnego oszacowania wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie” z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Buxton 2007 oraz danych z publikacji ACCENT 1.

Dyskontowanie

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wśród ograniczeń analizy dla populacji pacjentów dorosłych przedstawionych przez Wnioskodawcę w rozdziale 4 „Ograniczenia” należy wymienić:

- „Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, w których oceniano by zastosowanie infliksymabu we wnioskowanej populacji pacjentów, [redacted]
- „Parametry dotyczące skuteczności leczenia opracowano na podstawie wyników pochodzących z dwóch różnych badań, tj. badania Targan 1997 (skuteczność fazy indukcji) oraz badania ACCENT 1 (skuteczność fazy podtrzymania).”
- „Ze względu na brak innych danych, w zakresie odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi po 6. tygodniach leczenia (ocena skuteczności fazy indukcji), w modelu wykorzystano dane z badania Targan 1997, w którym pacjenci otrzymali jedynie pojedynczą dawkę infliksymabu, natomiast zgodnie z ChPL oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, w fazie indukcji pacjenci otrzymują 3 dawki infliksymabu, tj. podanie w tygodniu 0., 2. i 6.”

- „(...) w modelu nie uwzględniono opcji powrotu pacjentów do programu lekowego, tj. ponownej kwalifikacji pacjentów, u których po zakończeniu leczenia infliksymabem występuje zaostrzenie leczenia. W modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie infliksymabem, [REDACTED]
- „Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych (...)”.
- „Brak zidentyfikowanych wartości użyteczności dla populacji pacjentów z czynną postacią chLC [REDACTED], dlatego też wartości użyteczności oszacowano samodzielnie, wykorzystując algorytm przedstawiony w publikacji Buxton 2007 (...)”.
- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków. W przypadku dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, w modelu zastosowano jedyną zidentyfikowaną wartość, raportowaną w publikacji Beusterien 2009. (...)”
- „Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów w chorobie Leśniowskiego-Crohna, w niniejszej analizie wykorzystano dane przedstawione przez eksperta klinicznego.(...)”
- „Brak parametrów zmienności. W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE [REDACTED] wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.”

Wśród ograniczeń analizy dla populacji pacjentów pediatrycznych przedstawionych przez Wnioskodawcę w rozdziale 4 „Ograniczenia” należy wymienić:

- „Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, w których oceniano by zastosowanie infliksymabu we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. populacji pediatrycznych pacjentów [REDACTED], czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i [REDACTED] (...)”
- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań RCT, w których porównywano by infliksymab względem BSC, stosowanych w populacji pediatrycznych pacjentów z chLC. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BSC, przyjęto dane raportowane w badaniach dla dorosłych pacjentów z chLC tj. badanie ACCENT 1 oraz badanie Targan 1997 (...)”.
- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań RCT, w których porównywano by infliksymab względem BSC, stosowanych w populacji pediatrycznych pacjentów z chLC. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BSC, przyjęto dane raportowane w badaniach dla dorosłych pacjentów z chLC tj. badanie ACCENT 1 oraz badanie Targan 1997 (...)”.
- „(...) w modelu nie uwzględniono opcji powrotu pacjentów do programu lekowego, tj. ponownej kwalifikacji pacjentów, u których po zakończeniu leczenia infliksymabem występuje zaostrzenie leczenia. W modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie infliksymabem, [REDACTED].”
- „(...) W ramach analizy wrażliwości nie testowano długości horyzontu czasowego (tj. nie sprawdzano wpływu na wyniki analizy ani krótszego ani dłuższego horyzontu niż przyjęty w analizie), [REDACTED]
- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano wartości użyteczności opracowanych dla pediatrycznych pacjentów z chLC. W obu zidentyfikowanych modelach dla populacji pediatrycznej tj. Dretzke 2011 i Punekar 2010, autorzy wykorzystali wartości użyteczności opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. W analizowanym modelu przyjęto podobne podejście tj. w zakresie użyteczności wykorzystano dane opracowane dla populacji dorosłych pacjentów (...).W celu oszacowania wartości

użyteczności dla populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną chLC (), dokonano samodzielnego oszacowania tych wartości, z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Buxton 2007 (...).”

- „W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków. W przypadku dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, w modelu zastosowano jedną zidentyfikowaną wartość, raportowaną w publikacji Beusterien 2009. (...)”
- „Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów w chorobie Leśniowskiego-Crohna, w niniejszej analizie wykorzystano dane przedstawione przez eksperta klinicznego.(...)”
- „Brak parametrów zmienności. W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.”

6.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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 Inflectra, 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 Inflectra, 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 Inflectra, 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 36. Cena progowa produktu Inflectra

[Redacted text block]

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]			[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]									
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie	W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania [redacted], czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią spełniających kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Nie	rozdział „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	Analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania kosztów i konsekwencji leczenia preparatem Inflectra (ramię infliksymbab + leczenie wspomagające BSC) oraz leczenia samym BSC).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	W analizie ekonomicznej wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano randomizowanych badań dotyczących skuteczności infl ksymbabu w populacji pacjentów wyłącznie [redacted] choroby Leśniowskiego-Crohna. Zatem należy jednak podkreślić, że odnaleziono 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 wariantcie podstawowym została przeprowadzona [redacted]. Uzasadnienie wnioskodawcy [redacted].</p> <p>„Brak możliwości uwzględnienia wszystkich zapisów wnioskowanego programu lekowego, tj. ze względu na brak adekwatnych danych, w modelu nie uwzględniono opcji powrotu pacjentów do programu lekowego, tj. ponownej kwalifikacji pacjentów, u których po zakończeniu leczenia infliksymabem występuje zaostrzenie leczenia. W modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po pierwszym otrzymaniu leczenia infl ksymabem, dlatego też horyzont czasowy analizy [redacted], tj. maksymalnego czasu leczenia pacjenta w programie lekowym”. „(...) ze względu na brak adekwatnych danych (danych z zakresu odsetka pacjentów, którzy po zakończeniu terapii infl ksymabem mogli by ponownie zostać zakwalifikowani do leczenia w programie lekowym), modelowanie [redacted], byłoby obarczone zbyt dużą niepewnością”.</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 [redacted].</p> <p>Potwierdzeniem konieczności modelowania w dłuższym [redacted] są dane NFZ, jednoznacznie wskazujące, że poza powtórna kwalifikacją do leczenia infl ksymabem część pacjentów jest w praktyce leczona dwoma różnymi lekami anty-TNF (infliksymabem i adalimumabem).</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak uwag
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. [redacted]
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	Brak uwag
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	Brak uwag
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo 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 i perspektywy wspólnej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania kosztów i konsekwencji leczenia preparatem Inflectra (ramię infliksymab + leczenie wspomagające BSC) oraz leczenia samym BSC. Wnioskodawca przedstawił dwa modele farmakoekonomiczne – dla dzieci, młodzieży oraz dla dorosłych.

Model

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) oszacowania przeprowadzono [redacted]. 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 [redacted] w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej) i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Dane zaimplementowane do modelu z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, dotyczą populacji pacjentów [redacted], czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. W analizie brak jest randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFX w populacji [redacted], zatem wnioskowanie o skuteczności IFX we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone.

Proponowany program lekowy umożliwia leczenie IFX kobietom w ciąży i karmiącym piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy dla tej populacji, zatem nie zostały zaimplementowane w modelu.

Ponadto w modelu nie uwzględniono ponownej kwalifikacji do leczenia infliksymabem, w sytuacji wystąpienia zaostrzenia po leczeniu infliksymabem. Wnioskodawca w BIA podał uzasadnienie „Ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów, u których występuje zaostrzenie po leczeniu infliksymabem i którzy mogliby zostać ponownie włączeni do programu (wnioskowany program lekowy, umożliwia ponowne włączenie do leczenia pacjenta, u którego nastąpiło zaostrzenie choroby po zakończeniu leczenia infliksymabem), w modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie infliksymabem.”

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie dotyczące populacji pediatrycznej wykracza poza zapisy rejestracyjne produktu leczniczego Inflectra. Zgodnie z ChPL Inflectra, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w ciężkiej postaci.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo, testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości i probabilistycznej analizy wrażliwości. [redacted]

Analiza wrażliwości

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

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano zmianę parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, wartości użyteczności, dane demograficzne pacjentów.

W przypadku horyzontu czasowego, parametr ten nie był testowany w analizie wrażliwości. W rozdziale 5.3 „Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” przedstawiono dodatkowe uwagi dotyczące 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.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w analizie modelu, bowiem wszystkie badania obserwacyjne zidentyfikowane w analizie klinicznej [AK Inflectra] dotyczyły szerszej populacji.

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 choroba 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:</p> <p>stosowaniem infliksymabu lub adalimumabu w ramach jednorocznego programu lekowego u części pacjentowi, u których wystąpił nawrót/zaostrenie choroby po skutecznym leczeniu w programie jednorocznym;</p> <p>standardowym leczeniem u części pacjentów, u których nie wystąpił nawrót/zaostrenie 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 – dożywotni; CMA – 2 letni;</p>	<p><u>Wyniki CUA w dożywotnim 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 dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.</p>

<p>AWA 4351-49/2015</p>	<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> Według modelu (CUA) wnioskodawcy, w dożywnim horyzoncie obserwacji oraz wariancie bez RSS, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej, stosowanie infliksymabu zgodnie z nowym - zaproponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym (tj. przez maksymalnie 24 miesiące) wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,15 QALY przy koszcie wyższym blisko o 45 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wyniósł 301 504,76 zł/QALY.</p> <p><u>Wyniki CUA – populacja pediatryczna</u> Według modelu (CUA) wnioskodawcy, w 5-letnim horyzoncie obserwacji i wariancie bez RSS, stosowanie infliksymabu w leczeniu populacji dzieci i młodzieży zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (tj. przez maksymalnie 24 miesiące) wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,08 QALY przy koszcie wyższym o ok. 27 tys. zł. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR wyniósł 343 361,97 zł/QALY.</p>
<p>AWA 4351-18/2012</p>	<p>W ramach analizy porównywano Infliksymab (Remicade®) z adalimumabem, stosowanych w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji osób dorosłych.</p>	<p>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 (...)</p>	<p>CMA roczny;</p>	<p>Koszt nabycia infliksymabu w terapii rocznej dla statystycznego pacjenta o masie 64,92 kg to 54 891 zł, natomiast koszt nabycia adalimumabu to 62 250 zł. Całkowity koszt leczenia jednego pacjenta w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego oszacowano 61 651 zł dla infliksymabu oraz 67 970 zł dla adalimumabu.</p>
<p>AWA OT.4331.24.2018</p>	<p>W ramach analizy porównywano Infliksymab (Remicade®) z Placebo, stosowanych w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji osób dorosłych i pediatrycznej.</p>	<p>Kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego obejmują dzieci i dorosłych - bez przetok okołodbytowych, 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) spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>CUA, CMA – 2 lata</p>	<p>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 123 485 PLN/QALY bez RSS; z perspektywy płatnika publicznego 126 159 PLN/QALY bez RSS; z perspektywy społecznej 88 354 PLN/QALY bez RSS.</p> <p>Całkowity koszt stosowania leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego w horyzoncie dwóch lat wynosi: z perspektywy płatnika publicznego 56 399,53 PLN bez RSS; z perspektywy wspólnej 59 589,89 PLN bez RSS; z perspektywy społecznej 98 225,27 PLN bez RSS.</p>

Podsumowując należy podkreślić, że we wcześniejszych analizach we wskazaniu chLC, przyjmowano dożywni horyzont analizy w sytuacji przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności. Wyjątek stanowiła analiza kosztów użyteczności dla populacji pediatrycznej, gdzie przyjęto pięć-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

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz, przedstawił dwie oddzielne analizy wpływu na budżet odpowiednio dla populacji pediatrycznej i populacji dorosłych.

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflectra) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych. Analiza dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego o populację

- [redacted]), czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna,
- [redacted]), czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna,

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.

Populacja

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

- pacjenci bez przetok okołoodbytowych, ze wskaźnikiem aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w momencie kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej):
 - ✓ [redacted] spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32.
 - ✓ [redacted] spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32.

Komentarz: Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego, pomimo że przesłany w zleceniu MZ projekt programu lekowego uwzględnia taką populację.

Perspektywa

W obu analizach przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizy wpływu na budżet przeprowadzono dla czteroletniego horyzontu czasowego, obejmującego lata 2019-2022.

Koszty

W analizach wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty związane z

- zakupem leków (infliksymab, leki stosowane w ramach BSC);

- podaniem leków (hospitalizacja związana z wykonaniem programu);
- monitorowaniem stanu pacjenta (monitorowanie leczenia pacjenta w i poza programem lekowym);
- hospitalizacjami i zabiegami chirurgicznymi (koszt hospitalizacji dla ramienia infliksymabu i BSC).

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

W ramach scenariusza „istniejącego” uwzględniono stosowanie samej standardowej opieki zdefiniowanej jako „BSC w niskich dawkach” i „BSC w wysokich dawkach”.

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Inflectra będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, a wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

W scenariuszu istniejącym podobnie jak w scenariuszu nowym przyjęto liczebność populacji na tym samym poziomie.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny.

7.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2022 prognozowano na podstawie zareportowanej liczebności populacji w programie lekowym B.32 w latach 2008-2017.

Opierając się na statystykach opisowych z badania [redacted] dla populacji polskich [redacted] przyjęto, że populacja ta będzie stanowiła [redacted] obecnej populacji objętej programem leczenia chLC. Natomiast w przypadku populacji pacjentów dorosłych korzystając z danych z badania [redacted] przyjęto, że populacja ta będzie stanowiła [redacted] obecnej populacji objętej programem.

Rozpatrywano trzy warianty oceny liczebności populacji pediatrycznej leczonej w programie:

- wariant minimalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada liczebności populacji w programie B.32 w czterech pierwszych latach realizacji tego programu skorygowanej o [redacted];
- wariant maksymalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada prognozie liczebności populacji w programie B.32 w latach 2019-2022 skorygowanej o [redacted];
- wariant najbardziej prawdopodobny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada uśrednionym wartościom dla wariantu minimalnego i maksymalnego, dodatkowo masa ciała została ustalona na poziomie [redacted].

Rozpatrywano trzy warianty oceny liczebności populacji pacjentów dorosłych leczonych w programie:

- wariant minimalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada liczebności populacji w programie B.32 w czterech pierwszych latach realizacji tego programu skorygowanej [redacted]

■ wariant maksymalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada prognozie liczebności populacji w programie B.32 w latach 2019-2022 skorygowanej ■

- wariant najbardziej prawdopodobny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada uśrednionym wartościom dla wariantu minimalnego i maksymalnego, dodatkowo masa ciała została ustalona na poziomie ■

Udział w rynku

Udział rynku sprzedaży preparatów infliksymabu w Polsce określono na podstawie sprawozdanie NFZ za IV kw. 2017 r. Założono, że odsetek pacjentów stosujących wnioskowany lek odpowiada obecnej strukturze sprzedaży infliksymabu (preparat Inflectra obecnie stanowi około 41% rynku infliksymabu).

Koszty

W modelu wykorzystano założenia i wyniki analizy ekonomicznej. Na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego przez wnioskodawcę na etapie Analizy ekonomicznej, określono koszty infliksymabu, BSC w niskich i wysokich dawkach, monitorowanie w programie lekowym i poza programem, podania infliksymabu, hospitalizacji. Szczegółowe przedstawienie kosztów znajduje się w rozdziale 5.1.2 *Dane wejściowe do modelu*. Koszty oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r.

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

Tabela 41. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Parametr		Wartość	Źródło
Liczba podań Inflectra		5 mg/kg mc. podawane w tygodniu 0., 2., i 6. (faza indukcji), a następnie 5 mg/kg mc. podawane co 8 tygodni (faza podtrzymania)	ChPL Inflectra i opis programu lekowego
Masa ciała pacjentów – populacja pediatryczna		■	AE wnioskodawcy
Masa ciała pacjentów – populacja pacjentów dorosłych		■	AE wnioskodawcy
Koszt opakowania Inflectra	bez RSS	■	wnioskodawca
	z RSS	■	
Populacji pediatrycznej			
Koszt na cykl - BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)		■	Badanie REACH, strona WHO, chpl Entocort, Salazypirin EN, Mercaptopurinum VIS, Azathioprine VIS opinia eksperta
Koszt na cykl - BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedź na leczenie)		■	
Koszt podania leczenia infliksymabem		540,80	zarządzenie 75/2018/DGL Prezesa NFZ
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym (roczny koszt)		2 920,32	
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym (koszt w 1 cyklu)		■	Opinia eksperta, zarządzenie 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt hospitalizacji dla ramienia infl ksymbabu		■	Badanie ACCENT 1, Rutgeers 2004, statystyki JGP za 2017 r.
Koszt hospitalizacji dla ramienia BSC		■	
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym (koszt w 1 cyklu)		■	Opinia eksperta, zarządzenie 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Populacja pacjentów dorosłych			
Koszt na cykl - BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)		■	Badanie ACCENT 1, Trgan 1997, chpl Entocort, Mercaptopurinum

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt na cykl - BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)		VIS, AzathioprineVIS, Metexstrona WHO, opinia eksperta
Koszt hospitalizacji dla ramienia infl ksymbabu		Analiza ekonomiczna Inflectra, Rutgeers 2004, statystyki JGP za 2016 r.
Koszt hospitalizacji dla ramienia BSC		
Koszt podania leczenia infliksymabem	486,72	zarządzenie 75/2018/DGL Prezesa NFZ
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym (roczny koszt)	2 920,32	
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym (koszt w 1 cyklu)		Opinia eksperta, zarządzenie 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ

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

7.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania populacji docelowej w podziale na pacjentów dorosłych i populację pediatryczną.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji pediatrycznej

Populacja pediatryczna	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant najbardziej prawdopodobny				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant minimalny				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant maksymalny				

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji pacjentów dorosłych

Populacja osób dorosłych	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant najbardziej prawdopodobny				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant minimalny				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant maksymalny				

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym i nowym w podziale na pacjentów dorosłych i populację pediatryczną.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji pediatrycznej, wariant prawdopodobny, perspektywa NFZ
Oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszt Inflectra, []				
Koszty sumaryczne, []				

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Koszt Inflectra, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszt Inflectra, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[redacted]

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji pacjentów dorosłych, wariant prawdopodobny, perspektywa NFZ [redacted] Oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący				
Koszt Inflectra, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszt Inflectra, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszt Inflectra, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne, [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[redacted]

7.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. 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?	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią spełniających kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego, pomimo że przesłany w zleceniu MZ projekt programu lekowego uwzględnił taką populację.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Bez uwag.
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?	?	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	Wnioskodawca liczebność populacji w programie lekowym B.32 w latach 2008-2017 ustalił na podstawie danych NFZ (sprawdzenie NFZ za IV kw. 2017 r.) Odnosząc wartości te do danych NFZ (pismo z dn. 24.09.2018) należy zaznaczyć, że w latach 2013-2017 różnice nie przekraczają 20%, z wyjątkiem roku 2012 gdzie wartości uwzględnione w BIA są o ponad 40% wyższe.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Inflectra, wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw w 1 roku na 9820 opakowań, w 2 roku na 6516 opakowań. Natomiast zgodnie z analizą wpływu na budżet roczna wielkość dostaw w 1 roku wynosi 8986 opakowań, a w 2 roku 9282 opakowań.
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
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zaproponował refundację wnioskowanej technologii: w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił analizę podstawową w trzech wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, testując alternatywne wartości masy ciała pacjentów i różne metody oszacowania populacji docelowej

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

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. Inflectra będzie finansowana w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab.” Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy przemawia fakt, że produkt Inflectra jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych: B.35. „Leczenie łuszczycowego 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 zeszywniającego 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)”.

Populacja

Liczebność populacji docelowej, wnioskodawca określił na podstawie statystyk zamieszczonych w badaniach [redacted] oraz na podstawie zaraportowanej liczebności pacjentów w programie lekowym B.32 w latach 2008-2017.

W uzgodnionym programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC)”, rozszerzono populację kwalifikującą się do leczenia infliksymabem o pacjentów z umiarkowaną czynną postacią choroby Leśniowskiego – Crohna:

- ✓ [redacted], spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32.
- ✓ [redacted] spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32.

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.

Głównym ograniczeniem analizy jest:

- niepewność związana z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią chLC;
- nie uwzględnienie w scenariuszu „istniejącym” podawania leków biologicznych pośrednio finansowanych przez płatnika publicznego (w ramach świadczeń JGP);
- nie uwzględnienie w swoich analizach populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią spełniających kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego, pomimo że przesłany w zleceniu MZ projekt programu lekowego uwzględnia taką populację.

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 5 BIA wnioskodawcy):

„Najważniejszym ograniczeniem analizy jest znaczna niepewność co do liczby pacjentów, którzy zostaną objęci leczeniem w horyzoncie analizy. Przy czym większą niewiadomą wydaje się nie tyle liczebność docelowej populacji (szacunki oparte na danych z obecnego programu lekowego B.32 wydają się dość dobrym i wiarygodnym źródłem informacji), a tempo, w jakim docelowa populacja zostanie objęta leczeniem. Wydaje się, że bardziej prawdopodobne jest tempo obserwowane w obecnym programie B.32, przy czym należy zdawać sobie sprawę, że program B.32 był realizowany od 2007/2008 roku i zarówno warunki finansowania służby zdrowia, jak i przede wszystkim ceny leków biologicznych uległy w ciągu tej dekady istotnej zmianie. W wariancie najbardziej prawdopodobnym przyjęto pośredni wariant tempa wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym, nie mniej nie można wykluczyć, że w przypadku istotnego wzrostu nakładów finansowych na refundację leków, możliwym jest również wariant przedstawiony w scenariuszu maksymalnym. Innym ograniczeniem jest oparcie analizy na modelowanych danych klinicznych, które mogą odbiegać od rzeczywistych warunków leczenia. Nie mniej, w analizie uwzględniono również skrajne warianty, które w największym stopniu wpływały na koszty leczenia (wariant minimalny i maksymalny), co w pewnym stopniu adresuje niepewność tych szacunków. Wreszcie ostatnim ograniczeniem wydaje się dość teoretyczne założenie, że jedynym lekiem refundowanym w danym wskazaniu będzie Inflectra®. Oczywistym jest, że dostępność leków biopodobnych oraz innych leków biologicznych możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu wpłynie w przyszłości (być może w horyzoncie niniejszej analizy) na podział rynku między różne produkty. Warto jednak podkreślić, że dostępność innych produktów refundowanych we wnioskowanym wskazaniu wpłynie z całą pewnością na redukcję kosztów refundacji, stąd przyjęte w analizie założenie, mimo że mało prawdopodobne, jest założeniem konserwatywnym, tj. pokazującym górne wartości szacowanych wydatków refundacyjnych we wnioskowanym wskazaniu”.

Koszty

Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet są aktualne. W analizie koszty substancji czynnych zaczerpnięto z komunikatu DGL z 23 sierpnia 2018 r. oraz z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r.

7.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca uwzględnił trzy warianty wielkości analizowanej populacji: wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny. Dodatkowo w ramach powyższych wariantów testowany był parametr masy ciała pacjentów.

Oceny liczebności populacji pediatrycznej leczonych w programie, na podstawie skrajnych wariantów:

Wariant minimalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada liczebności populacji w programie B.32 w czterech pierwszych latach realizacji tego programu skorygowanej

Wariant maksymalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada prognozie liczebności populacji w programie B.32 w latach 2019-2022 skorygowanej

Oceny liczebności populacji pacjentów dorosłych leczonych w programie, na podstawie skrajnych wariantów:

Wariant minimalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada liczebności populacji w programie B.32 w czterech pierwszych latach realizacji tego programu skorygowanej

Wariant maksymalny - założono, że liczebność populacji docelowej odpowiada prognozie liczebności populacji w programie B.32 w latach 2019-2022 skorygowanej

W poniższej tabeli przedstawiono koszty inkrementalne dla wariantów skrajnych (minimalny i maksymalny).

Tabela 47. Wyniki scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy – całkowite koszty inkrementalne[ź]

Kategoria kosztów		Koszty inkrementalne			
		I rok	II rok	III rok	IV rok
Wariant minimalny					
Populacja pediatryczna	Koszty wnioskowanego leku				
	Koszty całkowite				
Populacja pacjentów dorosłych	Koszty wnioskowanego leku				
	Koszty całkowite				
Wariant maksymalny					
Populacja pediatryczna	Koszty wnioskowanego leku				
	Koszty całkowite				
Populacja pacjentów dorosłych	Koszty wnioskowanego leku				
	Koszty całkowite				

W wariantcie maksymalnym, finansowanie produktu leczniczego Inflectra w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leku Inflectra, w populacji pacjentów dorosłych:

w populacji pediatrycznej:

[Redacted]

W wariantcie minimalnym, finansowanie produktu leczniczego Inflectra w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leku Inflectra,
w populacji pacjentów dorosłych:

[Redacted]

w populacji pediatrycznej:

[Redacted]

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 Inflectra (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 Inflectra 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 najbardziej prawdopodobnym podstawowym wykazały, iż dodatkowe wydatki, które poniesie NFZ w związku z finansowaniem infliksymabem we wnioskowanym wskazaniu (łącznie dla populacji pediatrycznej i pacjentów dorosłych) wynosić będą:

[Redacted]

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu infliksymabu (Inflectra) w leczeniu dorosłych i dzieci z umiarkowaną, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, 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.



9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 48. Ocena proponowanych zmian zapisów programu lekowego

Projekt programu	Obowiązujący program	Komentarz Agencji
Kryteria włączenia do leczenia infliksymabem		
[redacted]	1) „ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów)”	Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie populacji leczonej w programie o pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzież z [redacted] 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. Warto jednak podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmujące populację pediatryczną jest niezgodne z europejską rejestracją - Inflectra 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 (aspekt ten przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji).
1) [redacted]	1) „ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów)”	
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 IFZ 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 anty-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 oceny produktu leczniczego Remsima (AWA.OT.4331.24.2018) dowodów można stwierdzić, że stosowanie IFX nie zwiększa ryzyka wystąpienia powkłań 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		
1. [redacted]	„Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej: 1. (...) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI >10 punktów. ”	Zapisy proponowanego programu lekowego rozszerzają możliwość 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 początkowej ³ .

³ Wytyczne PTG 2012, ECCO-EFCC 2017, NICE 2012

Projekt programu	Obowiązujący program	Komentarz Agencji
<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>		
Definicja odpowiedzi na leczenie		
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>„Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • W jednej z definicji odpowiedzi na leczenie proponowanego programu zastąpiono spójnik „oraz” na „lub” (wyboldowano, patrz kolumny obok), co zmieniło jej znaczenie. W konsekwencji tego, aby osiągnąć odpowiedź wymagane jest spełnienie jednego z dwóch wymienionych kryteriów (dotychczas pacjent musiał wykazać zmniejszenie PCDAI o 12,5 pkt oraz jednocześnie uzyskać całkowity wynik PCDAI <30 pkt). W opinii analityków proponowana zmiana wydaje się zasadna, zwłaszcza w kontekście pacjentów o dużej aktywności choroby, dla których zmniejszenie wartości do poniżej 30 pkt wydaje się być trudniejsze do osiągnięcia niż dla pacjentów z umiarkowaną postacią chLC. • Ponadto dodano definicję odpowiedzi w skali CDAI dla osób dorosłych, dotychczas ocena odpowiedzi w tej populacji pozostawiona była lekarzowi prowadzącemu. <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>Należy wspomnieć, 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 lekarzowi⁴.</p>


Tabela 49. Inne uwagi Agencji

Zapisy programu	ChPL Inflectra	Komentarz Agencji
-----------------	----------------	-------------------

⁴ AOTMiT-OT-4351-45/2015, AOTMiT-OT-4351-49/2015

Zapisy programu	ChPL Inflectra	Komentarz Agencji
	<p>„Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)</p> <p>Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab 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 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 zgodny z ChPL Inflectra.</p> <p>Warto nadmienić, że w aktualnym programie lekowym ponowna kwalifikacja powinna nastąpić „nie wcześniej niż 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”, co jest sprzeczne z przedstawionymi informacjami w ChPL Inflectra.</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 wyniku zaostżenia choroby ponownie kwalifikowani mogą być także dorośli, jednak bez spełnienia jakichkolwiek kryteriów (brak definicji zaostżenia 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>

Tabela 50. 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  , 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 <u>umiarkowaną</u> i ciężką postacią choroby, u których nieskuteczne było wcześniejsze leczenie, ponieważ niepodjęte interwencji skazuje takich chorych na wegetację.”	„Obniżenie kryteriów włączenia (...) jest uzasadnione m.in. tym, że doraźne 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 czynnik 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	„(...) Cięża w trakcie leczenia biologicznego nie wymaga natychmiastowego odstawienia leków, bo nie ma dowodów na to, że leczenie	Najnowsze dane (...) wskazują coraz bardziej na to, że infliksimab stosowany podczas ciąży jest stosunkowo bezpieczny i może być	„Brak dowodów naukowych (jedynie pojedyncze doniesienia). Natomiast korzyści tego leczenia są oparte na doświadczeniach

	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."	uwzględniony jako sposób terapii kobiet w ciąży (...) Najnowsze badanie wskazuje także, że kobiety otrzymujące infliksimab (oraz inne leki m.in. biologiczne) mogą bezpiecznie karmić piersią (...)"	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. Leczenie należy wznowić z chwilą nawrotu aktywności choroby."	„Jako pediatra nie czuję się na siłach wydawać opinii w tej sprawie."	„Tak – w aspekcie zwiększenia kryteriów włączenia do programu."
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	„Czas leczenia jest dużym czynnikiem ograniczającym."

		skuteczny."	
Kryteria wyłączenia	-	„Bez zastrzeżeń”	-

Źródło: AWA. OT.4331.24.2018

10. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Przegląd rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Inflectra oparto na wyszukiwaniu, które wykonano w ramach oceny leku Remsima (AWA.OT.4331.24.2018) dnia 04.10.2018. Przeszukiwanie przeprowadzono 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>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do leku Inflectra (PBAC 2015, HAS 2014, SMC 2014, CADTH 2016 oraz AWMSG 2014). W rekomendacjach tych wskazywano, by refundacja leków biopodobnych zawierających infliksymbab (Remsima, Inflectra) obejmowała te same wskazania jak w przypadku leku oryginalnego Remicade i powinna wiązać się ze znacznymi oszczędnościami w porównaniu do oryginalnego leku (CADTH 2016). Większość rekomendacji zaleca finansowanie infliksymbabu 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 infliksymbabu 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.⁵ Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla leku Inflectra (infliksymbab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2015 (Australia)	<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 infliksymbabu na listach refundacyjnych w leczeniu chorych z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI\geq300 pkt.) lub chorych po ileostomii lub kolektomii przeprowadzonych w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Dodatkowo, PBAC zarekomendował finansowanie (w sekcji Highly Specialised Drugs) infl ksymbabu u chorych w wieku od 6 do 17 lat włącznie, opornych na konwencjonalne leczenie, na podstawie akceptowalnego wyn ku analizie kosztów-efektywności w porównaniu z placebo oraz zgodnie z uwagami i zaleceniami zawartymi w przedmiotowym dokumencie. • <u>Rekomendacja pozytywna z 2010 r.:</u> PBAC wydał pozytywną decyzję o umieszczeniu 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 okołodbytowej lub jelitowej w oparciu o wysoki, aczkolwiek akceptowalny stosunek kosztów do efektywności.

⁵ 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 infliksymbab 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 infliksymbabu (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 dodatkową korzyść dla zdrowia publicznego.</p> <p>Remicade (infl ksymbab):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Rekomendacja pozytywna z 2004 r.:</u> HAS zarekomendował umieszczenie infl ksymbabu 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 infliksymbabu 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 infliksymbabu 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>SMC 2014 (Szkocja)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> 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. 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 infliksymbabem, 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 infliksymbabem, 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>AWMSG 2014 (Walia)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Produkt leczniczy Inflectra powinien być przepisywany w ramach zarejestrowanych wskazań do stosowania, zgodnie z rekomendacjami NICE i AWMSG dla produktu leczniczego Remicade. Ze względu na możliwość występowania niewielkich różnic między biopodobnymi lekami zawierającymi infl ksymbab, 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. Dodatkowo zaznaczono, że infliksymbab (lek Inflectra) powinien być przepisywany pod nazwą handlową, aby uniknąć automatycznego przepisywania zamienników, co również może być pomocne przy nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Remicade (infl ksymbab): <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) albo przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym okresie zalecana jest ponowna ocena stanu chorobowego w celu określenia zasadności kontynuowania leczenia.</p> <p>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) albo przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym okresie zalecana jest ponowna ocena stanu chorobowego w celu określenia zasadności kontynuowania leczenia.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane wyłącznie pod warunkiem aktywności choroby określonej w oparciu o objawy kliniczne, markery biologiczne oraz badania, w tym badanie endoskopowe jeśli jest to konieczne. Dodatkowo, u pacjentów ze stabilną remisją zaleca się rozważenie próbnego zakończenia terapii. U pacjentów kontynuujących leczenie należy dokonywać okresowej oceny choroby nie rzadziej niż co 12 miesięcy w celu określenia zasadności kontynuowania terapii. Pacjenci z nawrotem choroby po zakończeniu terapii, powinni mieć opcję ponownego wznowienia leczenia.</p> <p>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 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Belgia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Bulgaria	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Chorwacja	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Dania	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Francja	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Grecja	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Hiszpania	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Holandia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Irlandia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Islandia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Norwegia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Portugalia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Rumunia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Szwecja	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Węgry	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Brak informacji	Nie dotyczy	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Inflectra jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W załączonych do wniosku dokumentach nie przedstawiono informacji odnośnie warunków refundacji przetłumaczonych na język polski. W żadnym z rozpatrywanych krajów 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 21.08.2018, znak PLR.4600.270.2018.15.PB (data wpływu do AOTMiT 21.08.2018), 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:

- Inflectra (infliksymbab), 100 mg, 1 fiolka proszku, kod EAN 5909991078881

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.09.2018, znak OT.4331.35.2018.TI.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.10.2018 r. pismem z dnia 01.10.2018 r.

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

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 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 [] czynnej postaci chLC.

W opinii analityków Agencji jest to wybór zasadny, potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne. Jednakże zdaniem Agencji jako potencjalną technologię alternatywną można rozważyć także adalimumab (nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu), który w rekomendacjach klinicznych wskazywany jest obok infliksymbabu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją oraz 1 obserwacyjne, wszystkie przeprowadzone w szerszej populacji, 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;

➤ populacja pediatryczna (do 18 lat):

- **REACH** (opisane w 4 publikacjach) – badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów podawania infliksymabu w fazie podtrzymania: infuzje co 8 tygodni i co 12 tygodni;
- **Kierkuś 2015** – badanie porównujące infliksymab stosowany w monoterapii do leczenia skojarzonego z azatiopryną lub metotreksatem;
- **Ruemmele 2009** – porównanie efektywności infliksymabu podawanego według zarejestrowanego schematu z leczeniem doraźnym;
- **Kierkuś 2012** – jednoramienne badanie obserwacyjne.

W badaniu Ruemmele 2009 nasilenie choroby oraz remisję kliniczną definiowano według skali HBI, a nie PCDAI jak przyjęto w programie lekowym. W związku z tym analitycy odstąpili od przedstawiania wyników tego badania w niniejszej analizie.

Populacja osób dorosłych

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

Ponadto wykazano, że terapia infliksymabem w porównaniu do placebo prowadziła do zagojenia śluzówki u większego odsetka chorych (42% vs 18%), jednak wynik ten nie był znamieny statystycznie.

Populacja pediatryczna

Badanie REACH oraz Kierkuś 2015 porównywało różne schematy podawania IFX, stąd w analizie przedstawiano wyniki tylko dla jednego ramienia, w którym dawkowanie było zgodne z programem lekowym. Badanie REACH wykazało, 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

Wśród 45 pacjentów przyjmujących IFX co 8 tyg. w badaniu Kierkuś 2015, 2 osoby (4%) utraciły odpowiedź do 54. tygodnia obserwacji.

W jednoramiennym badaniu Kierkuś 2012 odsetek pacjentów w remisji raportowano dla 50. tygodnia obserwacji i wyniósł on 72%.

Ponadto, odnalezione dowody wskazywały na poprawę w zakresie konieczności stosowania kortykosteroidów, laboratoryjnych punktów końcowych, takich jak wartość CRP, poziom hemoglobiny, wartości BMI oraz obrazu endoskopowego jelita.

W ramach przeglądu systematycznego autorzy analizy wnioskodawcy odnaleźli doniesienia na temat efektywności praktycznej: 4 dla populacji pediatrycznej (Szymańska 2016, Szymańska 2015, Kim 2011 i De Bie 2011) oraz 5 dotyczących populacji dorosłych (Lichtenstein 2018 – rejestr TREAT, Beppu 2015, Choi 2016, Jung 2015 i Yu 2015). Wyniki powyższych opracowań potwierdzają wnioski płynące z głównej analizy – IFX jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Stosowanie IFX skutkuje wygojeniem śluzówki, które zwiększa szanse na osiągnięcie długotrwałej remisji. Terapia IFX zwiększa ryzyko zdarzeń niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej, ale nie wiąże się z większym ryzykiem zgonu.

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.

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

Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach wahała się od ~9% do 96%. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 15% osób w badaniu REACH i dotyczyły one głównie obszaru żołądkowo-jelitowego. Analogicznie jak w populacji osób dorosłych z badania ACCENT I, do najczęściej występujących zdarzeń podczas terapii podtrzymującej należały infekcje oraz reakcje na wlew.

Zapisy proponowanego programu lekowego umożliwiają włączenie do leczenia IFX kobiety w ciąży i karmiące piersią. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji.

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, rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.

Program ulegnie rozszerzeniu o populację dorosłych pacjentów () oraz o populację pediatrycznych pacjentów (), czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, 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.

Dane zaimplementowane do modelu z zakresu skuteczności, dotyczą populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią chLC, czyli populacji nie zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. W analizie brak jest randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFX w populacji osób aktywnością chLC, zatem wnioskowanie o skuteczności IFX we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności (CUA dla porównania kosztów i konsekwencji leczenia preparatem Inflectra (ramię infliksymab + leczenie wspomagające BSC) oraz leczenia samym BSC. Wnioskodawca przedstawił model farmakoekonomiczny dla dzieci, młodzieży oraz model farmakoekonomiczny dorosłych. Schemat modelu przedstawiono poniżej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, uzyskano wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) :

[Redacted content]

Oszacowane wartości ICUR uzyskany zarówno w przypadku perspektywy NFZ, jak i w przypadku perspektywy wspólnej, są wyżej od obowiązującego progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości (jednokierunkowej) świadczą o 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 [redacted] postacią choroby chLC, czyli populacji szerszej niż populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na niskie prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności. Należy podkreślić, że w probabilistycznej analizie wrażliwości wnioskodawca wykazał, że leczenie infliksymabem (infliksymab + BSC) jest zawsze droższe od leczenia samym BSC i wiąże się z przyrostem QALY.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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 Inflectra (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 Inflectra w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, będzie wymagało dodatkowych wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyniki analizy inkrementalnej w najbardziej prawdopodobnym podstawowym wykazały, iż dodatkowe wydatki, które poniesie NFZ w związku z finansowaniem infliksymabem we wnioskowanym wskazaniu (łącznie dla populacji pediatrycznej i pacjentów dorosłych) wynosić będą:

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy proponowanego programu lekowego:

- obejmują leczeniem chorych z [redacted] 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 proponowany zapis mówiący o okresie maksymalnej 16-tygodniowej przerwy między zakończeniem terapii a ponownym leczeniem IFX w wyniku zaostrzenia choroby jest zgodny z ChPL Inflectra (w przeciwieństwie do aktualnych zapisów programu).

Wszystkie ww. uwagi przedstawiono szczegółowo w rozdz. 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do leku Inflectra (PBAC 2015, HAS 2014, SMC 2014, CADTH 2016 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 i powinna wiązać się ze znacznymi oszczędnościami w porównaniu do oryginalnego leku (CADTH 2016). Większość rekomendacji 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 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W dołączonych do wniosku refundacyjnego analizach HTA rozpatrywano tylko i wyłącznie populację dzieci, młodzieży i dorosłych chorych na [REDAKTOWANE], czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast nie uwzględniono populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, populacji pediatrycznej z [REDAKTOWANE] postacią choroby oraz populacji pacjentów dorosłych z [REDAKTOWANE] i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych do programu lekowego. Zdaniem Agencji analizy HTA powinny zostać przeprowadzone dla populacji zdefiniowanej zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia.</p> <p>Wnioskodawca nie uwzględnił w uzupełnieniach populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią spełniających kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego, pomimo że przesłany w zleceniu MZ projekt programu lekowego uwzględnił taką populację.</p> <p>Zdaniem wnioskodawcy: „Jednocześnie zwracamy uwagę, że populacja kobiet w ciąży i karmiących piersią nie jest populacją docelową dla analizy – ChPL dla produktu leczniczego Inflectra wskazuje, że infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne, a kobiety nie mogą karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu infliksymabem. ChPL dla produktu Inflectra wyraźnie zaleca, że kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zjawisku w ciąży, a stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia infliksymabem”.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (ACG 2018, WGO 2015, ACA 2013) jednym z zalecanych schematów terapeutycznych w populacji z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna jest inny inhibitor TNF - adalimumab. W związku z powyższym należałoby rozważyć produkt leczniczy Humira (adalimumab) jako technologię opcjonalną do ocenianej.</p>	NIE	<p>Patrz rozdział „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”</p>
<p>W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie wrażliwości wnioskodawca nie testował dłuższego horyzontu czasowego (dożywnotnego).</p> <p>W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie przedstawił zestawienia kosztów stosowania IFX w ramach uzgodnionego programu lekowego z kosztami IFX rozliczanego w ramach procedury JGP.</p>	NIE	<p>Uwagi do horyzontu czasowego przedstawiono w rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.</p> <p>Ponadto nie odnaleziono aneksu 5 do analizy ekonomicznej z scenariuszem minimalizacji kosztów porównującym koszt stosowania IFX w ramach uzgodnionego programu lekowego i IFX rozliczanego w ramach procedury JGP.</p>

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 [] postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. We wszystkich odnalezionych doniesieniach kwalifikowano szerszą grupę pacjentów, zarówno ze średnią jak i ciężką aktywnością chLC. Ponadto, nie przedstawiono danych odnośnie bezpieczeństwa leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

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 Rutgeerts 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.

Beusterien 2009

Beusterien K.M., Szabo S.M., Kotapati S., Mukherjee J., Hoos A., Hersey P. et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 2009; 101(3):387–389.

Buxton 2007

Buxton MJ, Lacey LA, Feagan BG, Niecko T, Miller DW, Townsend RJ. Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's disease and measures of utility. *Value Health*. 2007 May-Jun;10(3):214–20.

CIMIT (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, Dądański 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

Reinisch 2012

Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(5):568–76.

Ruemmele 2009

Ruemmele F. i wsp. Efficacy of Infliximab in Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Multicenter Open-label Trial Comparing Scheduled to On Demand Maintenance Therapy. *Inflamm Bowel Dis* Volume 15, Number 3, March 2009.

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

	Sadowski S i wsp. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease. <i>Can J Gastroenterol</i> Vol 23 No 3 March 2009
ECCO-EFCCA 2017	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. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2017, 3–25.
ECCO 2015	Van der Woude CJ i wsp. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 2015, 107–124.
ECCO 2010	Van der Woude CJ i wsp. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> (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. Wytyczne 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: 4214 – December 2014. Infliximab (Inflectra®) 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	Inffliximab 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.
	The Scottish Medicines Consortium (SMC): infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade) No. (364/07)
SMC 2007-2011	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 Inflectra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra (dostęp: 29.08.2018)
Szczekliak 2014	Bartnik W.: Choroba Leśniowskiego i Crohna [W:] Interna Szczekliaka 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://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4194-139-2015-zlc (dostęp: 12.09.2018)
AOTMiT-OT-4351-49/2015	Analiza weryfikacyjna: Inflectra w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” na: http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4204-144-2015-zlc (dostęp: 12.09.2018)

- AWA 4351-18/2012 Analiza weryfikacyjna: Remicade (infiiksymbab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” na : <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=237> (dostęp: 12.09.2018)
- AWA OT.4331.24.2018 Analiza weryfikacyjna: Remsima (infiiksymbab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” na : <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5642-142-2018-zlc> (dostęp: 22.10.2018)
- 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 Inflectra. Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000. na: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp: 21.09.2018)

