

Rekomendacja nr 107/2018

z dnia 9 listopada 2018 r.

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), 100 mg, 1 fiolka proszku, kod EAN 5909991078881, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” **pod warunkiem** doprecyzowania zapisów proponowanego programu lekowego i zaproponowania mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa infliksymabu (IFX) w populacji pacjentów z [redacted] postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) w przypadku dzieci i młodzieży przeprowadzono w oparciu o badania kliniczne bez grupy kontrolnej (badanie REACH, Kierkuś 2015) i badanie obserwacyjne (Kierkuś 2012), zaś w populacji dorosłych na podstawie badania RCT z grupą kontrolną stosującą placebo (PLC) (badanie ACCENT I).

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

W przypadku populacji dzieci i młodzieży porównywano różne schematy podawania IFX, przy czym przedstawiano wyniki tylko dla jednego ramienia, w którym dawkowanie było zgodne

z wnioskowanym programem lekowym (dawka 5 mg/kg co 8 tygodni). W badaniu REACH wykazano, iż stosowanie IFX co 8 tygodni skutkowało uzyskaniem: odpowiedzi na leczenie u 73% oraz 63,5% chorych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu; remisji choroby u 59,6% w 30. tygodniu oraz 55,8% badanych w 54. tygodniu obserwacji oraz poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem IMPRACT III o 24,7 pkt oraz 26,5 pkt względem wartości początkowych odpowiednio w 30. oraz 54. tygodniu terapii. W badaniu Kierkuś 2015 – 2 osoby (4%) utraciły odpowiedź do 54. tygodnia obserwacji, a w badaniu Kierkuś 2012 odsetek pacjentów w remisji raportowano dla 50. tygodnia obserwacji i wyniósł on 72%.

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

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

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

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Inflectra stosowanego z BSC w miejsce BSC jest

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w zakresie analizy wpływu na budżet płatnika, finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej,

Przy czym należy mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonej analizy ze względu na niepewność dotyczącą oszacowań liczebności populacji docelowej programu.

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

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

Warto także zwrócić uwagę, że o ile wnioskowane wskazanie obejmujące dorosłych pacjentów jest zbieżne z rejestracyjnym, to w przypadku populacji pediatrycznej wykracza poza rejestrację leku: zgodnie z ChPL Inflectra, lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w ciężkiej postaci. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) rekomendował objęcie leczeniem pacjentów pediatrycznych z wyłącznie ciężką postacią chLC. W raporcie tym zwracano uwagę na niepewność odnośnie bezpieczeństwa leku w dłuższym horyzoncie czasowym, związaną przede wszystkim z ryzykiem wystąpienia przeciwciał anty-infliksymab oraz udokumentowanymi przypadkami młodych pacjentów przyjmujących lek w połączeniu AZA/6-MP, u których rozwinął się hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy HSTL. Z tego względu warty rozważenia byłoby monitorowanie efektów leczenia pacjentów, np. w formie rejestru, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Ponadto w opinii ekspertów klinicznych wskazane byłoby włączenie do monitorowania oznaczenia stężenia infliksymabu tuż przed trzecią dawką indukcyjną oraz w przypadku spadku odpowiedzi poza oznaczeniem stężenia infliksymabu wskazane byłoby oznaczenie przeciwciał anty-infliksymab. Prezes Agencji popiera wskazane wyżej podejście i uznaje za zasadne również doprecyzowanie zapisów programu lekowego zgodnie z uwagami zawartymi w dalszej części rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), 100 mg, 1 fiołka proszku, kod EAN 5909991078881, z ceną zbytu netto w wysokości

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

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50, chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny.

W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5/100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50/100 tys. mieszkańców. Zapadalność i chorobowość wśród kobiet i mężczyzn jest podobna. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się. Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Alternatywna technologia medyczna

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018.68) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, finansowane są następujące substancje czynne: infliksymab, adalimumab, merkaptopuryna, azatiopryna, metotreksat oraz sulfasalazyna. Leki zawierające merkaptopurynę, azatioprynę, metotreksat oraz sulfasalazynę dostępne są w refundacji aptecznej. Leki zawierające infliksymab oraz adalimumab są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, przy czym ich stosowanie w ramach leczenia podtrzymującego ograniczone jest do ciężkiej, czynnej postaci choroby (z wyjątkiem pacjentów z obecnością przetok okołoodbytowych).

Wnioskodawca jako komparator dla infliksimabu w analizowanym wskazaniu przyjął najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care BSC).

Aktualnie żaden lek objęty programem „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” nie jest finansowany w [REDAKTOWANE], czynnej postaci chLC. W związku z tym nie istnieje technologia refundowana poza najlepszym leczeniem wspomagającym, którą w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zastąpi Inflectra. Zatem wybór komparatora można uznać za zasadny.

Jednakże warto zaznaczyć, że istnieje inna technologia opcjonalna – adalimumab, który aktualnie jest refundowany tylko u pacjentów z ciężką postacią chLC. Zgodnie z ChPL Humira adalimumab może być stosowany także w przypadku umiarkowanej aktywności choroby. Wytyczne kliniczne zalecają adalimumab we wskazaniuu tożsamym z wnioskowanym. W związku z powyższym potencjalnie może on stanowić technologię alternatywną dla infliksymabu.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS),
- choroba Crohna u dorosłych

- leczenie umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia,
- leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne),
- choroba Crohna u dzieci i młodzieży
 - leczenie ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży,
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- tłuszczycowe zapalenie stawów,
- tłuszczycza.

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 populacji pediatrycznej wykracza poza rejestrację leku – lek jest wskazany do leczenia chLC u dzieci i młodzieży wyłącznie w postaci ciężkiej. Ponadto, zapisy proponowanego programu lekowego umożliwią leczenie kobiet w ciąży oraz karmiących piersią, a także rozszerzają kryteria ponownego włączenia do programu o dorosłych pacjentów.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

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

- w populacji osób dorosłych z placebo (PLC) w terapii podtrzymującej (postać umiarkowana):
 - ACCENT I (opisane w 10 publikacjach) – badanie wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza: brak danych. Okres obserwacji: 54 tyg. Liczba pacjentów: grupa I (placebo) – 188 osób, grupa II (infliksymab w dawce 5mg/kg) – 192 osoby, grupa III (infliksymab początkowo w dawce 5mg/kg, później w dawce 10mg/kg) – 193 osoby. Ryzyko

błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenach procedura i utajnienie randomizacji, a w pozostałych domenach jako niskie;

- w populacji pediatrycznej (do 18 lat) bez grupy kontrolnej w fazie podtrzymującej (postać umiarkowana i ciężka):
 - REACH (opisane w 4 publikacjach) – badanie wieloośrodkowe, nierandomizowane w fazie terapii indukcyjnej, randomizowane w fazie terapii podtrzymującej, otwarte. Celem badania była ocena efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w terapii indukcyjnej i podtrzymującej w populacji pediatrycznej chorych ze średnio ciężką i ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna w przedziale wiekowym 6-17 lat. Hipoteza badawcza: brak danych. Okres obserwacji: 54 tyg. Liczba pacjentów: grupa I (5 mg/kg IFX co 8 tyg.) – 52, grupa II (5 mg/kg IFX co 12 tyg.) – 51. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako niejasne w domenach procedura i utajnienie randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu medycznego oraz zaślepienie oceny wyników, a w pozostałych domenach jako niskie;
 - Kierkuś 2015 – randomizowane, otwarte badanie wieloośrodkowe (15 ośrodków gastroenterologicznych w Polsce). Do badania kwalifikowano chorych w wieku 7-17 lat, z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby (PCDAI >30 pkt), którzy nie odpowiedzieli bądź utracili odpowiedź na wcześniejsze leczenie farmakologiczne inne niż biologiczne. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów terapii podtrzymującej z zastosowaniem IFX: w monoterapii oraz w skojarzeniu z immunosupresantami w populacji pediatrycznej z chLC. Badani otrzymywali leczenie indukcyjne IFX w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2. i 6. Następnie w 10. tygodniu chorzy, u których odnotowano odpowiedź na leczenie (spadek PCDAI o ≥ 15 pkt oraz wynik ogólny ≤ 30 pkt) byli randomizowani do 2 grup leczenia podtrzymującego: Gr. 1: IFX 5 mg/kg co 8 tyg. + leki immunosupresyjne (azatiopryna 1,5-3 mg/kg/dobę lub metotreksat 10-25 mg/tydzień); Gr. 2: IFX w monoterapii (odstawienie leków immunosupresyjnych następowało po 26 tygodniu). Liczba pacjentów: Gr. 1: 45, Gr. 2: 39. Okres obserwacji: 54 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przez wnioskodawcę metodą Cochrane Collaboration jako wysokie w domenach procedura i utajnienie randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu medycznego, niejasne w domenie zaślepienie oceny wyników, a w pozostałych domenach jako niskie;
 - Kierkuś 2012 – prospektywne badanie bez grupy kontrolnej. Do badania włączano pacjentów pediatrycznych ze wskaźnikiem nasilenia choroby PCDAI >30 pkt, którzy odpowiedzieli na 3 dawki leczenia indukcyjnego IFX (odpowiedź definiowana jako zmniejszenie PCDAI o ≥ 15 pkt oraz wynik ogólny ≤ 30 pkt). Oceniano korzyści terapii podtrzymującej złożonej z IFX u pacjentów pediatrycznych z aktywną chLC, którzy odpowiedzieli na leczenia indukcyjne. Badani w ramach leczenia podtrzymującego otrzymywali IFX w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni. Liczba pacjentów: 33 (mediana wieku 14 lat). Okres obserwacji: 50 tygodni. Jakość badania wnioskodawca ocenił na 5/8 pkt w skali NICE.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy, w przypadku pediatrycznych pacjentów, włączono również badanie Ruemmele 2009 oceniające efektywność infliksymabu podawanego według zarejestrowanego schematu z leczeniem doraźnym. Jednakże w ww. badaniu nasilenie choroby oraz remisję kliniczną definiowano według skali HBI, a nie PCDAI jak przyjęto w programie lekowym. W związku z powyższym w niniejszej rekomendacji odstąpiono od przedstawiania wyników badania.

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

- Wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) – obejmuje ocenę 7 parametrów (luźne stolce, bóle brzucha, samopoczucie, powikłania pozajelitowe, leki antyperystryaltyczne, guz w jamie brzusznej, hematokryt, masa ciała) w skali punktowej. Interpretacji liczby uzyskanych punktów: < 150 pkt. – remisja; 150-220 pkt. – mała aktywność; 220-450- pkt. – aktywność umiarkowana; > 450 pkt. – duża aktywność;
- Endoskopowa skala oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's disease endoscopic index of severity, CDEIS) – w skali tej jelito podzielono na 5 odcinków (jelito kręte, kątnicę i część wstępującą okrężnicy, poprzecznicę, esicę i część zstępującą okrężnicy, odbytnicę). W każdym z segmentów oceniane jest obecność i rozległość zmian w błonie śluzowej jelita takich jak: obecność głębokich owrzodzeń, obecność powierzchniowych owrzodzeń, rozległość zmian chorobowych (w cm), powierzchnię zajęta przez owrzodzenia (w cm), obecność zwężeń z owrzodzeniami lub bez owrzodzenia. Liczba możliwych do uzyskanych punktów zawiera się w przedziale od 0 do 44. Wyższa punktacja świadczy o cięższym przebiegu choroby;
- Pediatriczny wskaźnik aktywności choroby (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) – uwzględnia: nasilenie bólów brzucha, biegunki/krwawienia, ograniczenie codziennej aktywności, bolesność palpacyjną jamy brzusznej oraz występowanie zmian okołoobytowych i pozajelitowych. Wartości PCADI < 10 pkt. świadczą o nieaktywnej postaci choroby, 11-25 pkt. – małej, 26-50 - umiarkowanej, a > 51 pkt. o dużej aktywności choroby;
- Kwestionariusz IBDQ (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) – jest narzędziem służącym do oceny jakości życia pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Kwestionariusz składa się z 32 pytań zgrupowanych w 4 główne domeny: objawy jelitowe, objawy pozajelitowe, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne. Oceny jakości życia dokonuje się na podstawie pomiaru natężenia symptomów w skali 1–7, gdzie 7 oznacza brak objawu lub problemu, a 1 największe jego natężenie. Im większa liczba zdobytych punktów, tym lepsza jest jakość życia osoby badanej;
- Kwestionariusz SF-36 – wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę 8 aspektów: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. Physical Component Score) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. Mental Component Score), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia;
- Kwestionariusz IMPACT III – oceniający jakość życia pacjentów pediatrycznych z chorobami zapalnymi jelit, którego zakres punktowy wynosi od 35 do 175. Wyższy wskaźnik wskazuje na lepszą jakość życia.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowano następujące parametry:

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

Skuteczność kliniczna

Populacja osób dorosłych

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

- większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby (CDAI <150 pkt) w 30. oraz 54. tygodniu badania w grupie IFX vs PLC – ok. 2 krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RR=1,86 95%CI [1,21; 2,86];
- większy odsetek pacjentów, którzy utrzymali remisję od 14. do 54. tygodnia – ok. 2,3 krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RR=2,27 95%CI [1,22; 4,24];
- większy odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu i utrzymali odpowiedź w 30. oraz 54. tygodniu badania, – większe prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC; dla 30. tyg. RR=1,88 95%CI [1,32; 2,68], dla 54. tyg. RR=2,46 95%CI [1,50; 4,04];
- dłuższa mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie, przedstawiono jedynie wartość parametru p-value;
- większy odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie kortykosteroidami (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu) – 1,5 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RR=1,51 95%CI [1,15; 1,98];
- mniejszy odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu) – mniejsze o 65% prawdopodobieństwo uzyskania ww. punktu końcowego w grupie IFX vs PLC, RR=0,35 95%CI [0,13; 0,95];
- mniejszy odsetek pacjentów, których poddano hospitalizacji (oceniane w populacji ogólnej, bez względu na odpowiedź na leczenie w 2. tygodniu), przedstawiono jedynie wartość parametru p-value.
- jakość życia:
 - większa poprawa jakości życia mierzona z wykorzystaniem kwestionariusza IBDQ zarówno w 30. jak i 54. tygodniu obserwacji. Średnia zmiana ogólnego wyniku względem wartości początkowych w kwestionariuszu IBDQ wyniosła 27,1 vs 14,0 pkt oraz 22,1 vs 8,9 pkt odpowiednio dla 30. oraz 54. tygodnia (obie różnice były znamienne statystycznie, przy czym raportowano jedynie wartość parametru p-value).
 - w przypadku jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 wykazano istotną statystycznie poprawę w aspekcie fizycznym: średnia zmiana punktowa 7,3 vs 3,1 oraz 6,1 vs 2,5 kolejno dla 30. i 54. tygodnia.

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

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

Populacja dzieci i młodzieży (6-17 lat)

Badanie REACH

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

podtrzymującej co 8 tygodni. Odpowiedź na leczenie definiowane było jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej, z uzyskaniem wartości PCDAI \leq 30, przy braku zmiany dawkowania dodatkowych leków, natomiast remisja definiowana była jako wartość PCDAI \leq 10 punktów.

Wśród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do nierandomizowanej fazy badania (terapia indukcyjna), odpowiedź na leczenie odnotowano u 88,4% chorych, a remisję u 58,9% badanych w 10. tygodniu leczenia.

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

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.

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

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

Kierkuś 2015

Odpowiedź na leczenie indukcyjne IFX w 10. tygodniu uzyskało 84/99 badanych (84,8%) i zostali oni włączeni do fazy leczenia podtrzymującego.

Spośród 84 pacjentów, 55 (65,5%) osiągnęło remisję (PCDAI \leq 10 pkt), w tym 30/45 (66,7%) w gr. 1.

W 54. tygodniu badania utratę odpowiedzi odnotowano u 2/45 (4%) pacjentów odpowiednio w gr. 1.

Ponadto nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupami pod względem średniego spadku wartości PCDAI w 54. tyg. względem wyniku wyjściowego: -36,8 pkt w gr. 1.

Kierkuś 2012

23/32 (72%) chorych uzyskało remisję w 50. tygodniu badania (PCDAI $<$ 10 pkt).

Ponadto odnotowano istotny spadek wartości PCDAI mierzony w 50. tygodniu względem wartości z 10. tygodnia (mediana wyniku PCDAI dla 10. tygodnia = 12,5 pkt, dla 50. tygodnia = 5 pkt).

Bezpieczeństwo

Populacja osób dorosłych

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

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

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

Populacja dzieci i młodzieży

Badanie REACH

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

Kierkuś 2015

Zdarzenia niepożądane ogółem, prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 4/45 (8,9%) pacjentów. U 2/45 (4,4%) pacjentów raportowano infekcje.

Kierkuś 2012

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 21/66 (31,2%) pacjentów. U 11/66 (16,7%) pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a infekcje u 15/66 (22,7%) pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa IFX

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

- EMA

Odnaleziono komunikat z 2000 r. dotyczący wystąpienia przypadków zakażenia gruźlicą u leczonych infliksymabem. Infliksymab 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 infliksymab. W związku z tym infliksymab 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.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Inflectra według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Najwięcej działań niepożądanych odnotowano w zakresie: zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania, infekcji i chorób pasożytniczych oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Inflectra w badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF (zastoinowa niewydolność

serca), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczeniopodobny, 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.

W ChPL Inflectra przedstawiono informacje dotyczące leczenia kobiet w ciąży i karmiących piersią:

- Kobiety w ciąży

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 trymestrze, 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 teratogenne.

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.

- Kobiety karmiące piersią

Nie wiadomo, czy infliksymab 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 infliksymabem.

Według ChPL Inflectra specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczą m.in.: reakcji związanych z infuzją i nadwrażliwości; zakażeń (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); gruźlicy; inwazyjnych zakażeń grzybiczych; wznowy WZW typu B; przypadków dotyczących zapalenia wątroby i żółtaczk; szczepionek zawierających żywe drobnoustroje; przypadków neurologicznych; nowotworów złośliwych i chorób limfoproliferacyjnych; niewydolności serca; reakcji hematologicznych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa IFX odnalezione przez Agencję

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji zidentyfikowano 1 dodatkową publikację dotyczącą bezpieczeństwa infliksymabu na podstawie europejskiego rejestru ENCORE. Celem rejestru była długookresowa ocena bezpieczeństwa terapii infliksymabem w porównaniu do leczenia standardowego. Zgromadzone dane pochodzą z European National Crohn's Observational Registry, obejmują okres 5 lat (2003–2008) i pochodzą z 9 państw UE. Analizę przeprowadzono w trzech grupach pacjentów zarówno z umiarkowaną jak i z ciężką postacią choroby: stosujący infliksymab (IFX), stosujący standardową terapię (ST) lub zamieniono ST na IFX.

Zgodnie z wynikami, zdarzenia niepożądane były częściej raportowane w grupie IFX (84,4%) oraz wśród osób, które zmieniły leczenie na IFX (75,8%) niż w grupie konwencjonalnej terapii (64,6%).

Analiza wykazała, że stosowanie IFX wiązało się ze zwiększonym ok. 1,6 razy ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji (HR=1,64, 95%CI: 1,17; 2,31) oraz ok. 2,9 razy zaburzeń hematologicznych (HR=2,91, 95%CI: 1,51; 5,59), ale mniejszym o 61% ryzykiem zgonu (RR=0,39, 95%CI: 0,17; 0,88) w stosunku do ST. Nie zaobserwowano natomiast zwiększonego ryzyka zaburzeń limfoproliferacyjnych i nowotworów w grupie IFX.

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFX wśród kobiet w ciąży i karmiących piersią. Natomiast należy także podkreślić, że w przypadku ocenianego ostatnio w Agencji leku Remsima, także zawierającego infliksymab, w analogicznym wskazaniu, uwzględniono badania dotyczące kobiet w ciąży i karmiących piersią. Zatem w niniejszej rekomendacji przedstawiono podsumowanie wyników badań dotyczących ww. populacji, która zgodnie z zapisami programu lekowego może być włączona do leczenia w ramach programu.

Populacja kobiet w ciąży

Wyniki odnalezionych publikacji (Nielsen 2013) sugerują, że leczenie IFX kobiet w ciąży charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie wykazano istotnych różnic pod względem wystąpienia powikłań w trakcie ciąży i porodu oraz pod względem zaburzeń stanu zdrowia noworodka między grupą matek leczonych IFX a kobietami nieotrzymującymi tego leku. Zidentyfikowano jeden opis przypadku kobiety, która w czasie ciąży leczona była IFX w dawce 10 mg co 8 tygodni i urodziła zdrowie dziecko, jednak w wyniku podania szczepionki przeciw gruźlicy w 3 miesiącu życia dziecko zmarło (publikacja Cheent 2010).

Populacja kobiet karmiących piersią

Wnioski z odnalezionych dowodów (Bon-Horin 2011, Grosen 2014, Kane 2009, Stengel 2008, Vasiliauskas 2006) nie są spójne, wobec czego nie można jednoznacznie stwierdzić, czy IFX przenika do mleka karmiących matek. Natomiast w opisach poszczególnych przypadków nie wskazano, by lek wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u potomstwa karmionego piersią.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

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

obejmujące szerszą niż wnioskowana populację tj. także pacjentów z ciężką postacią choroby. Zatem wnioskowanie o skuteczności IFX we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone,

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

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące czynniki:

- w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości mediany oraz przedziału ufności (CI) na wartości średniej oraz odchylenia standardowego (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect;
- dla części wyników raportowano jedynie wartości istotności statystycznej pomiędzy grupami, bez podania wartości liczbowych (bądź były one niewystarczające do przeprowadzenia obliczeń).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania produktu leczniczego Inflectra (infliksymab, IFX) stosowanego z leczeniem wspomagającym BSC vs leczenie wspomagające BSC.

[Redacted content]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

- [REDAKTED]

Ograniczenia analizy

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

Najważniejszym czynnikiem, wpływającym na niepewność wnioskowania jest fakt, iż populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym dotyczy pacjentów z [REDAKTED] postacią chLC, natomiast w modelu ekonomicznym zaimplementowano skuteczność kliniczną na podstawie badań obejmujących [REDAKTED].

W analizie nie uwzględniono populacji kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią spełniających kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego. Ponadto w modelu nie uwzględniono ponownej kwalifikacji do leczenia infliksymabem, w sytuacji wystąpienia zaostrzenia po leczeniu infliksymabem, co uargumentowano brakiem danych dotyczących odsetka pacjentów, u których występuje zaostrzenie po leczeniu infliksymabem i którzy mogliby zostać ponownie włączeni do programu.

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 IFX przekroczy [REDAKTED]. Potwierdzeniem konieczności modelowania w dłuższym [REDAKTED], są dane NFZ, jednoznacznie wskazujące, że poza powtórnią kwalifikacją do leczenia infliksymabem część pacjentów jest w praktyce leczona dwoma różnymi lekami anty-TNF (infliksymabem i adalimumabem).

Ponadto należy także podkreślić, że we wcześniejszych ocenach infliksymabu we wskazaniu chLC, przyjmowano dożywotni horyzont analizy w sytuacji przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności. Wyjątek stanowiła analiza kosztów użyteczności dla populacji pediatrycznej, gdzie przyjęto pięcioletni horyzont analizy. Roczny i dwuletni horyzont stosowano natomiast w analizach minimalizacji kosztów.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o rozszerzeniu wskazań do stosowania produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oddzielnie dla populacji pediatrycznej i populacji dorosłych. Oszacowania przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty związane z zakupem leków; podaniem leków; monitorowaniem stanu pacjenta; hospitalizacjami i zabiegami chirurgicznymi. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na:

- pacjenci pediatryczni: w wariantcie najbardziej prawdopodobnym od [] w I do [] w IV roku analizy (wariant minimalny – od [] w I do [] w IV roku analizy, wariant maksymalny – od [] w I do [] w IV roku analizy);
- pacjenci dorośli: w wariantcie najbardziej prawdopodobnym od [] w I do [] w IV roku analizy (wariant minimalny – od [] w I do [] w IV roku analizy, wariant maksymalny – od [] w I do [] w IV roku analizy);

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

w populacji pediatrycznej

[Redacted text]

w populacji dorosłych

[Redacted text]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono trzy warianty liczebności analizowanej populacji: wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne – minimalny i maksymalny. Dodatkowo w ramach powyższych wariantów testowany był parametr masy ciała pacjentów. 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 łącznie w populacji pacjentów dorosłych i pediatrycznych [Redacted text].

Ograniczenia analizy

Główne ograniczenia analizy są związane z następującymi aspektami:

- niepewnością związaną z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności pacjentów dorosłych z umiarkowaną postacią chLC;
- brakiem uwzględnienia w scenariuszu istniejącym podawania leków biologicznych pośrednio finansowanych przez płatnika publicznego (w ramach świadczeń JGP);
- nieuwzględnieniem w analizach wnioskodawcy 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy proponowanego programu lekowego:

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

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

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

- kryteriów włączenia do leczenia infliksymabem

Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie populacji leczonej w programie o pacjentów z [] postacią choroby. Jest to zbieżne z populacją kwalifikowaną do badań rejestracyjnych ACCENT I oraz REACH, które obejmowały w przypadku populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią chLC (wskaźnik nasilenia choroby CDAI wyniósł 220–400 punktów), a wśród populacji pediatrycznej pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej aktywności chLC (wskaźnik nasilenia choroby PCDAI > 30 punktów), a także z wytycznymi praktyki klinicznej. Proponowana zmiana również wydaje się być uzasadniona w świetle opinii ekspertów.

Warto jednak podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmujące populację pediatryczną jest niezgodne z europejską rejestracją – produkt 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.

- kryteriów wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia infliksymabem

Projekt programu dopuszcza możliwość leczenia IFX kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Jest to zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. W wytycznych zaznaczano jednak, aby stosowanie anty-TNF u kobiet w ciąży ograniczyć do pierwszych dwóch trymestrów. Do proponowanej zmiany pozytywnie odnieśli się także eksperci. Na podstawie dodatkowo uwzględnionych dowodów można stwierdzić, że stosowanie IFX nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań w ciąży i podczas porodu oraz wystąpienia wad rozwojowych u potomstwa. Odnośnie bezpieczeństwa leku podczas karmienia piersią, odnalezione dowody są sprzeczne pod względem przenikania IFX do mleka matki, ale jednocześnie nie wykazano zwiększonego ryzyka działań niepożądanych u potomstwa karmionego mlekiem matki.

- ponownej kwalifikacji do programu

Zapisy proponowanego programu lekowego rozszerzają kryteria ponownej kwalifikacji w przypadku nawrotu choroby o populację osób dorosłych. Zapis ten wydaje się zasadny w opinii ekspertów. Ponadto zakresy wskaźników PCDAI oraz CDAI są zgodne z ogólnie przyjętą w badaniach klinicznych definicją nawrotu choroby, chociaż wytyczne brytyjskie i europejskie precyzują definicję nawrotu u dorosłych jako CDAI>150 oraz wzrost CDAI o >70 względem wartości początkowej. W analizie klinicznej ocenę odpowiedzi na ponowne leczenie IFX przeprowadzono głównie w oparciu o badania retrospektywne. Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku wznowienia terapii IFX wynosił od 79% do 100%.

- definicji odpowiedzi na leczenie

Należy zwrócić uwagę, że we wnioskowanym programie zawarto dwie różne definicje odpowiedzi na leczenie dla populacji pediatrycznej. Zatem sugeruje się ujednoczenie zapisów tak, by nie było wątpliwości co do poprawności ich stosowania.

W jednej z definicji odpowiedzi na leczenie proponowanego programu zastąpiono spójnik „oraz” na „lub”, 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 Agencji 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.

Zgodnie z badaniem rejestracyjnym dla populacji dorosłych ACCENT I odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej.

Natomiast w badaniu dla populacji pediatrycznej REACH odpowiedź na leczenie definiowana była jako zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI \leq 30 punktów.

Warto nadmienić, iż w ramach poprzednich ocen produktów leczniczych zawierających IFX stosowanych w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” wskazywano na ograniczenia skali CDAI/PCDAI i sugerowano, aby ocenę odpowiedzi na leczenie pozostawić lekarzowi.

Agencji podkreśla również, że zapis w obecnie funkcjonującym programie, mówiący o wymaganym okresie minimum 16-tygodniowej przerwy między zakończeniem terapii a ponownym leczeniem IFX w wyniku zaostrzenia choroby jest niezgodny z ChPL Inflectra.

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 zaostrzenia choroby ponownie kwalifikowani mogą być także dorośli, jednak bez spełnienia jakichkolwiek kryteriów (brak definicji zaostrzenia choroby). Warto jednak zaznaczyć, że w proponowanym przez wnioskodawcę programie w kryteriach ponownej kwalifikacji uwzględniono grupę dorosłych, co w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej rozwiąże ww. niejasności

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

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



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

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

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

Według odnalezionych wytycznych zalecaną terapią początkową indukującą remisję są leki steroidowe. Rekomenduje się także skojarzenie glikokortykosteroidów z tiopurynami (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) oraz metotreksatem. Leki anty-TNF (w tym infliksymab) zalecane są u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w indukcji i podtrzymaniu remisji w przypadku niepowodzenia leczeniem steroidami/immunosupresantami lub ich nietolerancji.

Jako leczenie alternatywne dla anty-TNF dla pacjentów opornych na steroidy wytyczne ECCO-EFCCA 2017 oraz WGO 2015 wymieniają wedolizumab.

Spośród wytycznych odnaleziono tylko 1 publikację odnoszącą się wyłącznie do leczenia dzieci i młodzieży z chLC: ECCO-ESPGHAN 2014. W rekomendacjach tych analogicznie jak w pozostałych 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 rekomendacjach PTG 2012, WCOG 2011, ECCO 2010, NICE 2012 oraz GESA 2018. Większość z ww. wytycznych wskazuje na brak przeciwwskazań do kontynuacji stosowania preparatów anty-TNF w dwóch pierwszych trymestrach ciąży oraz podczas karmienia piersią. Jedynie NICE rekomenduje ostrożność w przypadku wszystkich leków stosowanych u kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży ze względu na niezbadany długoterminowy wpływ na potomstwo. Lekiem niewskazany według wszystkich wytycznych jest metotreksat ze względu na udowodnione działanie teratogenne.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do leku Inflectra:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2015 – Australia;
- Haute Autorité de Santé, HAS 2014 – Francja;
- Scottish Medicines Consortium, SMC 2014 – Szkocja;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH 2016 – Kanada;
- All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2014 – Walia.

W ww. rekomendacjach wskazywano, by refundacja leków biopodobnych zawierających infliksymab (w tym Inflectra) obejmowała te same wskazania jak w przypadku leku oryginalnego Remicade. Według CADTH 2016 finansowanie leku powinno wiązać się ze znacznymi oszczędnościami w porównaniu do leku oryginalnego.

Większość rekomendacji dla Remicade zaleca finansowanie infliksymabu u pacjentów z ciężką, czynną postacią chLC, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami lub lekami

immunosupresyjnymi. Trzy rekomendacje: CADTH 2016, HAS z 2012 r. oraz PBAC z 2007 r. uwzględniają finansowanie infliksymabu także w umiarkowanej postaci choroby (PBAC tylko w populacji pediatrycznej). Należy jednak zwrócić uwagę, że zidentyfikowane zalecenia dotyczące finansowania Remicade opublikowano przed zarejestrowaniem przez EMA wskazania obejmującego umiarkowany przebieg choroby, które miało miejsce w 2011 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Inflectra (infliksymab) 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.270.2018.15.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Inflectra (infliksymab), 100 mg, 1 fiołka proszku, kod EAN 5909991078881, w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 109/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2018 z dnia 5 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.
2. 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: 25.10.2018 r.