



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia  
zmian w zapisach programu lekowego:  
B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna  
(ICD-10 K 50)”**

w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej  
adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania  
tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem

Opracowanie nr: OT.4320.12.2019

Data ukończenia: 20 listopada 2019 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>ChLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>EPAR</b>	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające (ang. European Public Assessment Reports)
<b>IFX</b>	infliksymab
<b>i.v.</b>	podanie dożylnie
<b>IBDQ</b>	kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>s.c.</b>	podskórnice
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>Technologia</b>	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
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	5
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	5
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	6
<b>4. Ocena proponowanych zmian .....</b>	<b>9</b>
4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	9
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>17</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>20</b>
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>20</b>
8.1. Program lekowy B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” .....	20
8.2. Dane pozyskane z bazy NFZ przekazanej Agencji dot. realizacji programu lekowego B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” .....	20

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

08.07.2019 r., PLR.4604.675.2019.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programie lekowym:

- B.32/B32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”,  
w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym  
zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem znak PLR.4604.675.2019.PB (data wpływu do AOTMiT 08.07.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym:

- B.32/B32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”

w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem.

W załączeniu przekazane zostały proponowane, nowe zapisy ww. programu lekowego B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, uwzględniającego proponowane zmiany.

### 2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem.

Zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych (ACG, AGA, BSG, ECCO, NICE, WGO) i polskich (PTG) wytycznych praktyki klinicznej, charakterystyki produktu leczniczego Humira (adalimumab) oraz opinii ekspertów klinicznych (rozdz. 5.). Dodatkowo zestawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności adalimumabu w leczeniu chLC u dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych na podstawie ChPL Humira, w tym dane z długoterminowej kontynuacji leczenia (dzieci i młodzieży – 5 lat; dorośli – 3 lata).

Przeprowadzono również oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (rozdz. 6.).

W poniższej tabeli przedstawiono proponowane zmiany zapisów programu B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem.

Tabela 1. Zmiany wprowadzone do programu B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”

Obecny zapis	Proponowana zmiana
<b>Określenie czasu leczenia adalimumabem dzieci i dorosłych w programie</b> 1) terapia indukcyjna adalimumabem-trwa 12 tygodni; 2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże <b>nie dłużej niż 12 miesięcy</b> od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.	<b>Określenie czasu leczenia adalimumabem dzieci i dorosłych w programie</b> 1) terapia indukcyjna adalimumabem-trwa 12 tygodni; 2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże <b>nie dłużej niż 24 miesiące</b> od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.

W związku z wprowadzonym połączeniem programów B.32 i B.32.a w jeden program - B.32, zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 listopada 2019 r, w opracowaniu ww. nazwy programów lekowych stosowano zamiennie.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Kod ICD-10

K50.0 - Choroba Crohna jelita cienkiego

K50.1 - Choroba Crohna jelita grubego

K50.8 - Inne postacie choroby Crohna

K50.9 - Choroba Crohna, nie określona

#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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.

Wśród nieswoistych, ogólnych objawów ChLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania). Z powodu dużego zróżnicowania obrazu klinicznego, opracowano klasyfikacje użyteczne w ocenie rokowania oraz przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych (patrz tabela poniżej).

Tabela 2. Klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska	Klasyfikacja paryska
<b>Wiek w czasie rozpoznania</b>	A <sub>1</sub> : poniżej 40 r.ż. A <sub>2</sub> : powyżej 40 r.ż.	A <sub>1</sub> : poniżej 17 r.ż. A <sub>2</sub> : między 17-40 r.ż. A <sub>3</sub> : powyżej 40 r.ż.	A <sub>1a</sub> : poniżej 10 r.ż. A <sub>1b</sub> : od 10 do 17 r.ż. A <sub>2</sub> : od 17 do 40 r.ż. A <sub>3</sub> : powyżej 40 r.ż.
<b>Lokalizacja</b>	L <sub>1</sub> : jelito kręte L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4</sub> : górny odcinek przewodu pokarmowego	L <sub>1</sub> : jelito kręte L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4</sub> : wyizolowana choroba górnego odcinka*	L <sub>1</sub> : 1/3 dystalny odcinek jelita krętego L <sub>2</sub> : okrężnica L <sub>3</sub> : jelito kręte i okrężnica L <sub>4a</sub> : górny odcinek proksymalnie do więzadła Treitza* L <sub>4b</sub> : górny odcinek dystalnie do więzadła Trietza i proksymalnie do 1/3 dystalnego odcinka jelita krętego*
<b>Manifestacja</b>	B <sub>1</sub> : postać niezwięzająca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwężająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca	B <sub>1</sub> : postać niezwięzająca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwężająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca p: modyfikator postaci okołodbytniczej choroby	B <sub>1</sub> : postać niezwięzająca, niepenetrująca B <sub>2</sub> : postać zwężająca B <sub>3</sub> : postać penetrująca B <sub>2</sub> B <sub>3</sub> : postać zwężająca i penetrująca w tym samym lub różnym czasie p: modyfikator postaci okołodbytniczej choroby
<b>Wzrost</b>	–	–	G <sub>0</sub> : nie stwierdza się opóźnienia wzrostu G <sub>1</sub> : opóźniony wzrost

\* w klasyfikacji montrealaskiej i paryskiej L<sub>4</sub> i L<sub>4a</sub>/L<sub>4b</sub> mogą odpowiednio współistnieć z L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>

#### Epidemiologia

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

#### Etiologia i patogenezą

Dokładna przyczyna choroby Leśniowskiego i Crohna nie jest znana. Wśród mechanizmów powstawania wymienia się 3 główne czynniki: osobniczą podatność (genetyczną), mikroflorę jelitową i odpowiedź immunologiczną błony śluzowej pacjenta. Choroba rozwija się, gdy u podatnych osób wystąpi upośledzenie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej na drobnoustroje wewnętrzne.

## Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od lokalizacji zmian:

- klasyczna postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – zaczyna się zwykle skrycie, niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość lub gorączka o nieznanym przyczynie. U większości chorych dominują ból brzucha i biegunka. U ~30% chorych wyczuwalny jest guz w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Rozległe zajęcie jelita cienkiego powoduje zespół złego wchłaniania manifestujący się głównie biegunką tłuszczową, ponadto: niedokrwistością, hipoproteinemią, awitaminozą (zwłaszcza B12) i zaburzeniami elektrolitowymi. Z biegiem czasu ujawniają się niedożywienie i wyniszczenie.
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego; najczęstszym objawem choroby okrężnicy jest biegunka. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego.
- 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.
- u niektórych chorych występują powikłania pozajelitowe dotyczące skóry, stawów, oczu i dróg żółciowych, np. rumień guzowaty i dróg moczowych.

## Diagnostyka

Diagnoza wymaga łącznej oceny wyników badań podmiotowego i przedmiotowego oraz badań dodatkowych, a najważniejsza pozostaje ocena endoskopowa obrazu jelita z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Badania laboratoryjne, takie jak oznaczenie stężenia CRP i morfologia krwi, bywają pomocne w różnicowaniu chorób zapalnych z chorobami czynnościowymi.

Spośród badań obrazowych użyteczna bywa tomografia komputerowa. W badaniu tym za rozpoznaniem choroby Leśniowskiego i Crohna przemawia pogrubienie ściany jelita ograniczone do prawostronnej części jelita grubego, włóknisty rozrost krezki oraz obecność ropni w jamie brzusznej.

Przydatne są wszelkie metody diagnostycznej oceny jelita cienkiego (pasaż przewodu pokarmowego, enteroskopia, kapsułka endoskopowa), które pozostaje jednak odcinkiem przewodu pokarmowego mało dostępnym i trudnym do zbadania. Kluczowe znaczenie w diagnostyce różnicowej ma badanie kolonoskopowe z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

Nie ma ścisłych kryteriów rozpoznania, zwłaszcza pozwalających zawsze odróżnić chorobę Leśniowskiego i Crohna obejmującą jelito grube od wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; u około 10% chorych rozpoznaje się nieokreślone zapalenie jelita grubego.

## Leczenie i cele leczenia

Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.

Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy (prednizon, hydrokortyzon, metyloprednizolon, budezonid), aminosalicylany (sulfasalazyna oraz mesalazyna);
- leczenie immunosupresyjne – analogi puryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat;
- leczenie biologiczne – leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab);
- antybiotykoterapia – metronidazol i cyprofloksacyna;
- leczenie objawowe
  - leczenie przeciwbólowe – metamizol lub opioidy, leki przeciwcholinergiczne;
  - leczenie przeciwbiegunkowe – leki przeciwcholinergiczne (difenoksylat, loperamid), cholestyramina.

## Przebieg naturalny i rokowanie

Naturalny przebieg choroby: ChLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy

bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynnikiem niepomyślnym rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Źródło: AWA\_OT.4331.32.2018\_Stelara\_(ustekinumab)



## 4. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”, w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem.

Zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych (ACG, AGA, BSG, ECCO, NICE, WGO) i polskich (PTG) wytycznych praktyki klinicznej, charakterystyki produktu leczniczego Humira (adalimumab) oraz opinii ekspertów klinicznych (rozdz. 5.). Dodatkowo zestawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności adalimumabu w leczeniu chLC u dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych na podstawie ChPL Humira, w tym dane z długoterminowej kontynuacji leczenia (dzieci i młodzieży – 5 lat; dorośli – 3 lata).

Przeprowadzono również oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (rozdz. 6.).

### 4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniżej zestawiono proponowane zmiany zapisów wprowadzonych do programu lekowego B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” oraz odniesienie się do wytycznych klinicznych i charakterystyki produktu leczniczego Humira.

Przeszukano strony następujących instytucji:

- American College of Gastroenterology – Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (ACG);
- American Gastroenterological Association – Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (AGA);
- British Society of Gastroenterology – Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (BSG);
- European Crohn’s and Colitis Organisation – europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (ECCO);
- Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii i PTG-E);
- National Institute for Health and Clinical Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE);
- World Gastroenterology Organisation – Światowa Organizacja Gastroenterologii (WGO).

W opracowaniu uwzględniono następujące wytyczne:

- Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii i PTG-E z 2012 roku;
- NICE z 2012 (aktualizacja 2016) i 2019 roku;
- BSG z 2019 roku.

W przypadku pozostałych wytycznych nie odniesiono się do długości trwania leczenia podtrzymującego z udziałem inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), w tym adalimumabu.

**Tabela 3. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira**

Obecny zapis	Proponowana zmiana	ChPL
<b>Określenie czasu leczenia adalimumabem dzieci i dorosłych w programie</b> 1) terapia indukcyjna adalimumabem-trwa 12 tygodni; 2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże <b>nie dłużej niż 12 miesięcy</b> od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.	<b>Określenie czasu leczenia adalimumabem dzieci i dorosłych w programie</b> 1) terapia indukcyjna adalimumabem-trwa 12 tygodni; 2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże <b>nie dłużej niż 24 miesiące</b> od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.	W ChPL Humira (adalimumab) odnaleziono następującą informację: <b>Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia.</b>

Według ChPL Humira należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia. **W ChPL Humira nie odniesiono się**

do długości leczenia podtrzymującego adalimumabem, w tym zgodnie ze zleceniem MZ, trwającego nie dłużej niż 24 mies.

Tabela 4. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” na podstawie rekomendacji klinicznych: Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii i PTG-E 2012; NICE 2012 (2016), 2019; BSG 2019

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść rekomendacji
Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii i PTG-E 2012 (Polska)	<p>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna</p> <p>Adalimumab podawany jest podskórnie w dawkach początkowych 160 mg i 80 mg co 2 tygodnie, a następnie 40 mg co 2 tygodnie. Leczenie indukujące remisję trwa 12 tygodni.</p> <p><b>Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.</b> (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%).</p> <p>Czas leczenia preparatami anty-TNF jest przedmiotem wielu kontrowersji. Obecnie w Polsce najczęściej stosuje się terapię przez rok. Jeśli u chorego nie stwierdzono nietolerancji tiopuryn, powinno się stosować leczenie skojarzone. Po leczeniu indukcyjnym należy ocenić efekt kliniczny. W przypadku braku poprawy kontynuowanie terapii dotychczasowym preparatem anty-TNF w standardowej dawce nie jest zalecane. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, kontynuuje się terapię podtrzymującą. Po roku leczenia należy ponownie ocenić jej efekt. W przypadku osiągnięcia głębokiej remisji powinno się rozważyć dalszą terapię podtrzymującą tiopurynami. U pacjentów o ciężkim przebiegu choroby, z powikłaniami, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć dalsze leczenie preparatem anty-TNF w monoterapii.</p>
NICE 2012 (aktualizacja 2016), NICE 2019	<p><b>Infliksymab lub adalimumab należy podawać do niepowodzenia leczenia (w tym konieczność operacji) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.</b> Następnie pacjenci powinni podlegać ocenie w celu ustalenia, czy dalsze leczenie jest nadal klinicznie i odpowiednie.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące chLC</i></p> <p><b>IFX lub ADA powinno być kontynuowane jedynie w przypadku jasnych dowodów świadczących o aktywnej postaci choroby potwierdzonej objawami klinicznymi, markerami biologicznymi oraz badaniami diagnostycznymi.</b> Decyzja o kontynuowaniu leczenia lub jego przerwaniu w momencie uzyskania stabilnej klinicznie remisji choroby powinna zostać podjęta przez klinicystę uwzględniając stosunek korzyści do ryzyka związanego z terapią. <b>Chorzy, którzy kontynuują leczenie IFX lub ADA, powinni być poddawani ocenie co 12 miesięcy, w celu oceny zasadności dalszego leczenia. Chorzy, u których nastąpił nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia, powinni mieć możliwość ponownego rozpoczęcia terapii IFX lub ADA.</b></p>
BSG 2019	<p>W rekomendacji Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego przytoczono badanie, w którym wykazano skuteczność monoterapii adalimumabem w utrzymaniu remisji klinicznej do 4 lat (badanie ADHERE stanowiące kontynuację badania GAIN). W badaniu GAIN uczestniczyli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których nastąpiła wcześniej utrata odpowiedzi / nietolerancja na infliksymab. W otwartym badaniu uzupełniającym ADHERE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu u pacjentów z badania GAIN przez okres do 96 tyg. lub przez 3 lata. <b>Według autorów badania ADHERE długotrwałe leczenie podtrzymujące adalimumabem doprowadziło do trwałej remisji klinicznej i odpowiedzi oraz odstawienia steroidów u znacznej części pacjentów z chorobą Crohna, wcześniej leczonych infliksymabem. W tej populacji pacjentów nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych.</b></p>

Siła dowodów w wytycznych PTG-E: 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.

Spośród 7 odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia chLC, w 3 (Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii i PTG-E 2012, NICE 2012 (aktualizacja 2016) i 2019 oraz BSG 2019) odniesiono się do długości trwania leczenia podtrzymującego chLC z udziałem inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), w tym adalimumabu.

Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.

Wytyczne NICE zalecają podawanie terapii IFX lub ADA do niepowodzenia leczenia (w tym konieczność operacji) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Chorzy, którzy kontynuują leczenie IFX lub ADA, powinni być poddawani ocenie co 12 miesięcy, w celu oceny zasadności dalszego leczenia.

Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne przytoczyło wnioski autorów badania ADHERE (okres obserwacji do 96 tyg. lub przez 3 lata), wg których długotrwałe leczenie podtrzymujące

adalimumabem doprowadziło do trwałej remisji klinicznej i odpowiedzi oraz odstawienia steroidów u znacznej części pacjentów z chorobą Crohna, wcześniej leczonych infliksymabem. W tej populacji pacjentów nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych.

**W żadnych z ww. wytycznych nie odniesiono się do leczenia podtrzymującego adalimumabem trwającego nie dłużej niż 24 mies.**

Dodatkowo poniżej zestawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności adalimumabu w leczeniu chLC u dzieci i młodzieży oraz osób dorosłych na podstawie ChPL Humira, w tym dane z długoterminowej kontynuacji leczenia (dzieci i młodzieży – 5 lat; dorośli – 3 lata).

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dzieci i młodzieży

Produkt Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość „Pediatricznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Paediatric Crohn’s Disease Activity Index [PCDAI]) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChLC [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali reagować na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu – pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg oraz odpowiednio 80 mg i 40 mg – pacjenci o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10. Współczynniki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej).

**Tabela 5. Badanie w ChLC u dzieci i młodzieży. Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI**

Parametr	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N=93	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N=95	Wartość p*
<b>26. tydzień</b>			
Remisja kliniczna	38,7%	28,4%	0,075
Odpowiedź kliniczna	59,1%	48,4%	0,073
<b>52. tydzień</b>			
Remisja kliniczna	33,3%	23,2%	0,100
Odpowiedź kliniczna	41,9%	28,4%	0,038

\* Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

**Tabela 6. Badanie w ChLC u dzieci i młodzieży. Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok**

Parametr	Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p*
<b>Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów</b>	N= 33	N=38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
<b>Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących</b>	N=60	N=57	
52. tydzień	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remisja przetok</b>	N=15	N=21	
26. tydzień	46,7%	38,1%	0,608
52. tydzień	40,0%	23,8%	0,303

\* Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

W obydwu leczonych grupach, w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

**Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.**

#### Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. Crohn’s Disease Activity Index - CDAI)  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI  $< 150$ ) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChLC. W badaniu I w ChLC, 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChLC, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tyg. 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) w ChLC oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChLC, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI  $\geq 70$ ) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

W badaniu III w ChLC, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF. W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do placebo.

**Tabela 7. Badanie w ChLC u dorosłych. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)**

Parametr	Placebo	40 mg Humira co drugi tydzień	40 mg Humira co tydzień
<b>26. tydzień</b>	<b>N=170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez $\geq 90$ dni <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>52. tydzień</b>	<b>N=170</b>	<b>N=172</b>	<b>N=157</b>
Remisja kliniczna	12%	36%*	41%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez $\geq 90$ dni <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

\*  $p < 0,001$  dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków \*\*  $p < 0,02$  dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków <sup>a</sup> Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Humira w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej odpowiedzi na leczenie.

**117/276 pacjentów z badania I w ChLC oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChLC poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.**



## 5. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 8. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.32 “Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem wg ekspertów klinicznych**

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. med. Danuta Owczarek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
<b>Zmiana zasadna: TAK/NIE</b>	TAK	TAK	
<b>Uzasadnienie</b>	Ryzyko nawrotu choroby Crohna po zakończeniu leczenia biologicznego wynosi około 40% w ciągu 12 miesięcy i ponad 50% w dłuższym okresie obserwacji. Znane są ryzyka pozwalające zidentyfikować pacjentów o największym ryzyku nawrotu. Dodatkowo, przerywając leczenie, ryzykuje się utratą skuteczności oraz reakcją poinfuzyjną po wznowieniu tego leczenia. Z drugiej strony, korzyści z przerwania leczenia (np. mniejsze ryzyko infekcji i innych powikłań), są tylko teoretyczne, ponieważ nie było kontrolowanych badań nad strategią kończenia leczenia biologicznego.	Do leczenia adalimumabem są głównie włączani pacjenci, u których wystąpiły objawy niepożądane po stosowaniu infliksymabu, lub nie uzyskano odpowiedzi lub utracili odpowiedź na infliksymab. Wydłużenie okresu leczenia adalimumabem również do 2 lat jest uzasadnione – daje to równe szanse dla tej grupy chorych – na leczenie biologiczne.	Dłuższe skuteczne leczenie daje szansę ograniczyć koszty społeczno-ekonomiczne: mniej hospitalizacji związanych z zaostrzeniem choroby, mniej absencji w pracy (chorzy są to głównie ludzie młodzi, aktywni zawodowo). Pacjenci zwykle po zakończeniu rocznego okresu leczenia mają ponownie wzrost aktywności choroby i konieczność ponownej kwalifikacji do programu i leczenia. Niektóre dane sugerują, że przeciętnie od 20% do 40% pacjentów ma ponownie aktywną chorobę w ciągu pierwszych 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Co jest nie mniej istotne, nawet do 40% z nich nie odpowie na powtórne włączenie terapii. Racjonalnym wydaje się zatem prowadzenie leczenia dokąd jest ono skuteczne i nie daje działań niepożądanych.

**Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych na potrzeby oceny zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację programu lekowego “Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” B.32**

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. med. Danuta Owczarek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
<b>Proszę o oszacowanie odsetka pacjentów, którzy skorzystają z możliwości kontynuowania leczenia zgodnie z zaproponowanymi zmianami.</b>	Większość pacjentów, którzy przechodzą pełne, 12 miesięczne leczenie adalimumabem, będzie kontynuować to leczenie, jeśli będzie to możliwe. Z uwagi na dużą nawrotowość choroby Crohna, leczenie biologiczne przerywa się z powodu powikłań lub wtedy, kiedy przestaje być skuteczne. W Polsce kryteria programu lekowego pozwalają rozpocząć leczenie biologiczne dopiero w przypadkach opornych na leczenie immunosupresyjne, co oznacza, że po przerwaniu tego leczenia nie ma wielu alternatyw terapeutycznych.	Skorzystają wszyscy pacjenci u których jest stosowany adalimumab!	Szacunkowo może to być do 30-40 % pacjentów.
<b>Czy po wprowadzeniu ww. zmian do programu lekowego stosunek</b>	Z pewnością tak; obecnie część pacjentów otrzymuje w I linii infliksymab wyłącznie dlatego, że można nim leczyć przez 24 miesiące. Jeśli oba leki	Uważam że ulegnie zmianie, więcej chorych będzie otrzymywało adalimumab. Obecnie z uwagi na czas leczenia infliksymabem 2 lata, częściej	Najpewniej wzrośnie ilość pacjentów leczonych adalimumabem – wygodniejszy sposób podawania leku, często preferowany przez pacjentów,

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr hab. med. Danuta Owczarek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii
<b>pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem i infliksymabem ulegnie zmianie?</b>	będzie można stosować równie długo, część lekarzy i pacjentów zdecyduje się na zastosowanie adalimumabu w I linii. Ze względu na większą wygodę podawania, adalimumab może być lekiem preferowanym. U pacjentów z przetokami okołoodbytniczymi infliksymab pozostanie zapewne lekiem linii.	chorym zlecano ten lek – (dłuższy czas leczenia dla pacjenta odgrywał znaczącą rolę w wyborze leku biologicznego), pomimo że objawy niepożądane znacznie rzadziej występują po adalimumabie.	a będzie możliwość równie długo kontynuować leczenie.
<b>Inne uwagi</b>		Do programu leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego- Crohna powinien dodatkowo zostać wprowadzony lek biologiczny z innej grupy niż przeciwciała przeciw TNF.	Literatura Molnar T., Lakatos P. L., Farkas K. i in., Predictors of relapse in patients with Crohns disease in remission after 1 year of biological therapy, Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013, 37: 225-233. Peters C. P., Eshuis E. J., Toxopeus F. M. i in., Adalimumab for Crohn's disease: Long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients, Journal of Crohn's and Colitis 2014, 8(8): 866-875. Panaccione R., Colombel J-F., Sandborn W. i in., Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohns disease, Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1296-1309. Huang M. L., Ran Z. H., Shen J. I in., Efficacy and safety of adalimumab in Crohns disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials. Journal of Digestive Diseases 2011, 12: 165-172.

Tabela 10. Obciążenia budżetu płatnika publicznego w świetle proponowanych zmian w programie lekowym B.32 “Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” wg ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku wprowadzenia zmian do programu lekowego			
<b>Prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii</b>					
<b>Adalimumab</b>	33%	60-70%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	W wyniku pojawienia się biopodobnego adalimumabu cena preparatu bardzo się obniżyła. Obecnie koszt leczenia adalimumabem jest więc porównywalny z kosztem leczenia infliksymabem.
<b>Infliksymab</b>	66%	30-40%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nie było badań z randomizacją porównujących oba leki (tzw. head to head). W badaniach retrospektywnych skuteczność

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	W przypadku wprowadzenia zmian do programu lekowego			
					i bezpieczeństwo obu leków w indukcji i utrzymaniu remisji w linii w chorobie Crohna są porównywalne.
<b>Dr hab. med. Danuta Owczarek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</b>					
Adalimumab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infliksymab			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Prof. dr hab. med. Mirosław Jarosz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</b>					
Adalimumab	30%		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologie równoważne co do skuteczności, adalimumabu ma lepszy profil bezpieczeństwa - mniej reakcji związanych z podaniem leku, odczynów alergicznych.
Infliksymab	70%		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



## 6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W celu oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z wprowadzeniem zmian omawianych w niniejszym opracowaniu pozyskano dane NFZ, z przekazanej Agencji bazy NFZ, dotyczące liczby pacjentów i kosztów związanych z realizacją programu lekowego B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” – szczegółowe wartości zostały przedstawione w załączniku 8.2. opracowania. W analizie wykorzystano również dane przedstawione przez ekspertów klinicznych.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego wykonano szacując koszty inkrementalne - porównując koszty scenariusza aktualnego (brak wprowadzenia zmian długości terapii – ADA stosowany max 12 mies.) z kosztem scenariusza nowego (ADA stosowany max 24 mies.). Analizę wykonano w dwuletnim horyzoncie czasowym (rok 2019 i 2020). Założono, że tylko pacjenci nowo włączani do programu lekowego będą mogli być leczeni adalimumabem zgodnie z proponowaną zmianą – nie dłużej niż 24 miesiące. Parametrami różnicującymi porównywane scenariusze to udział procentowy pacjentów leczonych ADA lub IFX oraz uwzględnienie w scenariuszu nowym odsetka pacjentów kontynuujących terapię adalimumabem w drugim roku.

Dane uzyskane z bazy NFZ przekazanej Agencji dotyczyły lat 2014-2018. Przyjętą liczebność populacji docelowej w latach 2019 i 2020, tj. 1498 i odpowiednio 1613 pacjentów, wyznaczono ekstrapolując dane NFZ za pomocą linii trendu (trend liniowy, populacja dziecięca -  $R^2 = 0.8654$ , populacja pacjentów dorosłych -  $R^2 = 0.9821$ ). Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: kosztów podania leków.

Koszt terapii ADA i IFX wyznaczono na podstawie średniego kosztu ponoszonego przez NFZ na refundowanie danej substancji czynnej. Również na podstawie danych NFZ wyznaczono procentowy udział poszczególnych terapii w ramach programu lekowego w scenariuszu aktualnym. Natomiast procentowy udział poszczególnych terapii w ramach programu lekowego w scenariuszu nowym oraz odsetek pacjentów kontynuujących terapię ADA w drugim roku w scenariuszu nowym wyznaczono na podstawie opinii ekspertów. Szczegółowe wyniki formularzy ekspertów klinicznych przedstawiono w rozdziale 5. „Opinie ekspertów”.

Dodatkowo w ramach obecnie realizowanego programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (ICD-10 K 50)”, zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019.10.23 (poz. 88), od 1 listopada 2019 r. finansowany jest preparat Entyvio (wedolizumab). Lek może być stosowany u pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia adalimumabem lub infliksymabem. Ze względu na niedawne objęcie refundacją wedolizumabu brak jest danych dot. liczby pacjentów leczonych tą cząsteczką i dlatego w szacunkach nie uwzględniono ww. leku. Szczegółowy dot. parametrów wejściowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Analiza wpływu na budżet Agencji – parametry wejściowe**

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Liczebność populacji</b>			
Rok analizy	2019	2020	Estymacja Agencji na podstawie linii trendu (trend liniowy) wyznaczonej na podstawie danych dot. liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.32/B.32.a w latach 2014-2018
Liczebność całkowita populacji	1692	1837	
Liczebność populacji pacjentów pediatrycznych	193	224	
Liczebność populacji pacjentów dorosłych	1498	1613	
<b>% udział terapii ADA i IFX</b>			
Scenariusz aktualny	ADA	33,05%	Oszacowanie na podstawie danych za 2018 rok pozyskanych z bazy NFZ przekazanej Agencji.
	IFX	66,95%	
Scenariusz nowy	ADA	65,00%	Na podstawie opinii eksperta klinicznego - Prof. dr hab. Jarosława Reguły Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii
	IFX	35,00%	

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Koszt terapii [PLN]</b>			
Średni koszt ponoszony na 1 pacjenta przez NFZ leczonego w ramach programu lekowego B.32/B.32.a	ADA	26 378,03	Oszacowanie na podstawie danych za 2018 rok pozyskanych z bazy NFZ przekazanej Agencji.
	IFX	18 440,60	
<b>Odsetek pacjentów kontynuujących terapię ADA w drugim roku</b>			
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię ADA w drugim roku	35,00%		Na podstawie opinii eksperta klinicznego - Prof. dr hab. n. med. Mirosława Jarosza, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie gastroenterologii

Oszacowany koszt związany z wprowadzeniem omawianych w niniejszym opracowaniu zmian, zgodnie z powyżej wskazanymi założeniami, będzie związany ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o 4,29 mln PLN (+12%) w pierwszym roku analizy oraz o 14,81 mln PLN (+38%) w drugim roku analizy.

W związku z przyjętym założeniem (tylko pacjenci nowo włączani do programu lekowego będą mogli być leczeni adalimumabem zgodnie z proponowaną zmianą – nie dłużej niż 24 miesiące) oszacowany wzrost kosztów dla pierwszego roku analizy odzwierciedla wzrost kosztów związany ze zmianą udziałów pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w ramach programu lekowego (przejęcie przez ADA pacjentów, którzy wcześniej leczeni byłiby IFX). Natomiast wyniki dla drugiego roku analizy dodatkowo uwzględniają dodatkowe koszty leczenia pacjentów adalimumabem po 12 miesiącach terapii (pacjenci kontynuujący terapię ADA w drugim roku).

Należy jednak wskazać, iż zgodnie z komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, koszty jednostkowe związane z finansowaniem przez NFZ adalimumabu oraz infliksymabu ulegają zmniejszeniu. Obserwowany spadek kosztów ponoszonych na refundowanie jednego mg substancji czynnej, dla okresu styczeń 2018 – sierpień 2019, wynosi 75% dla ADA oraz 45% dla IFX. Powyżej opisane wyniki nie uwzględniają opisanego spadku cen.

W związku z powyżej opisanym spadkiem cen ADA i IFX, wynikającym z objęcia finansowania preparatów biopodobnych dla leku Humira oraz Remicade, rzeczywiste koszty związane z finansowaniem programu lekowego B.32. ulegną znacznej redukcji w stosunku do kosztów ponoszonych w latach ubiegłych.

W przypadku uwzględnienia wyłącznie w scenariuszu nowym opisanego spadku cen ADA i IFX, oszacowany koszt związany z realizacją programu lekowego (w uwzględnieniu w scen. nowym proponowanych zmian) będzie związany z oszczędnościami na poziomie 22,4 mln PLN (-63%) w pierwszym roku analizy oraz z oszczędnościami na poziomie 21,8 mln PLN (-56%) w drugim roku analizy, w stosunku do scenariusza aktualnego, w którym uwzględniono wyższe koszty związane z refundacją poszczególnych substancji czynnych.

Przyjęcie w scenariuszu nowym i aktualnym opisanego spadku cen ADA i IFX (z uwzględnieniem w scen. nowym proponowanych zmian) będzie związane z oszczędnościami na poziomie 1,92 mln PLN (-13%) w pierwszym roku analizy oraz wzrostem wydatków o 0,46 mln PLN (3%) w drugim roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet Agencji**

Parametr	2019	2020
<b>Scenariusz aktualny [mln PLN]</b>		
Koszt ADA	14,75	16,01
Koszt IFX	20,89	22,68
<b>Suma</b>	<b>35,63</b>	<b>38,69</b>
<b>Scenariusz nowy [mln PLN]</b>		
Koszt ADA (w tym koszt leczenia w drugim roku ADA)	29,01	41,65 (10,15)
Koszt IFX	10,92	11,86
<b>Suma</b>	<b>39,92</b>	<b>53,50</b>
<b>Koszty inkrementalne [mln PLN]</b>		
Koszt ADA	14,26	25,63
Koszt IFX	-9,97	-10,82
<b>Suma</b>	<b>4,29 (12%)</b>	<b>14,81 (38%)</b>

Parametr	2019	2020
<b>Uwzględnienie w scenariuszu nowym spadku cen ADA i IFX – Koszty inkrementalne [mln PLN]</b>		
Suma scenariusz aktualny	35,63	38,69
Suma scenariusz nowy	13,26	16,93
<b>Suma</b>	<b>-22,38 (-63%)</b>	<b>-21,76 (-56%)</b>
<b>Uwzględnienie w scenariuszu nowym i aktualnym spadku cen ADA i IFX – Koszty inkrementalne [mln PLN]</b>		
Suma scenariusz aktualny	15,17	16,48
Suma scenariusz nowy	13,26	16,93
<b>Suma</b>	<b>-1,92 (-13%)</b>	<b>0,46 (3%)</b>

## 7. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- BSG 2019** Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019;68:1-106. <https://www.bsg.org.uk/resource/bsg-consensus-guidelines-ibd-in-adults.html> [dostęp: 18.11.2019 r.]
- Grupa Robocza KK w dziedzinie Gastroenterologii PTG-E 2012** Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Przegląd Gastroenterologiczny 2012, 7 (6): 317-338
- NICE 2012/2016** NICE 2012 (aktualizacja: 2016). Crohn's disease: management. Clinical guideline [CG152]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg152/chapter/Recommendations#infliximab-and-adalimumab> [dostęp: 18.11.2019 r.]
- NICE 2019** NICE 2019. Crohn's disease: management. Clinical guideline [NG129]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129> [dostęp: 18.11.2019 r.]

### Pozostałe publikacje

- AWA OT.4331.32.2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.32.2018 leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: "Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD 10 K 50)". Data ukończenia: 5 listopada 2018 r.
- ChPL Humira** Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira. Ostatnia aktualizacja: 16.08.2019 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.11.2019 r.]
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7493.html> [dostęp: 19.11.2019 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.

## 8. Załączniki

- 8.1. Program lekowy B.32 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”.
- 8.2. Dane pozyskane z bazy NFZ przekazanej Agencji dot. realizacji programu lekowego B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”

Świadczenie	2014	2015	2016	2017	2018
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>03.0000.332.02</b> Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci < 18rż.	161	164	182	221	284
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>03.0000.332.02</b> Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci ≥ 18rż.	921	1,066	1,134	1,242	1,407
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.08.0000040</b> Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna Adalimumabem lub Infliksymabem; pacjenci < 18rż.	5	2	1	34	234
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.08.0000040</b> Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna Adalimumabem lub Infliksymabem; pacjenci ≥ 18rż.	695	841	892	1,079	1,231
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.08.0000041</b> Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna Infl ksymbabem u dzieci; pacjenci < 18rż.	143	147	164	192	0
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.08.0000041</b> Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna Infl ksymbabem u dzieci; pacjenci ≥ 18rż.	2	3	7	12	0
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000001</b> hospitalizacja związana z wykonaniem programu; pacjenci < 18rż.	1	0	0	2	1
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000001</b> hospitalizacja związana z wykonaniem programu; pacjenci ≥ 18rż.	164	157	180	195	210
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000002</b> hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; pacjenci < 18rż.	110	107	108	107	120
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000002</b> hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; pacjenci ≥ 18rż.	1	1	0	1	3
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000003</b> hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; pacjenci < 18rż.	96	101	116	180	250
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000003</b> hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; pacjenci ≥ 18rż.	647	710	761	897	1,042
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000004</b> przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; pacjenci < 18rż.	5	5	3	10	21
liczba pacjentów, u których wykonano świadczenie <b>5.08.07.0000004</b> przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu; pacjenci ≥ 18rż.	398	507	532	569	702
liczba pacjentów, którym podano <b>Adalimumab</b> (5.08.09.0000001) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci < 18rż.	1	1	0	44	69
liczba pacjentów, którym podano <b>Adalimumab</b> (5.08.09.0000001) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci ≥ 18rż.	471	561	572	543	509
liczba pacjentów, którym podano <b>Infliksymab</b> (5.08.09.0000033) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci < 18rż.	159	160	182	189	231
liczba pacjentów, którym podano <b>Infliksymab</b> (5.08.09.0000033) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci ≥ 18rż.	497	536	604	754	940
wartość refundacji <b>Adalimumabu</b> (5.08.09.0000001) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci < 18rż. [PLN]	14,525.00	20,750.00	0.00	1,004,606.55	1,981,506.00
wartość refundacji <b>Adalimumabu</b> (5.08.09.0000001) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci ≥ 18rż. [PLN]	15,412,693.07	18,337,031.16	15,475,865.73	13,479,257.38	13,264,996.32

Ocena zmian w programie lekowym:  
„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50)”

OT.4320.12.2019

wartość refundacji <b>Infliksymabu</b> (5.08.09.0000033) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci < 18rż. [PLN]	2,303,009.16	2,049,587.24	1,964,663.32	2,792,120.86	3,798,173.29
wartość refundacji <b>Infliksymabu</b> (5.08.09.0000033) w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), pacjenci ≥ 18rż. [PLN]	9,874,396.76	9,007,784.49	10,004,400.54	14,804,514.31	17,795,763.85