



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

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach  
programu lekowego: „Leczenie pacjentów z  
wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)  
(ICD-10 K51)” dla populacji pediatrycznej**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-47/2015

Data ukończenia: Grudzień 2015

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACG</b>	Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (American College of Gastroenterology)
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>Anty-TNF</b>	antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF) (anti-Tumor Necrosis Factor)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (Anatomical Therapeutic Chemical classification system)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCG</b>	British Society of Gastroenterology
<b>bd</b>	brak danych
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
<b>BSG</b>	Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (British Society of Gastroenterology)
<b>BSPGHAN</b>	British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAG</b>	Canadian Association of Gastroenterology
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECCO</b>	Europejska organizacja zajmująca się leczeniem chorób jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohna (European Crohn's and Colitis Organisation)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESPGHAN</b>	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>ETA</b>	etanercept
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy

<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HSTCL</b>	wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowego (ang. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>i.v.</b>	dożylny podanie leku (Intravenous)
<b>IBD</b>	The Pediatric Porto Inflammatory Bowel Disease Working group of ESPGHAN
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INF</b>	infliksymab
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie (statistically significant)
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (intention to treat analysis)
<b>IVRS</b>	interaktywny system odpowiedzi głosowej - metoda randomizacji (Interactive Voice Response System)
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>mc</b>	masa ciała
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat Analysis)
<b>msc</b>	miesiąc
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>Nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie (statistically insignificant)
<b>NZJ</b>	nieswoiste zapalenia jelit
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>p.o.</b>	doustne podanie leku (per os)
<b>p.r.</b>	doodbytnicze podanie leku (per rectum)
<b>PCP</b>	pneumocystoza (ang. pneumocystis pneumonia)

<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PP</b>	analiza zgodna z protokołem (Per Protocol Analysis)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTGE</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
<b>PUCAI</b>	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
<b>q12w</b>	podawany co 12 tygodni
<b>q8w</b>	podawany co 8 tygodni
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>s.c.</b>	podskórne podanie leku (subcutaneous)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<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>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów (Tumor Necrosis Factor)
<b>TNFR</b>	receptor dla czynnika martwicy nowotworów (Tumor Necrosis Factor Receptor)
<b>TTO</b>	metoda handlowania czasem (ang. time trade off)
<b>UC</b>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. ulcerative colitis)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>UST</b>	ustekinumab
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>VRS</b>	skala oceny werbalnej (ang. skala oceny werbalnej)

---

<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WGO</b>	World Gastroenterology Organisation
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WMD</b>	średnia ważona różnica (Weighted Mean Difference)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZJG</b>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	45
4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>49</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	76
6.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>81</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>82</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>86</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	86
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	87
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>88</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>92</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>94</b>



## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13-10-2015  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.387.2015.6.LP

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - **Remsima (infliksymab)**, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, dla populacji pediatrycznej
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Árpád Fejedelem útja 26-28

1023 Budapest

Węgry

---

Wnioskodawca

Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company

Árpád fejedelem útja 26-28

1023 Budapest

Węgry

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.10.2015 r., znak PLA.4600.387.2015.6.LP (data wpływu do AOTMiT 14.10.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305** w ramach programu lekowego „**Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.11.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-47/KLa\_PK/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.11.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2659(3).2015.MR z dnia 19.09.2015 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Analiza efektywności klinicznej. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku 6- 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Analiza wpływu na budżet. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Analiza ekonomiczna. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Analiza racjonalizacyjna. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Remsima:
  - Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat – odpowiedź na pismo znak PLR.4600.2659(2).2015.MR. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Remsima, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305
<b>Kod ATC</b>	L04AB02. leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ),
<b>Substancja czynna</b>	infliksymab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
<b>Dawkowanie</b>	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat) 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia.
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ - <i>Tumour Necrosis Factor</i> ) ale nie wiążącym się z limfotoksyną $\alpha$ (TNF- $\beta$ ).

Źródło: ChPL Remsima

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 września 2013 (pozwolenie nr EU/1/13/853/001)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</b> Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs – <i>Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>), w tym metotreksatem.</li> <li>• dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).</li> </ul> <p><b>Choroba Crohna u dorosłych</b> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> <li>• leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</li> </ul>

	<p><u>Choroba Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z metotreksatem</li> <li>• lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.</li> </ul> <p><u>Łuszczycyca</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzonej jest symbolem czarnego trójkąta).

Źródło: ChPL Remsima

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA substancji czynnej **infliksymab** (produkt leczniczy **Remicade**) w 1998 r. Wnioskowane wskazanie (leczenie WZJG u dzieci i młodzieży) zostało zaakceptowane przez FDA w 2011 r.<sup>1</sup>

Firma Celltrion złożyła podanie o dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych leku **Remsima** (nazywanego „biosymilarem leku Remicade firmy Celltrion”, CT-P13) w sierpniu 2014 r.<sup>2</sup> Spotkanie Komitetu Doradczego ds. Artretyzmu (ang. *Arthritis Advisory Committee*) (dotyczące wnioskowanego leku) zaplanowane na 17 marca 2015 r. zostało przełożone na termin bliżej nieokreślony<sup>3</sup> [źródło: FDA].

<sup>1</sup> <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm272997.htm>

<sup>2</sup> <https://www.federalregister.gov/articles/2015/02/10/2015-02670/arthritis-advisory-committee-notice-of-meeting>

<sup>3</sup> <http://www.fda.gov/advisorycommittees/ucm433919.htm>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Remsima (infliksymab) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, jednakże w 2012 roku Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał pozytywną decyzję refundacyjną dla preparatu Remicade (substancja czynna infliksymab), stosowanego w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”<sup>4</sup>.

Produkt leczniczy Remsima był natomiast oceniany w Agencji w 2015 r. w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

Równolegle do niniejszej analizy weryfikacyjnej toczone jest postępowanie w sprawie objęcia refundacją leczenia WZJG w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” produktami leczniczymi:

- Remsima (infliksymab) w populacji dorosłej;
- Inflectra (infliksymab) w populacji obejmującej dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat oraz pacjentów dorosłych.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca: „1050.3, blokery TNF – infliksimab”
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

Źródło: wniosek refundacyjny

<sup>4</sup> Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa AOTM z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
<b>Schemat dawkowania leku w programie</b>	Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępów między kolejnymi dawkami.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><u>Badania przy kwalifikacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ilość krwinek białych;</li> <li>2) liczba krwinek czerwonych;</li> <li>3) poziom hemoglobiny;</li> <li>4) płytki krwi;</li> <li>5) odczyn Biernackiego;</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa;</li> <li>7) aminotransferaza asparaginianowa;</li> <li>8) poziom kreatyniny w surowicy;</li> <li>9) białko C-reaktywne;</li> <li>10) badanie ogólne moczu;</li> <li>11) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>12) antygen HBs;</li> <li>13) przeciwciała anty HCV;</li> <li>14) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>15) stężenie elektrolitów w surowicy;</li> <li>16) hematokryt;</li> <li>17) RTG klatki piersiowej;</li> <li>18) EKG z opisem;</li> <li>19) badanie kolonoskopowe;</li> <li>20) posiew kału w kierunku bakterii i grzybów;</li> <li>21) badanie kału na toksynę Clostridium difficile.</li> </ol> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena <math>\geq</math> 65 punktów w skali PUCAI), lub</li> <li>2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ol> <p><u>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG</u> określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p><u>Steroidooporność</u> oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p><u>Steroidozależność</u> to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p> <p><u>Oporność na leczenie immunosupresyjne</u> (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p>

	<p><u>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</li> <li>2) hypomagnezemii lub</li> <li>3) potencjalnych interakcji lekowych lub</li> <li>4) hiperkaliemii lub</li> <li>5) hyperurikemii.</li> </ol> <p><u>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zaburzenia czynności nerek;</li> <li>2) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>3) trudne do opanowania zakażenia;</li> <li>4) nowotwory złośliwe.</li> </ol> <p>W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksimabem, a ich dotychczasowe leczenie infliksimabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</li> <li>2) łączny czas terapii infliksimabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej określonego poniżej</li> <li>3) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</li> <li>4) nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie.</li> </ol>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym</b></p>	<p><u>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</li> <li>2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;</li> <li>3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</li> <li>4) niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>5) przewlekła niewydolność oddechowa;</li> <li>6) przewlekła niewydolność nerek;</li> <li>7) przewlekła niewydolność wątroby;</li> <li>8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</li> <li>9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;</li> <li>10) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;</li> <li>12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).</li> </ol> <p><u>Zakończenie leczenia następuje w przypadku:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI</li> <li>2) wystąpienia działań niepożądanych leczenia lub</li> <li>3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.</li> </ol>
<p><b>Czas leczenia w programie lekowym</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) terapia indukcyjna - 14 tygodni;</li> <li>2) leczenie podtrzymujące infliksimabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI .</li> </ol>

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena stopnia aktywności choroby w skali PUCAI po pierwszej i trzeciej dawce infliksymabu;</li> <li>2) morfologia krwi obwodowej;</li> <li>3) CRP.</li> </ol> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PUCAI przynajmniej co 8 tygodni.</p>
-------------------------------	---

Źródło: program lekowy uzgodniony „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (dla populacji pediatrycznej – dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat)

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Remsima lek ten jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Dawkowanie to 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Wnioskowany program lekowy zgodny jest ze wskazaniem rejestracyjnym, wprowadza jednak ograniczenie czasu leczenia (pomimo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie) do maksymalnie 12 miesięcy, co nie wynika z ChPL.

Należy zwrócić uwagę, że leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni). Niniejsza analiza traktuje terapię całościowo – nie wyróżnia terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Zdaniem analityków Agencji wskazane byłoby przeprowadzenie niezależnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej, w celu określenia efektywności klinicznej oraz kosztowej poszczególnych etapów leczenia. Brak jednak danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy – dostępne dane uwzględniają łączną terapię przez 12 miesięcy. Pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej leczenia infliksymabem.

W przypadku leczenia indukcyjnego prawidłowym komparatorem wydaje się być, przyjęta przez autorów analiz wnioskodawcy, kolektomia. Należy jednak zauważyć, że w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne stan pacjenta ulega poprawie i komparator dla leczenia podtrzymującego infliksymabem powinna stanowić terapia standardowa (m. in. 6-MP czy AZA). Jak wspomniano powyżej niniejsza analiza, ze względu na brak danych, traktuje całościowo terapię infliksymabem. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie niezależnej oceny dla terapii indukcyjnej i terapii podtrzymującej, implikowałoby to jednak konieczność przeprowadzenia badania klinicznego pozwalającego wnioskować o poszczególnych etapach leczenia.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku samej terapii podtrzymującej należałoby spodziewać się odmiennych wyników analizy ekonomicznej w porównaniu do terapii podtrzymującej lub terapii uwzględniającej łącznie indukcyjną i podtrzymanie. Wynika to z faktu, że największy efekt terapeutyczny leczenia występuje w czasie leczenia indukcyjnego, natomiast w przypadku leczenia podtrzymującego (tylko u pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcyjną) celem leczenia jest utrzymanie odpowiedzi. W rozpatrywanym przypadku brak jest danych odnośnie efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego w porównaniu do innych terapii farmakologicznych (m. in. 6-MP czy AZA), nie jest więc również możliwe oszacowanie efektywności kosztowej tego etapu leczenia. Z powyższego wynika, że brak jest możliwości określenia optymalnego czasu trwania terapii infliksymabem, zarówno pod względem efektywności kosztowej jak i efektywności klinicznej.

W AOTMiT równolegle prowadzona jest ocena wniosków o objęcie refundacją:

- produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w populacji dorosłej (powyżej 18 r.ż.);
- produktu leczniczego Inflectra (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w populacji dzieci i młodzieży (6-17 r.ż.) oraz dorosłych.

Aktualnie (Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2015 r.) w ramach programu lekowego B.55 („Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) refundowane są dwa produkty lecznicze zawierające infliksymab: Remsima i Inflectra. Aktualnie refundowany program lekowy obejmuje terapię indukcyjną (infuzje infliksymabu w 0, 2, 6 tygodniu) u pacjentów dorosłych (powyżej 18 r.ż.).



Wnioskowane (oraz aktualny) programy lekowe różnią się od siebie pod względem:

- zabiegu diagnostycznego wykonywanego w ramach badań przy kwalifikacji do programu – w przypadku aktualnego programu, wnioskowanego programu dla populacji dorosłej dla produktu Remsima oraz wnioskowanego programu dla produktu Inflectra – jest to badanie endoskopowe, natomiast w przypadku wnioskowanego programu obejmującego leczenie populacji pediatrycznej (od 6 do 17 r.ż.) produktem leczniczym Remsima badanie jest bardziej sprecyzowane – badanie kolonoskopowe;
- zakresu leczenia – aktualnie finansowany program obejmuje tylko terapię indukcji remisji u dorosłych pacjentów (infuzja infliksymabu w 0, 2, 6 tygodniu), natomiast obecnie oceniane programy dla populacji dorosłej obejmują także leczenie podtrzymujące (maksymalnie 12 miesięcy od czasu podania pierwszej dawki infliksymabu). Populacja pediatryczna (6-17 lat) nie jest aktualnie objęta programem lekowym – natomiast w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępne będzie leczenie infliksymabem w terapii indukcyjnej i podtrzymującej;
- stosowanej skali oceny aktywności choroby – skala Mayo w przypadku dorosłych pacjentów, oraz skala PUCAI (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) w przypadku populacji pediatrycznej (opis, stosowanej w wnioskowanym programie lekowym, skali PUCAI znajduje się w niniejszej AWA w Rozdziale 3.2. Problem zdrowotny).

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infiksymab) w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież od 6 do 17 roku życia) w leczeniu WZJG (indukcja oraz podtrzymanie). Obecnie infliksymab (refundowane są produkty lecznicze: Remsima i Inflectra) stosowany jest w ramach aktualnie finansowanego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” jedynie w leczeniu indukcyjnym populacji dorosłej.

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” o możliwość leczenia pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG, obejmującego terapię indukcyjną i podtrzymującą.

Aktualnie oceniane programy lekowe (dla produktu Inflectra w populacji ogólnej, oraz dla produktu Remsima zarówno w populacji pediatrycznej jak i populacji dorosłych) są między sobą zbieżne. Najważniejszą różnicą pomiędzy nimi, a obecnie funkcjonującym programem lekowym (B.55) jest poszerzenie populacji o dzieci i młodzież (6-17 lat) oraz wprowadzenie leczenia podtrzymującego.

Należy zwrócić uwagę, że leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni). Niniejsza analiza traktuje terapię całościowo – nie wyróżnia terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Zdaniem analityków Agencji wskazane byłoby przeprowadzenie niezależnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej, w celu określenia efektywności klinicznej oraz kosztowej poszczególnych etapów leczenia. Brak jednak danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy – dostępne dane uwzględniają łączną terapię przez 12 miesięcy. Pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej leczenia infliksymabem.

Uwagi analityków Agencji oraz ekspertów do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8. Uwagi do zapisów programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej i pozostają takie same jak obecnie (Remsima jest aktualnie finansowana ze środków publicznych).

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia w warunkach polskich.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący utrzymujące się zmiany zapalne w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarninaków). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. U niektórych pacjentów prowadzi do powstania owrzodzeń. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

### Etiologia i patogenez

WZJG należy wraz z ChLC do grupy nieswoistych zapaleń jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób uczestniczą czynniki:

- genetyczne – rodzinne występowanie WZJG w 6-7% przypadków; zidentyfikowano kilka genów podatności na zachorowanie (RNF186, OTUD3, PLA2G2E, IFNG, IL26, IL22);
- środowiskowe – bakterie flory jelitowej; flora bakteryjna w nieswoistych zapaleniach jelit różni się ilościowo i jakościowo od występującej u osób zdrowych; szczególną rolę mogą odgrywać niektóre szczepy *Escherichia coli* i *Bacteroides vulgatus*. Osoby, którym wycięto wyrostek robaczkowy przed 20 r.ż. rzadziej chorują na WZJG. U osób, które zaprzestały palenia choroba rozwija się częściej niż u osób nigdy niepalących.
- Immunologiczne – we WZJG następuje wzmożona aktywacja limfocytów T o fenotypie CD4. W odróżnieniu do ChLC, gdzie istotna jest aktywacja populacji Th1, we WZJG dominuje aktywacja populacji Th2, odpowiedzialnej za produkcję interleukin. Wywołuje to zwiększona produkcję przeciwciał (dominujący hormonalny typ odpowiedzi immunologicznej). Istotą procesu zapalnego jelit jest przewaga cytokin prozapalnych (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL8, IL12) nad cytokinami przeciwzapalnymi (ILra, IL4, IL0, IL13).

### Postacie kliniczne choroby

Postacie kliniczne WZJG sklasyfikowano w zależności od zakresu choroby, stopnia ciężkości i schorzeń towarzyszących. Zakres choroby wpływa na drogę podania leku (doustnie lub odbytniczo) i na decyzje o nadzorze związanym ze zwiększonym ryzykiem nowotworu jelita grubego.

Rozmieszczenie zmian obejmuje:

- proctitis – zmiany ograniczone do odbytnicy (proksymalna granica zmian nie przekracza zagięcia odbytniczo-esiczego),
- postać lewostronna – zmiany zlokalizowane dystalnie do zagięcia śledzionowego,
- postać rozległa – zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego, w tym pancolitis

### Naturalny przebieg choroby i objawy WZJG

Kardynalnym objawem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest krwawa biegunka oraz objawy towarzyszące takie jak: kolki i bóle brzucha, silne parcie na stole. WZJG jest to ciężka choroba, która przed wprowadzeniem leczenia charakteryzowała się wysoką chorobowością i śmiertelnością. Obecnie istniejące możliwości diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie choroby i jej leczenie spowodowały znaczący spadek śmiertelności. Jednak ciężkie zapalenie jelita grubego jest nadal chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. W przypadku chorych na WZJG regułą są okresy samoistnego cofania się objawów – tzw. remisji. Jednak po kilku tygodniach, miesiącach, a nawet latach objawy choroby mogą znowu powrócić. Istnieje niestety też grupa chorych, którzy dolegliwości mają stale, o różnym natężeniu. Mniej więcej w 5% przypadków przebieg choroby jest piorunujący, zagrażający życiu.

Przewlekły przebieg wrzodziejącego zapalenia jelita grubego charakteryzują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Nielezione wrzodziejące zapalenie jelita grubego może prowadzić do przetoki, ropnia około odbytniczego, zwężenia jelita czy przebiccia do jamy otrzewnej i ciężkiej anemii. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą powodować zagrażające życiu powikłania takie jak: przedziurawienie okrężnicy i toksyczne rozdęcie okrężnicy oraz powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej.

Zmiany WZJG mogą być ograniczone do odbytnicy lub szerzą się proksymalnie w sposób ciągły, obejmując część lub całą okrężnicę, a niekiedy dalszy odcinek jelita krętego (*backwash ileitis*).

- Objawy jelitowe

Pierwszym objawem choroby jest zwykle przewlekła (dłużej niż 6 tygodni) biegunka z widoczną domieszką świeżej krwi. Występuje ona u ok. 90% chorych. Nasilenie objawów zależy od rozległości i nasilenia zmian w jelicie (oceniającego w endoskopii stopnia uszkodzenia błony śluzowej).

Przy zmianach rozległych dominuje przewlekła biegunka z domieszką świeżej krwi lub obfite krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Występują także: gwałtowne uczucia parcia na stolec, domieszka treści śluzowo-ropnej w stolcu, nocne wypróżnienia, kurczowe bóle brzucha lub dolegliwości bólowe w okolicy lewego dołu biodrowego nasilone bezpośrednio przed wypróżnieniem i łagodniejące po oddaniu stolca. Chorzy ze zmianami ograniczonymi do odbytnicy mają zwykle objawy gwałtownego parcia na stolec z krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i czasem zaparcia stolca zamiast biegunki.

- Objawy ogólne

Objawom ze strony jelita grubego mogą towarzyszyć zaburzenia ogólnoustrojowe: gorączka, tachykardia, chudnięcie, nudności i wymioty.

- Objawy pozajelitowe

W przebiegu WZJG możliwe są objawy pozajelitowe dotyczące: stawów, skóry lub błony śluzowej jamy ustnej, narządów wewnętrznych (wątroba), układu naczyniowego (zakrzepica żylna).

### Ocena aktywności choroby

Ustalenie stopnia aktywności choroby decyduje o wyborze sposobu leczenia. W skalach aktywności klinicznych, opartych na objawach chorobowych, badaniu endoskopowym i wynikach badań laboratoryjnych, wyróżnia się postać łagodną, umiarkowaną, ciężką oraz stan klinicznej remisji. Większość używanych skal, określających aktywność choroby, została opracowana na potrzeby pacjentów dorosłych, a następnie zmodyfikowana do zastosowania u dzieci.

W celu identyfikacji i wyłonienia poszczególnych grup zaawansowania choroby najczęściej stosuje się klasyfikację:

- skalę Mayo lub
- skalę PUCAI (ang. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

**Skala Mayo** służy do oceny aktywności choroby w ramach 4 domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) zgodnie z poniższą tabelą. W ramach każdej domeny zakres oceny wynosi od 0 do 3 pkt. Łączny zakres oceny w skali Mayo wynosi od 0 do 12. Wyższy wynik odzwierciedla cięższą postać choroby

**Tabela 5. Klasyfikacja Mayo oceniająca aktywność WZJG z uwzględnieniem obrazu endoskopowego**

Objawy	Punkty
Liczba płynnych wypróżnień nas dobę	0 = prawidłowa dla chorego liczba stolców
	1 = 1-2 stolce ponad normę dla chorego
	2 = 3-4 stolce ponad normę dla chorego
	3 = 5 lub więcej stolców ponad normę dla chorego
Obecność krwi w stolcu	0 = nieobecna
	1 = 1-2 pasma krwi w mniej niż połowa stolców
	2 = 3-4 krew widoczna w większości stolców
	3 = 5 krew niezależnie od stolca
Obraz endoskopowy	0 = norma lub choroba nieaktywna
	1 = lekki rzut choroby (rumień, zatarty rysunek naczyniowy, niewielka kruchość błony śluzowej)
	2 = średnio-ciężki rzut choroby (wyraźny rumień, zatarcie rysunku naczyniowego, kruchość błony śluzowej, nadżerki)
	3 = ciężki rzut choroby (samoistna krwawliwość, owrzodzenia)
Ogólna ocena lekarza	0 = norma
	1 = lekki rzut choroby
	2 = średnio-ciężki rzut choroby
	3 = ciężki rzut choroby
Interpretacja: 0 pkt. – remisja choroby 1–4 pkt. – łagodna postać choroby 5–8 pkt. – choroba o średniej aktywności 9–12 pkt. – ciężki rzut WZJG	

Turner i wsp. w 2007 roku zaproponowali ocenę ciężkości rzutu choroby u dzieci (**PUCAI**) na podstawie nieinwazyjnej skali punktowej, opartej na objawach chorobowych. W ocenie aktywności chorobowej uwzględnione zostały następujące statystycznie istotne objawy: ból brzucha, krwawienie z układu pokarmowego, konsystencja stolców i ich liczba w ciągu doby, oddawanie stolca w nocy oraz poziom aktywności pacjenta. W zależności od liczby uzyskanych punktów oceniana jest ciężkość rzutu choroby.

Tabela 6. Klasyfikacja PUCAI

Oceniany parametr	Natężenie/wartość	Punktacja
<b>Ból brzucha</b>	Brak	0
	Ból, który może być ignorowany	5
	Ból, który nie może być ignorowany	10
<b>Krwawienie z odbytnicy</b>	Brak	0
	Niewielka ilość krwi, mniej niż w <50% stolców	10
	Mała ilość krwi w większości stolców	20
	Duża ilość krwi w ponad 50% stolców	30
<b>Konsystencja stolca</b>	Uformowany	0
	Częściowo uformowany	5
	Nieufornowany całkowicie	10
<b>Ilość stolców/dobę</b>	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
<b>Stolce w nocy (jakikolwiek epizod będący przyczyną przebudzenia)</b>	Nie	0
	Tak	10
<b>Poziom aktywności</b>	Nie ogranicza aktywności	0
	Sporadyczne ograniczenie aktywności	5
	Poważne ograniczenie aktywności	10
<b>SUMA</b>		<b>0-85</b>
Interpretacja wyników klasyfikacji PUCAI: <b>≥65 pkt. – ciężki rzut;</b> 35-64 pkt. – rzut umiarkowany; 10-34 pkt. – rzut łagodny; <10 pkt. – postać nieaktywna (remisja).		

Źródło: Szczeklik 2011, Pawlik 2011, Iwańczak 2011, ECCO/ESPGHAN 2012, PTGE 2013, Ordas 2012.

## Epidemiologia

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Zakładając, że w Polsce zapadalność na WZJG nie odbiega od średniej europejskiej, rocznie powinno być rozpoznawane około 700 przypadków WZJG i około 180 – 250 ChLC, a liczba chorych przekraczać znacznie 50 000. Pierwsze ogólnopolskie badanie zachorowalności wśród dzieci, prowadzone w latach 2003-2004, mówi o ponad 250 nowo rozpoznanych przypadkach rocznie

Brytyjskie dane epidemiologiczne opublikowane przez NICE wskazują, że ok. 80% osób dotkniętych chorobą ma postać łagodną lub umiarkowaną, natomiast 20% pacjentów ma ciężką postać WZJG. Istnieją tylko pojedyncze badania oceniające ciężkość rzutu WZJG w populacji dziecięcej, wskazujące na rozpoznanie ciężkiej postaci choroby u ok. 15-57% pacjentów w tej grupie wiekowej. Należy zaznaczyć, że ryzyko występowania ciężkiego rzutu u dorosłych pacjentów jest mniejsze i wynosi 15-25%. Wykazane różnice mogą być związane z rozległością zmian zapalnych u dorosłych i dzieci. Postać rozległa występuje u 60% do 80% wszystkich przypadków WZJG mających początek w okresie dziecięcym, dwa razy częściej niż w przypadku pacjentów dorosłych. Ponieważ stopień rozległości zmian zapalnych związany jest z ciężkością choroby, WZJG w populacji pediatrycznej ma gorszy przebieg, u 30% do 40% zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu kolektomii w ciągu 10 lat trwania choroby, w porównaniu do 20% u dorosłych pacjentów.

## Leczenie

Decyzja o sposobie leczenia (zachowawcze czy operacyjne) oraz wybór leku i drogi jego podania zależą od: rozległości zmian; stopnia aktywności i przebiegu choroby (częstość nawrotów, możliwość utrzymania długotrwałej remisji, reakcja na stosowane wcześniej leki, działania niepożądane leków w przeszłości, objawy pozajelitowe).

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii WZJG są:

1. Preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA - mesalazyna, sulfasalazyna) wykorzystuje się w przede wszystkim w leczeniu łagodnych i średnich rzutów choroby. Oprócz tabletek mamy do dyspozycji także inne postaci 5-ASA: wlewki i czopki doodbytnicze są skuteczne w leczeniu zajęcia odbytnicy i esicy.
2. Doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy (GKS) (hydrokortyzon w składzie czopków lub wlewk do stosowania p.r.; p.o. – prednizon lub prednizolon; i.v. – hydrokortyzon, metyloprednizolon) są skutecznymi lekami w umiarkowanym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i pozwalają na uzyskanie poprawy w ciągu 3 tygodni. Podawany dożylnie metyloprednizolon stosuje się u chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.
3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna i merkaptopuryna) – ich stosowanie jest wskazane w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak oporność na leczenie glikokortykosteroidami, a ponadto w celu zmniejszenia dawek podawanych glikokortykosteroidów oraz gdy występują ich ciężkie działania niepożądane.
4. W ciężkich postaciach stosuje się także inne leki: cyklosporynę, takrolimus oraz przeciwciało monoklonalne – infliksymab i adalimumab.
5. Czasami konieczne jest leczenie chirurgiczne, zwłaszcza gdy ciężki rzut choroby nie poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Stosowane metody chirurgiczne to resekcja części lub całego jelita grubego.

Źródło: Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa), <http://gastrologia.mp.pl/> [dostęp 09.07.2015], Eaden 2003, Szczelik 2011, Pawlik 2011, ECCO/ESPGHAN 2012.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Brak danych odnoszących się bezpośrednio do populacji wnioskowanej. Na podstawie danych NFZ można stwierdzić, że liczba pacjentów w wieku 6-17 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) wg kwalifikacji ICD-10: K51, K51.0, K51.1, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9 leczonych farmakologicznie wyniosła 1 959 (2014 r.) i 1 536 (2015 r. – nie podano dokładnie za jaki okres przedstawiono dane). Należy zwrócić uwagę, że jest to liczba wszystkich pacjentów leczonych farmakologicznie (bez względu na ciężkość choroby oraz inne kryteria związane z kwalifikacją do proponowanego programu lekowego).

Poniżej przedstawiono dane związane ze stosowaniem substancji czynnej infliksymab.

Należy zwrócić uwagę, że powyższe dane dotyczą pacjentów stosujących **wszystkie preparaty infliksymabu**: Inflectra, Remicade, Remsima, we **wszystkich refundowanych wskazaniach**, tj. w programach lekowych B35, B33, B36, B32, B55, B47.

**Tabela 7. Liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe (niepowtarzające się numery PESEL) stosujących infliksymab w poszczególnych latach**

Rok	2012		2013		2014		2015*	
Grupa wiekowa	6-17 lat	≥18 r.ż.	6-17 lat	≥18 r.ż.	6-17 lat	≥18 r.ż.	6-17 lat	≥18 r.ż.
Suma	94	503	126	644	132	977	112	894

\* - nie podano dokładnie za jaki okres 2015 roku przedstawiono dane.

Źródło: dane NFZ (pismo sygnatura DAS.036.35.2015.W.33677.JS z dnia 27.11.2015 r.)

Liczebność populacji docelowej oszacowanej przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych i jednego towarzystwa. Otrzymano odpowiedzi od 6, które przedstawiono w tabeli poniżej oraz 1 odpowiedź od towarzystwa, którą zamieszczono w rozdziale 11.2. *Opinie organizacji reprezentujących pacjentów*. Dwoje ekspertów (prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy do spraw gastroenterologii oraz dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii) wstrzymało się od udzielenia opinii dotyczącej populacji pediatrycznej. Opinia [REDACTED]

[REDAKCYJA] nie została włączona do procesu oceny leku Remsima ze względu na zadeklarowany konflikt interesów.

**Tabela 8. Roczna liczebność populacji docelowej wskazana przez ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Roczna liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Roczna liczebność populacji w Polsce ze w populacji docelowej, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.
Populacja pediatryczna (6-17 lat)			
<b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	„Szacuje ok. 40 pacjentów rocznie”.	„Ok. 25-30 pacjentów”.	„Ok. 35 pacjentów”.
[REDAKCYJA]	„Większa dostępność leku biologicznego w programie terapeutycznym leczenia dzieci z WZJG może zwiększyć zastosowanie do ok. 60-80/rok.”	„W latach 2009-2013 leczenie biologiczne WZJG w wieku 6-18 rok życia przeprowadzono u 56 dzieci z zaznaczającą się tendencją wzrostową. Można oszacować aktualne zastosowanie infliximabu w leczeniu WZJG na 25-30/rok.”	„Większa dostępność leku biologicznego w programie terapeutycznym leczenia dzieci z WZJG może zwiększyć zastosowanie do ok. 60-80/rok.”
[REDAKCYJA]	„Okolo 100 pacjentów (Remsima i Inflectra)”.	„Okolo 30 pacjentów (dla Remsimy i inflectry)”.	„Okolo 100 pacjentów (Remsima i Inflectra)”.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE**;
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN**;
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami WZJG:
  - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne, **PTGE**
  - American College of Gastroenterology, **ACG**
  - British Society of Gastroenterology, **BSG**
  - British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, **BSPGHAN**
  - Canadian Association of Gastroenterology, **CAG**
  - European Crohn's and Colitis Organisation, **ECCO**
  - European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, **ESPGHAN**
  - The Pediatric Porto Inflammatory Bowel Disease Working group of ESPGHAN, **IBD**
  - World Gastroenterology Organisation, **WGO**.

Wyszukiwanie przeprowadzono 3 listopada 2015 r. Odnaleziono łącznie 12 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z ciężką postacią WZJG, w tym:

- 7 publikacji dotyczących leczenia pacjentów dorosłych (PTGE 2013 oraz aktualizacja 2015, ECCO 2013, CAG 2015, BSG 2011, WGO 2009, ACG 2010),
- 3 publikacje skierowane do ogólnej populacji pediatrycznej – bez wydzielenia subpopulacji dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat (ECCO/ESPGHAN 2012, ECCO/ESPGHAN/IBD 2011, BSPGHAN 2010)
- 2 publikacje wydające zalecenia wspólne dla pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat (NICE 2013, NICE 2015).

Jako rekomendowane preparaty w leczeniu indukcyjnym zarówno pacjentów dorosłych jak i pacjentów pediatrycznych, u których leczenie za pomocą kortykosteroidów i tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) okazało się nieskuteczne, wszystkie wytyczne wymieniają preparaty anty-TNF (w tym infliksymab) oraz inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) jako terapię ratunkową. Wytyczne NICE 2013 rekomendują zastosowanie cyklosporyny w pierwszej linii leczenia ratunkowego u pacjentów z ciężką postacią WZJG. Jednocześnie stosowanie infliksymabu jest zalecane tylko w przypadku przeciwwskazań dla cyklosporyny. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii.

Wszystkim chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne, zaleca się kontynuację leczenia (terapię podtrzymującą). Jako rekomendowane leczenie podtrzymujące, pierwszą linią terapii jest sulfasalazyna lub mesalazyna, natomiast lekami drugiego wyboru w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności ww. terapii są tiopuryny. U chorych, u których osiągnięto remisję w ramach terapii ratunkowej poprzez zastosowanie infliksymabu, należy rozważyć, kontynuację terapii anty-TNF (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z tiopurynami).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Zalecenia praktyki klinicznej przedstawiono w podziale na grupę wiekową, do której zostały skierowane. Nie przedstawiono wytycznych odnoszących się wyłącznie do populacji dorosłych, ponieważ nie jest to populacja zgodna z wnioskowaną.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>(ogólna) populacja pediatryczna</b>	
<b>ECCO / ESPGHAN (Europa) 2012</b>	<p><b>Indukcja remisji w umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG u dzieci</b></p> <p><b>Kortykosteroidy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustna steroidoterapia jest rekomendowana w umiarkowanej postaci WZJG z objawami układowymi i u wybranych dzieci z ciężką postacią choroby bez objawów ogólnych, a także u pacjentów nieosiągających remisji pomimo optymalnego leczenia 5-ASA. Większość pacjentów z ciężką postacią WZJG powinno być skierowanych do dożylniej steroidoterapii (EL 5, RG D). Dawka prednizonu / prednizolonu powinna wynosić 1 mg / kg do 40 mg raz dziennie (EL 2a, RG B).</li> </ul> <p><b>Preparaty immunomodulujące</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiopuryny (azatiopryna lub merkaptopuryna) rekomendowane są w utrzymaniu remisji u dzieci z nietolerancją 5-ASA lub osób z częstymi nawrotami (2-3 nawroty w roku) lub ze steroidozależną postacią WZJG pomimo leczenia z zastosowaniem maksymalnych dawek 5-ASA (EL 3b, RG C).</li> <li>• Tiopuryny są nieskuteczne w indukcji remisji (EL3b, RG C).</li> <li>• W ciężkiej postaci WZJG, tiopuryny zaleca się w leczeniu podtrzymującym remisję indukowaną uprzednią steroidoterapią (EL 4, RG C). Jednakże podtrzymanie remisji za pomocą monoterapii 5-ASA może być rozpatrywane u dzieci nieleczonych uprzednio aminosalicylanami, szybko reagujących na steroidoterapię (EL5, RG D).</li> <li>• Terapię cyklosporyną lub takrolimusem, rozpoczętą podczas rzutu ciężkiej postaci WZJG, należy przerwać po 4 miesiącach, przechodząc na tiopuryny (EL 4, RG C)</li> </ul> <p><b>Preparaty biologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliksymab należy rozważyć w leczeniu dzieci ze stale aktywną/steroidozależną postacią WZJG, po nieskutecznych terapiach opartych na 5-ASA i tiopurynach (EL1b, RG B).</li> <li>• Infliksymab należy rozważyć w leczeniu dzieci ze steroidooporną postacią WZJG. Jeśli terapię infliksymabem wprowadzono podczas ciężkiego rzutu WZJG u pacjentów nieleczonych uprzednio</li> </ul>

	<p>tiopurynami, terapia anty-TNF może stanowić terapię pomostową do leczenia tiopurynami. W takim przypadku terapię infliksymabem należy przerwać po 4 - 8 miesiącach (EL 4, RG C).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab należy stosować tylko u pacjentów, którzy stracili odpowiedź na leczenie lub u których stwierdzono nietolerancję na infliksymab (EL4, RG C).</li> </ul> <p><b>Leczenie chirurgiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kolektomia jest wskazana u dzieci z aktywnym lub steroidozależnym WZJG mimo leczenia maksymalną dawką 5-ASA, tiopurynami, terapią anty-TNF, lub u pacjentów ze stwierdzoną dysplazją okrężnicy (EL 5, RG D).</li> </ul> <p>Poziom dowodów (<i>evidence levels</i> - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Oparte na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
<p><b>ECCO / ESPGHAN / IBD (Europa) 2011</b></p>	<p><b>Konsensus dotyczący rekomendowanego leczenia pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG.</b></p> <p><b>Leczenie początkowe:</b></p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie dożylnym metronidazolem w dawce 1 do 1,5 mg/kg/dzień (maksymalna dawka 60 mg podawana jednorazowo lub w dwóch podzielonych dawkach) jest zalecane w przypadku uzyskanej punktacji w skali PUCAI w przedziale od 40 do 85 pkt-ów. U pacjentów należy także rozważyć konsultację chirurgiczną (EL2, RG B).</li> </ul> <p>Dodatkowe zalecenia: metyloprednizolon stanowi preferowaną opcję terapeutyczną nad hydrokortyzonem z uwagi na mniejsze działanie mineralokortykoidów. Istnieją jedynie ograniczone dowody naukowe dotyczące podawania sterydów doodbytniczo u dzieci w ramach terapii adjuwantowej. Jeżeli wlewy doodbytnicze są tolerowane przez dziecko, mogą być wykonywane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U dzieci z aktywnością choroby wg skali PUCAI &gt;45 w 3. dniu leczenia sterydami rozważa się wprowadzenie drugiej linii leczenia (cyklosporynę, takrolimus, infliksymab) (EL2b, RG B).</li> <li>W przypadku uzyskania punktacji w skali PUCAI &gt;65 w 5. dniu leczenia kortykosteroidami, należy wprowadzić drugą linię leczenia (EL2b, RG B).</li> <li>Terapia kortykosteroidami może być kontynuowana przez kolejne 2. – 5. dni u dzieci z PUCAI ≤60 i ≥35 punktów w 5. dniu leczenia, przed podjęciem decyzji o wprowadzeniu terapii drugiego rzutu. Pacjenci z PUCAI &lt;35 punktów w 5. dniu leczenia, raczej nie wymagają wprowadzenia drugiej linii (EL2b, RG B).</li> </ul> <p><u>5-ASA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerywanie terapii preparatami 5-ASA (podanie doustne lub doodbytnicze) u dzieci z ostrym ciężkim WZJG jest zalecane przy przyjęciu do szpitala. U dzieci, które nie stosowały wcześniej preparatów 5-ASA, ich wprowadzenie powinno zostać opóźnione do momentu uzyskania poprawy z leczenia (EL5, RG D).</li> </ul> <p><b>Terapia ratunkowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podjęciem decyzję o wprowadzenia drugiej linii leczenia zawsze należy rozważyć konsultację chirurgiczną (EL4, RG C).</li> <li>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dożylnymi kortykosteroidami, rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) lub infliksymabu (EL4, RG C).</li> </ul> <p>Dodatkowe zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów, u których odnotowano wcześniej brak odpowiedzi na leczenie tiopurynami, preferowaną opcją terapeutyczną jest infliksymab, gdyż może być stosowany w leczeniu podtrzymującym w przeciwieństwie do cyklosporyny i takrolimusu, które standardowo są podawane przez 3 do 4 miesięcy, do momentu powrotu do terapii tiopurynami.</li> <li>U pacjentów pediatrycznych nietolerujących terapii kortykosteroidami, którzy mają kolejny ostry ciężki rzut WZJG, należy, jako terapię początkową podać inhibitory kalcyneuryny lub infliksymab, z wykluczeniem kortykosteroidów.</li> <li>Parametrami, które mogą zostać użyte do oceny wystąpienia odpowiedzi na leczenie w krótkim czasie są w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitorów kalcyneuryny – poprawa w skali PUCAI (20 punktów) w ciągu 5-7 dni;</li> <li>Infliksymab – brak pogorszenia w skali PUCAI w 7 dniu terapii oraz poprawa w skali PUCAI (20 punktów) w ciągu 2 tygodni od momentu pierwszej infuzji. („practice point”).</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Postępowanie ratunkowe (druga linia leczenia) przy braku skuteczności kortykosteroidoterapii u dzieci z WZJG:</b></p> <p><u>Cyklosporyna</u> - dawkowanie początkowe: 2 mg/kg/dobę w infuzji dożylniej, po uzyskaniu remisji doustnie 5-8 mg/kg/dobę w 2 dawkach; zakończenie leczenia po 2 -4 miesiącach.</p>



	<p><u>Infliksymab</u> - dawkowanie początkowe - 5 mg/kg przez 2-4 godzin; następne infuzje po 2 i 6 tyg. od dawki wyjściowej; niektóre ośrodki podają dawkę większą 10 mg/kg albo powtarzają infuzję po 7-10 dniach.</p> <p><u>Takrolimus</u> - dawkowanie początkowe - 0,1 mg/kg/dobę doustnie w 2 dawkach; zakończenie leczenia po 3-4 msc.</p> <p><b>Terapia trzeciej linii</b></p> <p>Terapia sekwencyjna tj. inhibitory kalcyneuryny po infliksymabie lub na odwrotnie, nie jest rekomendowana (EL5, RG D).</p> <p>Poziom dowodów (<i>evidence levels</i> - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Opartej na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
<p><b>BSPGHAN</b> (Wielka Brytania) 2010</p>	<p><b>Leczenie indukcyjne w ciężkiej postaci WZJG u dzieci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni z ciężką postacią WZJG powinni być poddani hospitalizacji w celu zastosowania terapii dożylniej oraz monitorowania parametrów życiowych.</li> <li>• Terapię glikokortykosteroidami podawanymi dożylnie należy stosować w dawkach: hydrokortyzon 2 mg/kg/dawkę 4 razy dziennie, maksymalnie 4 razy 100 mg/dobę lub metyloprednizolon 1-1,5 mg/kg/dobę. Brak poprawy po 72h jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia lub rozważenia przeprowadzenia kolektomii (EL 4).</li> <li>• Intensyfikacja leczenia obejmuje podanie dożylniej cyklosporyny w dawce 2-4 mg/kg/dzień do uzyskania stężenia w surowicy 100-200 ng/mL. Terapię cyklosporyną należy rozważyć u chorych nie reagujących na sterydy, jako leczenie tymczasowe umożliwiające opóźnienie/uniknięcie kolektomii, pozwalające na poprawę stanu zdrowia i rozpoczęcie drugiej linii leczenia immunosupresyjnego. Alternatywę może stanowić takrolimus (EL 3).</li> <li>• Infliksymab stosowany dożylnie może być rozpatrywany u dzieci nieodpowiadających na leczenie w ostrej ciężkiej fazie choroby (EL 3).</li> </ul> <p><b>Leczenie podtrzymujące u dzieci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu podtrzymującym rekomendowaną opcję terapeutyczną dla wszystkich pacjentów stanowią aminosalicylany (EL 4).</li> <li>• Glikokortykosteroidy nie stanowią rekomendowanej opcji terapeutycznej w terapii podtrzymującej u pacjentów z WZJG (EL 3,4 D).</li> <li>• Azatioprynę (2 mg/kg/dzień) lub merkaptopurynę (1-1,25 mg/kg/dzień) należy podawać w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów u których: nie wystąpiła poprawa stanu zdrowia pozwalająca na odstawienie sterydów, lub wystąpił nawrót choroby w ciągu &lt;6 msc, lub 2 lub więcej razy w ciągu roku, pomimo przyjmowanej terapii 5-aminosalicylanami (EL 3D).</li> </ul> <p>Poziom dowodów (<i>evidence levels</i> - EL) i stopnie rekomendacji określone jako „siła zaleceń” (<i>recommendation grades</i> - RG) ustalone zostały w oparciu o Oksfordzkie Centrum Medycyny Opartej na Dowodach. Rodzaje dowodów naukowych i charakterystykę zaleceń przedstawiono w tabeli poniżej.</p>
<b>populacja pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat</b>	
<p><b>NICE</b> (Anglia) 2013, 2015</p>	<p>Infliksymab, adalimumab i golimumab są rekomendowane w ramach wskazań, w których są dopuszczone do obrotu, jako opcja terapeutyczna leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów,</li> <li>• ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u pacjentów w wieku 6-17 lat którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> </ul> <p><b>Wszystkie postacie WZJG</b></p> <p>U wszystkich chorych, u których nie zaobserwowano poprawy po 4 tygodniach leczenia pierwszego rzutu aminosalicylanami lub stwierdzono pogorszenie objawów należy rozważyć dodanie do terapii prednizolonu w formie doustnej. Jednocześnie należy przerwać stosowanie dipropionianu beklometazonu. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie doustnym prednizolonem przez 2-4 tygodni, należy rozważyć dodanie takrolimusu w postaci doustnej do obecnej terapii.</p> <p><b>Indukowanie remisji w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dorosłych, młodzieży i dzieci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla osób przyjmowanych do szpitala z ciężką postacią WZJG rekomenduje się dożylnie podanie GKS i ocenę prawdopodobieństwa potrzeby operacji (zabiegu kolektomii).</li> <li>• Do terapii dożylnych GKS rekomenduje się dołączenie cyklosporyny lub rozważanie operacji u osób, które mają niewystarczającą /brak poprawy w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia terapii</li> </ul>

	<p>GKS dożylnie lub u których objawy nasilają się pomimo leczenia GKS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklosporynę dożylnie w monoterapii lub operację rekomenduje się dla pacjentów: którzy nie tolerują lub dla których dożylne podanie kortykosteroidów jest przeciwwskazane.</li> <li>• <u>Stosowanie infliksymabu jest rekomendowane dla pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub klinicznie niewłaściwa.</u></li> </ul> <p><b>Podtrzymanie remisji w leczeniu ciężkiej postaci WZJG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się azatioprynę lub merkaptopurynę w postaci doustnej</li> <li>• U osób, nie tolerują lub dla których azatiopryna i / lub merkaptopuryna jest przeciwwskazana, zaleca się aminosalicylany.</li> </ul>
--	---

**ADA** – adalimumab; **BSPGHAN** – British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **ChLC** – choroba Leśniowskiego-Crohna; **ESPGHAN** – European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **GKS** – glikokortykosteroidy; **IBD** – The Pediatric Porto Inflammatory Bowel Disease Working group of ESPGHAN; **INF** – infliksymab; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence.

**Tabela 10. Poziom wiarygodności (EL) danych i siła zaleceń (RG) na podstawie Oksfordzkiego Centrum Medycyny Opartej na Dowodach**

Poziom dowodów	Rodzaj dowodów
Poziom 1a	Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych
Poziom 1b	Indywidualne RCT (z wąskim CI)
Poziom 1c	Badania typu „wszystko albo nic”
Poziom 2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych
Poziom 2b	Indywidualne badanie kohortowe (w tym niskiej jakości RCT)
Poziom 2c	Badania ekologiczne
Poziom 3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych
Poziom 3b	Indywidualne badania kliniczno-kontrolne
Poziom 4	Opis przypadków i słabej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe
Poziom 5	Ekspertyza bez jednoznacznej krytycznej oceny
Siła zalecenia	Charakterystyka zalecenia
Poziom A	Rekomendacja na podstawie zgodnych badań z poziomu 1
Poziom B	Rekomendacja na podstawie zgodnych badań z poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1
Poziom C	Rekomendacja na podstawie poziomu 4 lub ekstrapolacje badań z poziomu 2 lub 3
Poziom D	Rekomendacja na podstawie poziomu 5 lub badania z wyższych poziomów cechujących się niespójnością i niejednoznacznością

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych i jednego towarzystwa. Otrzymano odpowiedzi od 6, które przedstawiono w tabeli poniżej oraz 1 odpowiedź od towarzystwa, którą zamieszczono w rozdziale 11.2. *Opinie organizacji reprezentujących pacjentów*. Dwoje ekspertów (prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy do spraw gastroenterologii oraz dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii) wstrzymało się od udzielenia opinii dotyczącej populacji pediatrycznej. Opinia [REDACTED] nie została włączona do procesu oceny leku Remsima ze względu na zadeklarowany konflikt interesów.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu dla populacji pediatrycznej (wiek 6–17 lat) według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka- Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Populacja pediatryczna (wiek 6–17 lat) – indukcja i leczenie podtrzymujące</b>			
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Cyklosporyna, kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna - w określonych sytuacjach klinicznych. Przy braku skuteczności - zabieg chirurgiczny lub włączenie leczenia biologicznego w ramach JGP.”	„Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zależy od aktywności choroby, ocenianej w skali PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Indeks) i obejmuje preparaty: - 5-ASA - doustnie i/lub doodbytniczo - steroidy - doustnie lub dożylnie - immunomodulatory - tiopuryny (azatiopryna lub me kapturyna) - cyklosporyna - leczenie chirurgiczne.”	„Kolektomia”.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„W ciężkiej postaci choroby cyklosporyna i sterydy, w podtrzymaniu remisji - leki immunosupresyjne.”	„W leczeniu ciężkiej ostrej postaci WZJG cyklosporyna, leczenie chirurgiczne. W podtrzymaniu remisji, steroidy i immunomodulatory.”	„Kolektomia”.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Sterydoterapia”.	„5-ASA (5 aminosalicylany), mesalazyny, steroidy”.	-
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Wg obowiązujących zaleceń najskuteczniejszą proponowaną terapią jest zastosowanie w ostrym ciężkim rzucie WZJG cyklosporyny vs infliksymab (zalecenie ESPGHAN) po nieskutecznej terapii sterydami. Skuteczność obu terapii jest porównywalna.”	„W zależności od stopnia aktywności wżg wg PUCAI - leczenie ciężkiego rzutu - steroidy dożylnie, w razie braku skuteczności cyklosporyna lub infliksimab. Ze wskazaniem na stosowanie leczenia biologicznego, jeżeli zaostrzenie nastąpiło w trakcie leczenia tiopurynami. - leczenie przewlekłej aktywnej choroby lub steroidozależnej lub steroidoopornej - tiopuryny, leczenie biologiczne - podtrzymanie remisji - tiopuryny, leczenie biologiczne”.	„Infliximab”.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Leczenie biologiczne wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce obejmuje obecnie jedynie stosowanie infliksymabu oraz jest finansowane jedynie w celu **indukcji remisji** ciężkiej postaci tej choroby u **dorośli** chorych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego” (WZJG) (ICD-10 K51)<sup>5</sup>.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu WZJG**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>							
<b>Infliximabum</b>							
<b>Inflectra</b> , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1584,36	1663,58	1508,22	bezpłatne	0
<b>Remsima</b> , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,4	1508,22	1508,22	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w leczeniu WZJG refundowana jest jedynie terapia indukcyjna infliksymabem (3 pierwsze dawki leku) dorosłych chorych. Populacja pediatryczna (w tym wnioskowana populacja w wieku 6-17 lat) nie ma obecnie możliwości leczenia biologicznego, jednak zdaniem ekspertów klinicznych istnieje możliwość podawania leków biologicznych (infliksymab) w ramach leczenia szpitalnego (JGP F 58), lecz zdaniem części ekspertów dostęp do takiego leczenia może być znacznie utrudniony z powodu braku akceptacji finansowego kierownictwa szpitali.

Infliksymab jest ponadto finansowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”;
- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”;
- „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”;
- „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”;
- „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” (tylko produkt leczniczy Remsima).

Według informacji zawartych w AKL Wnioskodawcy **zabieg kolektomii** (zarówno operacja jednoetapowa jak i dwuetapowa) jest finansowany w ramach świadczeń szpitalnych wg Katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP)<sup>5</sup>. Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska (Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej) oraz

potwierdzili możliwość finansowania infliksymabu w ramach procedury JGP w leczeniu pacjentów z WZJG. Procedury wg Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD-9 określające zabieg kolektomii to przede wszystkim: 45.8 Totalna śródbrzuszna kolektomia; 45.91 Zespolenie jelito cienkie-jelito cienkie; 45.93 Zespolenie jelito cienkie-jelito grube – inne; 45.951 Zespolenie do odbytu; 45.952 Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem.

<sup>5</sup> Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).

Załącznik nr 8 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Komparatorem dla ocenianej technologii, wskazanym przez wnioskodawcę jest zabieg kolektomii.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu WZJG

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Uwzględnione w analizie		
zabieg kolektomii	<p>- zabieg zalecany w wytycznych klinicznych (u pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką postacią WZJG nieodpowiadających na leczenie dożylnymi dawkami glikokortykosteroidów należy rozpocząć drugą linię leczenia tj. terapię cyklosporyną, takrolimusem, infliksymabem lub rozważyć przeprowadzenie zabiegu kolektomii.)</p> <p>- „w opinii wszystkich ekspertów medycznych<sup>6</sup> zaangażowanych w niniejszy projekt, kolektomia stanowi jedyną alternatywę we wnioskowanym wskazaniu, jednak związaną z możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych”</p> <p>- „Zabieg kolektomii jako leczenie „ostatniego rzutu” nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną dla infliksymabu (INF jest technologią lekową, której celem jest uniknięcie kolektomii). Nieinwazyjne opcje terapeutyczne odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomii. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość).”</p> <p>- „Niemniej, jako aktualna praktyka kliniczna wynikająca z braku kolejnych linii leczenia niezabiegowego, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w docelowej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.”</p>	<p><b>Wybór zasadny</b></p> <p>Ze względu na brak finansowania infliksymabu w ramach programu lekowego u dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG, zasadne wydaje się uznanie zabiegu kolektomii jako refundowanego komparatora dla przedmiotowej interwencji we wskazanej subpopulacji. Dodatkowo kolektomia została wskazana jako komparator przez eksperta klinicznego [REDAKTOWANE].</p> <p>Niniejsza analiza, ze względu na brak danych, traktuje całościowo terapię infliksymabem. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie niezależnej oceny dla terapii indukcyjnej i terapii podtrzymującej, implikowałoby to jednak konieczność przeprowadzenia badania klinicznego pozwalającego wnioskować o poszczególnych etapach leczenia. W przypadku leczenia indukcyjnego prawidłowym komparatorem wydaje się być, przyjęta przez autorów analiz wnioskodawcy, kolektomia. Należy jednak zauważyć, że w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne stan pacjenta ulega poprawie i komparator dla leczenia podtrzymującego infliksymabem powinna stanowić terapia standardowa (m. in. 6-MP czy AZA).</p> <p>Należy zwrócić uwagę (zgodnie z opiniami ekspertów oraz zapisami proponowanego programu lekowego) na możliwość finansowania infliksymabu w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP). Z tego powodu wydaje się zasadne przeprowadzenie dodatkowego porównania sposobów finansowania infliksymabu w ramach JGP z finansowaniem w ramach proponowanego programu lekowego.</p>

<sup>6</sup> Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie uzyskane drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: [REDAKTOWANE]

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Wyłączone z analizy		
cyklosporyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>- podanie zalecane w wytycznych klinicznych „w drugiej linii leczenia na równi z infliksymabem rekomendowane opcje terapeutyczne stanowią: cyklosporyna, takrolimus oraz zabieg kolektomii”</li> <li>- wytyczne kliniczne nie rekomendują zastosowania terapii sekwencyjnej, tzn. infliksymab po niepowodzeniu cyklosporyny lub odwrotnie</li> <li>- zgodnie w aktualnym Obwieszczeniem MZ cyklosporyna jest refundowana we wskazaniu pozarejestacyjnym tj.: „nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia”</li> </ul>	<p><b>Wybór zasadny</b></p> <p>Porównanie z terapią z zastosowaniem cyklosporyny zostało <b>poprawnie wykluczone</b> z analizy ze względu na kryteria włączenia zarówno do wnioskowanego jak i obowiązującego programu lekowego („świadzeniobiorcy (...) z rozpoznaną ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane”).</p>
takrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- podanie zalecane w wytycznych klinicznych „w drugiej linii leczenia na równi z infliksymabem rekomendowane opcje terapeutyczne stanowią: cyklosporyna, takrolimus oraz zabieg kolektomii”</li> <li>- „nie jest produktem leczniczym zarejestrowanym w Polsce w omawianym wskazaniu a także refundowanym”</li> <li>- „w opinii ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszą analizę takrolimus nie jest lekiem stosowanym w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z WZJG w Polsce”</li> </ul>	<p><b>Wybór zasadny</b></p> <p>Żaden lek zawierający substancję czynną takrolimus nie jest zarejestrowany w leczeniu WZJG, ani nie jest w tym wskazaniu refundowany<sup>7</sup>. Takrolimus, tak jak cyklosporyna, jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym (cyklosporyna – grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne; kod ATC: L04AA01; takrolimus – grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02).</p>
inhibitory TNF-alfa	adalimumab	<p><b>Wybór zasadny</b></p> <p>Produkt leczniczy Humira jest zarejestrowany w leczeniu <b>dorosłych</b> pacjentów z WZJG, nie ma jednak obecnie rejestracji w leczeniu dzieci i młodzieży.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, że aktualnie trwa rekrutacja do badania klinicznego dotyczącego stosowania adalimumabu w populacji pediatrycznej także na terenie Polski (w Rzeszowie i Warszawie – badanie NCT02065557<sup>9</sup>, wstępna data zakończenia badania: czerwiec 2018 r.).</p>
	golimumab i wedolizumab	<p>Nie uwzględnione w analizie Wnioskodawcy.</p> <p>Golimumab i wedolizumab <b>są</b> zarejestrowane w leczeniu WZJG, jednak nie posiadają rejestracji w leczeniu populacji pediatrycznej. Nie uwzględnienie w analizie Wnioskodawcy analityk Agencji nie uznaje za błąd.</p>

<sup>7</sup> Zakres refundacji produktów leczniczych zawierających substancję takrolimus w Polsce (Obw. MZ. z 28.10.2015 r.) - Zakres wskazań objętych refundacją: Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku  
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę; oczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę

<sup>8</sup> Infiximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. NICE technology appraisal guidance [TA329]. Published date: February 2015.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta329>

<sup>9</sup> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065557>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

Należy zwrócić uwagę, że leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni). Niniejsza analiza traktuje terapię całościowo – nie wyróżnia terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Zdaniem analityków Agencji wskazane byłoby przeprowadzenie niezależnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej, w celu określenia efektywności klinicznej oraz kosztowej poszczególnych etapów leczenia. Brak jednak danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy – dostępne dane uwzględniają łączną terapię przez 12 miesięcy. Pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej leczenia infliksymabem (szczegóły patrz rozdział 3.1.2.2 *Wnioskowane wskazanie*).

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Para- metr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dzieci i młodzież (od 6 do 17 lat) z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z niedostateczną* odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP), (ocena <math>\geq 65</math> pkt w skali PUCAI) lub;</li> <li>- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub;</li> <li>- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ul> <p>Dodatkowo uwzględniano badania dotyczące populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG. Jeżeli nie zostaną zidentyfikowane badania z populacją pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG, która miała przeciwwskazanie lub niewskazanie do leczenia cyklosporyną to kryteria zostaną rozszerzone o populację, która nie odpowiedziała na standardowe leczenie (AZA, 6-MP).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Populacja pacjentów pediatrycznych z WZJG niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (proponowany program lekowy);</li> <li>- Niezgodna z kryteriami włączenia np. dorośli pacjenci z WZJG, łagodna postać WZJG;</li> <li>- Badania &lt;10 pacjentów w grupie leczonej INF.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia pacjentów zawarte w treści uzgodnionego programu lekowego nie zezwalają na leczenie w programie pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG (definiowaną jako PUCAI 35-64).</p> <p>Pomimo uwzględnienia w kryteriach włączenia zapisu zgodnego z wnioskowym programem lekowym („dzieci i młodzież (...) u których leczenie <b>cyklosporyną</b> jest niewskazane lub przeciwwskazane”) nie odnajduje to odzwierciedlenia w kryteriach włączenia do badań pierwotnych wybranych przez Wnioskodawcę.</p>

<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliksymab (INF) należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji (leczenie indukcyjne);</li> <li>- W leczeniu podtrzymującym INF w dawce 5 mg/kg mc podawany, co 8 tygodni do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 12 msc od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej (maksymalnie 8 podań leku).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliksymab podawany w dawce innej niż określonej w ChPL oraz proponowanym PL;</li> <li>- Brak leczenia podtrzymującego (INF podawany tylko jako indukcja remisji).</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	<p>Zabieg kolektomii.</p> <p>W analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego. Ponadto, zabieg kolektomii jest związany z możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych.</p>	-	Uwagi dotyczące oceny wyboru komparatora przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdziale 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i>
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odpowiedź na leczenie (wg skali PUCAI, LCAI, <i>Truelove and Wits</i>);</li> <li>- Remisja choroby;</li> <li>- Remisja choroby bez przyjmowania kortykosteroidów;</li> <li>- Zabieg kolektomii;</li> <li>- Zgony;</li> <li>- Utraty pacjentów z badania;</li> <li>- Działania niepożądane (w tym zakażenia, reakcje związane z infuzją).</li> </ul>	-	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Badania z randomizacją.</li> <li>- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej.</li> </ul> <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opis przypadku (case study);</li> <li>- Publikacja w języku innym niż predefiniowane;</li> <li>- Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze.</li> </ul>	Brak uwag.

\* zgodnie z projektem programu lekowego oraz opinią polskich ekspertów medycznych, nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination). Jako datę wyszukiwania dla ocenianej interwencji podano 31.08.2015-01.09.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.11.2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.



#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do podstawowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla leczenia ciężkiej postaci WZJG w populacji pediatrycznej (dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat) włączono:

- 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (pediatryczni pacjenci z ciężką postacią WZJG) – **Turner 2010** oraz **Aloi 2015**.

Ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie badania o charakterze obserwacyjnym (brak randomizowanych badań klinicznych), autorzy AKL wnioskodawcy uznali za zasadne włączenie również badań dotyczących szerszej populacji pacjentów tj. pacjenci pediatryczni z umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG – w związku z czym włączono:

- 1 badanie randomizowane (pediatryczni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG) – **Hyams 2012** (opisane w 3 publikacjach: *Hyams 2012, Turner 2013, Adedokun 2013*).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki poniższych badań, które nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA, ze względu na brak grupy kontrolnej oraz w przypadku większości badań szerszą (niż wnioskowana) populację pacjentów (badania o niższej wiarygodności przedstawiające wyniki dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, przy braku wydzielenia wyników dla pacjentów z ciężką postacią WZJG):

- 7 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (pediatryczni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG) – *Mamula 2002/2004, Kim 2014, Cucchiara 2008, Russell 2004, Dan Nielsen 2014, McGinnis 2008, Eidelwein 2005*.
- 1 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (pediatryczni pacjenci z ciężką postacią WZJG) – *Fanjiang 2007*.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach, które obejmują populację przyjmującą substancję czynną infliksymab podawany był lek oryginalny – Remicade, brak jest opublikowanych badań, w których we wnioskowanym wskazaniu pacjentom podawany byłby lek Remsima. Należy jednak zauważyć, że biorównoważność między produktami Remsima i Remicade zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (EMA)<sup>10</sup>. Obecnie na terenie Norwegii trwa wielośrodkowe badanie randomizowane IV fazy, którego celem jest ocena efektywności i bezpieczeństwa zmiany terapii lekiem Remicade na terapię lekiem Remsima (badanie NOR-SWITCH, NCT02148640<sup>11</sup>) w populacji dorosłej w leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów, spondyloartropatii, łuszczycowego zapalenia stawów, **wrzdziejącego zapalenia jelita grubego**, choroby Crohna oraz łuszczycy plackowatej. Zakończenie badania jest planowane na kwiecień 2016 r.

<sup>10</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002576/WC500151486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf) (data dostępu: 24/11/2015 r.)

<sup>11</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>

### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
badania obserwacyjne z grupa kontrolną (pediatryczni pacjenci z ciężką postacią WZJG)			
<p><b>Turner 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Canada, Inc.</p>	<p>Wieloośrodkowe (10 ośrodków), międzynarodowe, prospektywne badanie z grupą kontrolną</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy w okresie obserwacji utracono 2 pacjentów z grupy otrzymującej INF (powód: relokacja rodziny pacjentów).</p> <p><b>Schemat dawkowania:</b> Przed włączeniem do terapii INF pacjenci byli nieskutecznie leczeni kortykosteroidami. INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg, (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).<sup>^</sup></p> <p><b>Leczenie współtowarzyszące:</b> Brak (INF w monoterapii w terapii podtrzymującej)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci w wieku 2-18 lat z ostrą postacią WZJG, które zostały dopuszczone do leczenia kortykosteroidami dożylnymi;</li> <li>zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni tylko z zapaleniem odbytnicy;</li> <li>pacjenci pediatryczni z współistniejącym zakażeniem jelitowym;</li> <li>stosowanie leków biologicznych przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> łącznie 128 pacjentów włączonych do badania (w tym 33 pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia GKS podawanymi dożylnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieodpowiadający na GKS, n=37 <ul style="list-style-type: none"> <li>infliksymab, n=33</li> <li>kolektomia, n=3</li> <li>cyklosporyna, n=1</li> </ul> </li> <li>odpowiadający na GKS, n=91</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie dożylnymi GKS w krótkim okresie obserwacji (ang. short-term response);</li> </ul> <p><b>Pozostałe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Remisja/Ocena choroby wg skali PUCAI</li> <li>Zabieg kolektomii</li> <li>Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane; zgony)</li> </ul>
<p><b>Aloi 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie określono</p>	<p>Jednoośrodkowe (Włochy), prospektywne badanie z grupą kontrolną</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 miesiące</p> <p><b>Schemat dawkowania:</b> Przed włączeniem do terapii INF pacjenci byli nieskutecznie leczeni kortykosteroidami. INF w dawce 5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tyg, (w leczeniu indukcyjnym), a następnie, co 8 tyg. (w leczeniu podtrzymującym).</p> <p><b>Leczenie współtowarzyszące:</b> Brak informacji na temat podawania dodatkowego leczenia WZJG.</p> <p>Zastosowano leczenie przeciw-wirusowe (przeciw wirusowi cytomegalii, CMV) u 2 pacjentów</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci (w wieku 1-18 lat) z ostrym, ciężkim epizodem WZJG, które wymagały hospitalizacji;</li> <li>skala aktywności choroby w skali PUCAI&gt;65;</li> <li>zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> Brak.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> łącznie 31 pacjentów włączonych do badania (w tym 10 pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia GKS podawanymi dożylnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieodpowiadający na GKS, n=10 <ul style="list-style-type: none"> <li>wymagający nagłego zabiegu kolektomii (brak odpowiedzi po pierwszej dawce INF), n=2</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie wg skali PUCAI;</li> </ul> <p><b>Pozostałe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zabieg kolektomii;</li> <li>Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane; zgony)</li> </ul> <p>Dodatkowo autorzy badania analizowali czynniki predykcyjne (w momencie diagnozy) dla złych wyników zdrowotnych.</p>

badanie randomizowane (pediatryczni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG)			
<p><b>Hyams 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (23 ośrodki w USA, Kanadzie, Belgii i Holandii), randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne bez zaślepienia</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 54 tygodnie (infliksymab podawano do 46/42 tyg.).</p> <p><b>Schemat dawkowania:</b> Infliksymab 5 mg/kg podawano w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji - faza nierandomizowana). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu byli randomizowani do grup infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni lub infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego.</p> <p>W badaniu nie została sformułowana hipoteza kliniczna</p> <p>Ocena jakości badania: 3 pkt. wg JADAD</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 6-17 lat;</li> <li>umiarkowana do ciężkiej aktywna postać WZJG;</li> <li>6-12 punktów w skali Mayo i <math>\geq 2</math> punkty w domenie dotyczącej zmian endoskopowych;</li> <li>brak odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie powikłań/zdarzeń niepożądanych po leczeniu kwasem 5-aminosalicylowym, lekami immunomodulującymi (6-merkaptopuryna lub azatiopryna) lub kortykosteroidami (doustnymi lub dożylnymi);</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu;</li> <li>stałe dawki stosowanych schematów leczenia i żywienia dojelitowego w ciągu 1 tygodnia przed włączeniem do badania oraz przerwanie stosowania antybiotyków 2 tygodnie przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ostre, ciężkie rozległe WZJG;</li> <li>stosowanie badanych leków lub inhibitorów TNF.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> łącznie 60 leczonych (w tym 45 pacjentów randomizowanych)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>INF 5 mg/kg co 8 tyg., n=22</li> <li>INF 5 mg/kg co 12 tyg., n=23</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie w 8 tygodniu badania;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja oceniana przy pomocy skali Mayo w 8 tygodniu badania;</li> <li>wygojenie śluzówki jelita grubego w 8 tygodniu badania;</li> <li>remisja oceniana przy pomocy Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) w 8 tygodniu badania;</li> <li>remisja w 54 tygodniu badania.</li> </ul>

INF – infliksymab; \* infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46; \*\* infliksymab podawano w tygodniach: 0, 2, 6, 14, 22; \*\*\* infliksymab podawano w tygodniach 0, 2, 6 (przed randomizacją) i 14, 22, 30, 38, 46 (faza randomizowana); ^ brak informacji o schemacie dawkowania w publikacji źródłowej Turner 2010. W tabeli przedstawiono dane udostępnione przez wnioskodawcę dotyczące schematy dawkowania – autorzy analizy wnioskodawcy skontaktowali się z autorem badania Turner 2010 z zapytaniem o schemat dawkowania INF zastosowany w badaniu.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 9.1–9.5 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka populacji włączonych do badań oraz ocena ich homogeniczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Ocena homogeniczności populacji pacjentów włączonych do badań [opracowanie własne AOTMiT]**

Badanie	Liczba pacjentów	Wiek [lat]	Średnia aktywność choroby $\pm$ SD [pkt.]	Rasa biała [n (%)]
badania obserwacyjne z grupą kontrolną (pediatryczni pacjenci z ciężką postacią WZJG)				
<b>Turner 2010</b>	do badania włączono 128 pacjentów, w tym:	w badaniu ogólnie: 2-18 lat	przy kwalifikacji* PUCAI 74 $\pm$ 11	27* (73%)
	3* w grupie kolektomii oraz 33* w grupie INF, z czego 17 włączonych do leczenia podtrzymującego	niepowodzenie GKS: przedział wiekowy: 3-18 lat średnia: 14.4 $\pm$ 3.2 lat	przy kwalifikacji do leczenia drugiego rzutu** PUCAI 66 <sup>^</sup> $\pm$ 13	
<b>Aloi 2015</b>	do badania włączono 31 pacjentów, w tym: 10* w grupie INF	kryteria kwalifikacji: 1-18 lat średni wiek w badaniu: 10.6 $\pm$ 4.88 lat	przy kwalifikacji (n=31): PUCAI 71 $\pm$ 10	bd

		średni wiek w grupie INF*: 10 ± 5.59 lat	przy kwalifikacji do leczenia drugiego rzutu* (n=10) PUCAI 71 ±20	
badanie randomizowane (pediatryczni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG)				
<b>Hyams 2012</b>	60* nierandomizowanych pacjentów otrzymało INF w leczeniu indukcyjnym	kryteria kwalifikacji: 6-17 l. średni wiek w badaniu: 13.4 ± 3.1 lat mediana: 14.5 lat IQR: 11.5-16	mediana przy kwalifikacji (wszyscy pacjenci)* PUCAI 55 [mediana] IQR: 50-65	wszyscy pacjenci 49 (81.7%)
	22* zrandomizowanych pacjentów otrzymało INF w leczeniu podtrzymującym	średni wiek w grupie INF 5mg/kg co 8 tyg. (lec. podtrzym.)*: 13.7 ± 3.2 lat mediana: 15 lat	mediana przy terapii podtrzymującej (grupa INF 5mg/kg co 8 tyg.) PUCAI 50 [mediana] IQR: 35-55	

bd – brak danych. IQR – rozstęp ćwiartkowy/przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range)

\* pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami

\*\* pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na terapię GKS i zostali zakwalifikowanie do leczenia drugiego rzutu (infliksymab, kolektomia lub cyklosporyna).

^ w publikacji źródłowej Turner 2010 są podane 2 wartości tego samego parametru – w tabeli 2 na stronie 2286 podano wartość „67±13” natomiast w tekście na stronie 2284 – „66±13”

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

W badaniu *Turner 2010* na 37 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie GKS (z czego 33 był podany infliksymab) tylko u 20 (54%) aktywność w skali PUCAI wynosiła >65 – populacja zgodna z wnioskowanym programem lekowym. Natomiast w badaniu *Aloi 2015* wszyscy pacjenci z grupy nieodpowiadającej na leczenie GKS (10 pacjentów), którzy zostali włączeni do leczenia infliksymabem utrzymywali, po 5 dniach terapii GKS, aktywność choroby w skali PUCAI > 65. Należy jednak zauważyć, że w żadnym z badań nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali leczenie cyklosporyną, czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania (jedno z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego).

Natomiast w badaniu *Hyams 2012*, do którego zostali włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG nieodpowiadający na leczenie GKS mediana wyniku w skali PUCAI wynosiła 55 (IQR/przedział międzykwartyłowy: 50-65). Jednak autorzy publikacji *Hyams 2012* przeprowadzili analizy w podgrupach (m.in. w podziale na wyjściowy PUCAI ≤64 i >64) i nie zaobserwowali różnic w odpowiedzi na leczenie pomiędzy podgrupami.

#### **4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Na trzy włączone badania (*Turner 2010*, *Aloi 2015*, *Hyams 2012*) – tylko badanie *Hyams 2012* było badaniem randomizowanym (podtyp IIA), pozostałe 2 były obserwacyjnymi badaniami prospektywnymi z grupą kontrolną (podtyp IIIB). Liczebność populacji pacjentów włączonych do badań (i którym podawany był infliksymab po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami) była stosunkowo niska i wahała się od 10 do 60. Średni wiek pacjentów wynosił od 10 do 15 lat. Dokładne dane zawarte w tabeli 16.

W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* populację stanowili pacjenci pediatryczni z ciężką postacią WZJG (po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami podawanymi dożylnie), natomiast w badaniu *Hyams 2012* – pacjenci pediatryczni z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG. Aktywność choroby mierzona za pomocą skali PUCAI wynosiła w badaniach obserwacyjnych średnio od 71 do 74 punktów i wskazywała na ciężką postać choroby w momencie rozpoczęcia leczenia INF. Natomiast w randomizowanym badaniu *Hyams 2012* aktywność ta wynosiła 55 (mediana aktywności choroby u wszystkich pacjentów włączonych do badania).

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano w przypadku badań RCT – skalę Jadad, a dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną – kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*). Opis skal umieszczono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 17.3. *Ocena wiarygodności badań*.

Randomizowane badanie *Hyams 2012* zostało ocenione na 3 (na 5) pkt. w skali Jadad. W badaniu tym nie zastosowano zaślepienia, co wpłynęło na niższą ocenę wiarygodności badania.

**Uwaga analityka AOTMiT:** w AKL wnioskodawcy niepoprawnie przyznano badaniu *Hyams 2012* 4 punkty w skali Jadad (omyłkowo przyznano 3, a nie 2, punkty za randomizację badania i jej opis).

W analizie klinicznej Wnioskodawcy **ocenę siły dowodów naukowych** przedstawiono również zgodnie ze skalą GRADE (ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Wszystkie włączone badania zostały ocenione na GRADE „niską” (wymienionymi powodami były: nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych oraz duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana).

W badaniu *Turner 2010* wskazano, iż 20% pacjentów, zakwalifikowanych do terapii INF wcześniej było leczonych tiopurynami. W badaniu *Aloi 2015* spośród 31 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu wystąpienia ciężkiej postaci WZJG wcześniej było leczonych AZA (29%), kortykosteroidami (58%) oraz mesalazyną (64,5%). Pacjenci z badania *Hyams 2012* byli wcześniej leczeni: kortykosteroidami (61.7%), 6-MP/AZA (48.3%), MTX (5%), aminosalicylanami (53.3%). W trakcie badania *Hyams 2012* grupa pacjentów, która uprzednio przyjmowała leki immunosupresyjne (6-MP, AZA, MTX) nadal je przyjmowała, natomiast pozostałym 28 pacjentom (46.7%) infliksymab podawany był w monoterapii. w badaniu *Aloi 2015* nie podano informacji dotyczącej terapii towarzyszącej.

W żadnym z badań nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali cyklosporynę czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania. Jedynie w badaniu *Turner 2010* 1 pacjent z grupy 37 pacjentów, który nie odpowiedział na leczenie kortykosteroidami otrzymał cyklosporynę, natomiast pozostali zostali włączeni do leczenia INF lub poddani zabiegowi kolektomii.

Definicje punktów końcowych zostały przedstawione w rozdziale 4.2.1.1. *Wyniki analizy skuteczności* (Tabela 20. *Definicje punktów końcowych*) niniejszej AWA.

### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

#### Populacja pediatryczna z ciężką postacią WZJG

- „Jako adekwatny komparator dla analizowanej interwencji uznano zabieg kolektomii. Kolektomia jako leczenie „ostatniego rzutu”, nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną i alternatywą dla infliksymabu (INF jest technologią lekową, której celem jest uniknięcie kolektomii). Nieinwazyjne opcje terapeutyczne odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii u pacjentów z WZJG. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość).”
- „Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba odnalezionych dowodów naukowych, które charakteryzowały się niską jakością metodologiczną. Zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*Turner 2010*, *Aloi 2015*). W celu przedstawienia pełnego profilu efektywności klinicznej INF autorzy niniejszego raportu postanowili rozszerzyć populację z WZJG o postać od umiarkowanej do ciężkiej (szersza populacja chorych odnosząca się do populacji docelowej).”
- „Ograniczeniem włączonych do analizy badań jest mała liczebność badanej populacji (ramię INF) – 33 chorych (*Turner 2010*) oraz 10 chorych (*Aloi 2015*). Mała liczebność pacjentów w analizowanych badaniach może wynikać, z tego, iż populację pacjentów stanowiły dzieci hospitalizowane, z ciężką postacią WZJG, które niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.”
- „W żadnym z badań nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali leczenie cyklosporyną, czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania. W badaniu *Turner 2010* tylko 1 pacjent z grupy, który nie odpowiedział na leczenie kortykosteroidami (N=37) otrzymał cyklosporynę, natomiast pozostali zostali włączeni do leczenia INF, co może sugerować, iż mogą to być pacjenci, którzy mają przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny.”
- „W badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015* nie sprecyzowano dokładnie informacji o niepowodzeniu wcześniejszego leczenia WZJG. Wszyscy pacjenci, byli po niepowodzeniu terapią kortykosteroidową podawaną dożylnie, jednak nie określono czy również stanowili oni populację pacjentów po niepowodzeniu leczeniem AZA/6-MP. W badaniu *Turner 2010* wskazano, iż 20% pacjentów, zakwalifikowanych do terapii INF wcześniej było leczonych tiopurynami. W badaniu *Aloi 2015* spośród 30 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu wystąpienia ciężkiej postaci WZJG wcześniej było leczonych AZA (29%), kortykosteroidami (58%) oraz mesalazyną (64,5%).”
- „W badaniu *Aloi 2015* nie podano informacji dotyczącej terapii towarzyszącej.”
- „W badaniach włączających populację pacjentów z ciężką postacią WZJG infliksymab stosowano najpierw leczeniu indukcyjnym (8 tyg.), a następnie w podtrzymującym (54 tyg.). Wyniki dla głównego punktu

końcowego: w badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015* odpowiedź na leczenie w krótkim okresie obserwacji została oceniona już po około 15 dniach.”

- „W przypadku badania *Aloi 2015* wyniki dla odpowiedzi na leczenie w terapii podtrzymującej zaprezentowano wyłącznie na łączną liczbę pacjentów stosujących INF zarówno w terapii indukcyjnej jak i terapii podtrzymującej.”
- „W analizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy nie oceniono jakości życia, które jest kluczowym punktem końcowym w analizowanej jednostce chorobowej.”
- „W badaniu *Turner 2010* i *Aloi 2015* brak jasno opisanej definicji głównego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. Jednak jak zaznaczono aktywność choroby mierzono za pomocą skali PUCAI co sugeruje, iż odpowiedź na leczenie również była w ten sposób określona.”
- „Profil bezpieczeństwa w ocenianych badaniach został opisany bardzo ogólnie. W związku z czym do jego pełnej oceny wykorzystano badania przeprowadzone z udziałem chorych z populacji szerszej niż docelowa w niniejszym raporcie (umiarkowana i ciężka postać WZJG).”

#### Populacja pediatryczna z umiarkowaną - ciężką postacią WZJG

- „Zidentyfikowano 1 badanie najwyższej wiarygodności randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych (*Hyams 2012/T72 trial*). Badanie *Hyams 2012* uzyskało 4 punkty w skali JADAD, czyli cechuje go średnio-wysoka wiarygodność. Obniżona punktacja wynika z braku zastosowania metody podwójnego zaślepienia (double-blind) badania. Analiza ITT została zachowana dla skuteczności klinicznej ocenianej po 8 tyg. leczenia oraz dla analizy bezpieczeństwa.”
- „W analizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy nie oceniono jakości życia, która jest kluczowym punktem końcowym w analizowanej jednostce chorobowej.”

Pozostałe ograniczenia dotyczące badań bez grupy kontrolnej (które nie zostały przedstawione w niniejszej AWA) zawarte są w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 14. *Ograniczenia*.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu *Turner 2010* na 37 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie GKS tylko u 20 (54%) aktywność w skali PUCAI wynosiła >65 – populacja zgodna z wnioskowanym programem lekowym. Natomiast w badaniu *Aloi 2015* wszyscy pacjenci z grupy nieodpowiadającej na leczenie GKS (10 pacjentów), którzy zostali włączeni do leczenia infliksymabem utrzymywali, po 5 dniach terapii GKS, aktywność choroby w skali PUCAI > 65.
- Do badania *Turner 2010* włączano także pacjentów w wieku 2-6 lat, co stanowi populację szerszą w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
- Ze względu na brak oddzielnego przedstawienia wyników randomizowanego badania klinicznego (*Hyams 2012*) przeprowadzonego w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, w analizie przedstawiono jedynie wyniki łącznie dla populacji chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej.
- W badaniu *Hyams 2012*, pacjenci, którzy stracili odpowiedź na leczenie w trakcie terapii podtrzymującej, byli kwalifikowani do zwiększenia dawki/częstotliwości stosowania infliksymabu. Zmianę dawkowania i schematu leczenia spowodowaną brakiem odpowiedzi na leczenie zastosowano u 23 na 45 pacjentów – z czego u 9 na 22 włączonych do ramienia 5 mg INF q8w. Powyższa modyfikacja schematu leczenia stanowi metodkę niezgodną z zapisami programu lekowego, z którego wyłączani są pacjenci z utraconą odpowiedzią na leczenie infliksymabem w czasie terapii podtrzymującej.
- W badaniu *Hyams 2012* nie wszystkie spośród analizowanych punktów końcowych były oceniane w randomizowanej fazie badania, a więc dla leczenia podtrzymującego infliksymabem. Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w 54 tygodniu.
- W publikacji z badania *Hyams 2012* nie podano wartości liczbowych dla oceny aktywności choroby i stosowanych dawek glikokortykosteroidów. Dostępne były jedynie dane w postaci wykresu.
- W czasie trwania badania *Hyams 2012* odnotowano utratę dużej liczby uczestników - 50% (30/60) uczestników badania trwale przerwało leczenie infliksymabem. 15 pacjentów przerwało leczenie w fazie indukcyjnej (nierandomizowanej), natomiast kolejnych 15 pacjentów (w tym 4 pacjentów stosujących zarejestrowany/oceniany schemat leczenia – q8w) przerwało terapię przedmiotową interwencją w fazie podtrzymującej z powodu braku satysfakcjonujących efektów terapeutycznych.

- W jedynym odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym porównywano dwa schematy dawkowania infliksymabu. Brak porównania z placebo lub innym komparatorem powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży jest ograniczone. Metodyka badania ze względów etycznych została jednak zaakceptowana przez *Committee for Medicinal Products for Human Use*.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Autorzy AKL wnioskodawcy nie przeprowadzali syntezy ilościowej wyników badań włączonych do analizy. W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową analizę wyników, która była wystarczająco czytelna. Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, odsetka pacjentów z danym punktem końcowym, wartości średnich, odchylenia standardowego) prezentowano za pierwotnymi publikacjami zarówno tabelarycznie, jak i opisowo. Można więc uznać, że przeprowadzona jakościowa synteza danych była poprawna.

Do analizy klinicznej włączono 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*Turner 2010* oraz *Aloi 2015*) przeprowadzone w populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG oraz 1 badanie randomizowane (*Hyams 2012*) – w populacji pediatrycznej z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG.

Jako adekwatny komparator dla analizowanej interwencji w AKL Wnioskodawcy uznano zabieg kolektomii. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej pozwalającej na porównanie infliksymabu i zabiegu kolektomii. Niemożliwe więc jest wykonanie porównania (bezpośredniego lub pośredniego) między tymi dwoma interwencjami.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej INF dla populacji pediatrycznej, obejmującej pacjentów ciężką postacią WZJG (badania obserwacyjne *Turner 2012* oraz *Aloi 2015*) oraz z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG (badanie randomizowane *Hyams 2012*).

We wszystkich włączonych badaniach infliksymab podawany był zarówno w leczeniu indukcyjnym (3 dawki) jak i w leczeniu podtrzymującym.

Do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa INF w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży włączono do analizy 2 badania (*Aloi 2015*, *Turner 2010*). We włączonych badaniach obserwacyjnych zabieg kolektomii traktowany był jako punkt końcowy oceny skuteczności klinicznej INF (odsetek pacjentów, u których przeprowadzono lub uniknięto zabiegu kolektomii).

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano badanie *Turner 2010* jako główne badanie analizy klinicznej, a jego wyniki jako podstawę analizy efektywności kosztowej. Jako uzasadnienie takiego wyboru powołano się na to „iż badanie *Turner 2010* stanowiło badanie o najwyższej wiarygodności wewnętrznej oceniające INF w populacji docelowej. *Turner 2010* jest wieloośrodkowym badaniem włączającym 128 dzieci z ciężką postacią WZJG. Z kolei badanie *Aloi 2015* charakteryzuje się niższą wiarygodnością z uwagi na małą liczbę włączonych pacjentów oraz próbę przeprowadzoną w jednym ośrodku badawczym.”

W badaniu *Turner 2010* wśród 128 dzieci z ciężką postacią WZJG 37 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami, i zostało zakwalifikowanych do grup: infliksymabu (33), kolektomii (3) oraz cyklosporyny (1). W niniejszej analizie grupę kontrolną dla ocenianej interwencji stanowiła kolektomia.

W badaniu *Aloi 2015* wśród 110 chorych z ciężką postacią WZJG 10 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie kortykosteroidami i następnie zostało zakwalifikowanych do leczenia INF. Grupę kontrolną w tym przypadku stanowili pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie kortykosteroidami, zatem nie stanowili grupy kontrolnej zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Ponadto, zidentyfikowano badanie randomizowane *Hyams 2012*, do którego włączono 60 dzieci, które otrzymywały INF. Wskazaniem do jego stosowania była u 84% dzieci umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG. 11% dzieci miało łagodną postać choroby, co stanowi niewątpliwe ograniczenie tego badania. W związku, z czym jego wyniki zostały przedstawiono oddzielnie pod wynikami badań obserwacyjnych.

W analizie klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego. Nieinwazyjne opcje terapeutyczne (INF) odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii w populacji osób chorujących na WZJG. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest opóźnienie/uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomia. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość). Biorąc pod uwagę wyczerpanie lekowych opcji terapeutycznych, w polskiej praktyce w analizowanej populacji docelowej, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. Mając na uwadze wiarygodność analizy ekonomicznej, w analizie klinicznej (AKL) dokonano dodatkowo przeglądu systematycznego częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

We wszystkich badaniach zastosowano infliksymab w schemacie zgodnym z ChPL Remsima oraz projektem programu lekowego – 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji [**indukcja**], a potem co 8 tygodni [**podtrzymanie**]. W samej publikacji *Turner 2010* nie przedstawiono schematu dawkowania, jednak autorzy AKL Wnioskodawcy skontaktowali się z autorem badania *Turner 2010* z zapytaniem o schemat dawkowania INF zastosowany w badaniu i otrzymali informację, że schemat jest zgodny z tym przedstawionym w ChPL. W badaniu *Hyams 2012* zastosowano także dodatkowy schemat dawkowania w leczeniu podtrzymującym – 5 mg/kg mc. co 12 tygodni. Do oceny skuteczności klinicznej wzięto jedynie ramię INF gdzie podawano go dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.

### **Analiza skuteczności klinicznej infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną**

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badań *Turner 2010* i *Aloi 2015* [definicje punktów końcowych zawarte w tabeli 22]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie w skali PUCAI	<i>Turner 2010</i>	1 dawka	25/33 (76%)
		12 msc	18/33 (55%)*
			11/17 <sup>^</sup> (64,7%)
	<i>Aloi 2015</i>	<15 dni	8/10 (80%)
Brak odpowiedzi na leczenie	<i>Turner 2010</i>	1 dawka	8/33 (24%)
		12 msc	6/17 <sup>^</sup> (35,3%)
	<i>Aloi 2015</i>	<15 dni	7/25 <sup>^^</sup> (28%)
		24 msc	2/10 (20%)
Remisja choroby	<i>Turner 2010</i>	<15 dni	2/10 (20%)
		24 msc	5/10 (50%)**
Zabieg kolektomii	<i>Turner 2010</i>	1 dawka	7/25 <sup>^^</sup> (28%)
		12 msc	8/33 (24%)
	<i>Aloi 2015</i>	<15 dni	7/25 <sup>^^</sup> (28%)
		24 msc	2/10 (20%)
Uniknięcie zabiegu kolektomii	<i>Aloi 2015</i>	24 msc	5/10 (50%)**
		24 msc	3/10 (30%)

<sup>^</sup> pacjenci włączeni do terapii podtrzymującej (N=17); <sup>^^</sup> pacjenci, którzy odpowiedzieli na INF w krótkim okresie obserwacji.

\* wynik podany w AKL Wnioskodawcy, odnaleziony w tekście publikacji *Turner 2010* (str. 2287) – jednak biorąc pod uwagę dane z diagramu CONSORT (rys. 1, str. 2285 publikacji *Turner 2010*) wydaje się, że prawidłową wartością powinno być 16/31 ponieważ 2 pacjentów zostało utraconych z badania – wśród 16 pacjentów było: 13 pacjentów, u których utrzymywała się odpowiedź (w badaniu opisani jako „remained well”) oraz 3 pacjentów, u których zaobserwowano steroidozależność („steroid dependent”).

\*\* wynik podany w AKL Wnioskodawcy i przedstawiony w diagramie CONSORT publikacji źródłowej *Turner 2010* na stronie 457. Wydaje się jednak, że wartość ta powinna wynosić 7/10, ponieważ po pierwszym podaniu infliksymabu 2 pacjentów zostało poddanych nagłej kolektomii („urgent colectomy”) z powodu braku odpowiedzi, pozostałe 8 pacjentów odpowiedziało na leczenie infliksymabem, jednak w okresie 2 lat kolejne 5 osób zostało poddane zabiegowi chirurgicznemu pomimo wcześniejszej odpowiedzi na leczenie infliksymabem.

W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* w trakcie terapii indukcyjnej blisko 80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie. W badaniach (*Aloi 2015*, *Turner 2010*) w dłuższym okresie obserwacji (od 12 do 24 msc) czyli w trakcie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%. W badaniu *Turner 2010* podczas 1-letniego okresu obserwacji, 18 (55%) dzieci utrzymywało trwałą odpowiedź na leczenie, gdzie 15 (45%) z nich uzyskało ją wolną od terapii kortykosteroidami.



W badaniach *Aloi 2015* i *Turner 2010* odsetek pacjentów, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi na leczenie INF i wykonano u nich zabieg kolektomii wynosił 20% do 24%. W badaniu *Turner 2010* po 12 msc okresie obserwacji tylko u 28% (7/25) dzieci, które uzyskały wczesną odpowiedź na leczenie wykonano zabieg kolektomii. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących INF w terapii podtrzymującej, odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie wyniósł 35,3% (6/17). W publikacji *Aloi 2015* większość zabiegów kolektomii została wykonana już po 3 msc od momentu wystąpienia ciężkiego epizodu WZJG. Podczas 24 msc. okresu obserwacji łącznie odnotowano 5 zabiegów kolektomii.

### **Analiza skuteczności klinicznej infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG na podstawie badania randomizowanego**

Do badania włączono 60 chorych, którym podano infliksymab 5 mg/kg mc. w tygodniach 0, 2 i 6 (indukcja remisji; nierandomizowana faza badania).

Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu (N=45) byli randomizowani do grup:

- infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 8 tygodni [q8w] (N=22) lub
- infliksymabu 5 mg/kg podawanego co 12 tygodni [q12w] (N=23).

Skuteczność w badaniu oceniano w tygodniach: 8 (nierandomizowana faza badania, indukacja remisji), 30 i 54 (faza randomizowana, leczenie podtrzymujące).

Należy jednak zwrócić uwagę, że w trakcie terapii podtrzymującej pacjenci, którzy stracili odpowiedź na leczenie byli kwalifikowani do zwiększenia dawki i/lub częstotliwości stosowania infliksymabu. Według schematu:

- pacjenci przyjmujący 5 mg INF q8w przy stracie odpowiedzi przechodzili na: 10 mg INF q8w
- pacjenci przyjmujący 5 mg INF q12w przy stracie odpowiedzi w ciągu 8 tyg. przechodzili na: 10 mg INF q8w
- pacjenci przyjmujący 5 mg INF q12w przy stracie odpowiedzi w 8-12 tyg. przechodzili na: 5 mg INF q8w.

Zmianę dawkowania i schematu leczenia spowodowaną brakiem odpowiedzi na leczenie zastosowano u 23 na 45 pacjentów – z czego u 9 na 22 włączonych do ramienia 5 mg INF q8w. Powyższa modyfikacja schematu leczenia stanowi metodykę niezgodną z zapisami programu lekowego, z którego wyłączani są pacjenci z utraconą odpowiedzią na leczenie infliksymabem w czasie terapii podtrzymującej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczące populacji pediatrycznej.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania *Hyams 2012* (schemat zgodny z ChPL – 5mg INF q8w) [definicje punktów końcowych zawarte w tabeli 20]**

Punkt końcowy		Okres obserwacji	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie w skali PUCAI	ogółem	8 tyg.	44/60 (73,3%)
	INF w monoterapii	8 tyg.	21/28 (75%)
	INF + leczenie towarzyszące (AZA, 6-MP lub MTX)	8 tyg.	23/32 (71,9%)
Brak odpowiedzi na leczenie		8 tyg.	15/60 (25%)
Remisja choroby	w skali Mayo	8 tyg.	24/60 (40%)
		8 tyg.	17/51 (33,3%)
	w skali PUCAI	30 tyg.	8/20 (40,0%)
		54 tyg.	8/21 (38,1%)
		30 tyg.	5/12 (41,7%)
		54 tyg.	5/13 (38,5%)
Wygojenie śluzówkowe		8 tyg.	41/60 (68,3%)
Zabieg kolektomii		54 tyg.	1/22 (4,5%)

INF – infliksymab; q8w – infliksymab 5 mg/kg podawany co 8 tygodni; PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; GKS – glikokortykosteroidy.

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) odpowiedź na leczenie obserwowano u 73,3% chorych, natomiast remisję choroby ocenianą w skali Mayo obserwowano u 40% chorych, a w skali PUCAI – u 33,3% chorych. W 30 i 54 tyg. odsetek pacjentów pediatrycznych z remisją kliniczną wg skali PUCAI również był wysoki i wynosił ok 40%. W przypadku pacjentów leczonych w punkcie wyjścia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji klinicznej, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 30 i 54 tyg, wyniósł odpowiednio: 41,% i 38,5%.

**Zabieg kolektomii**

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie odsetka przeprowadzonych kolektomii we wszystkich przedstawionych badaniach.

**Tabela 19. Odsetek przeprowadzonych kolektomii w badaniach włączonych do AKL [opracowanie własne Agencji]**

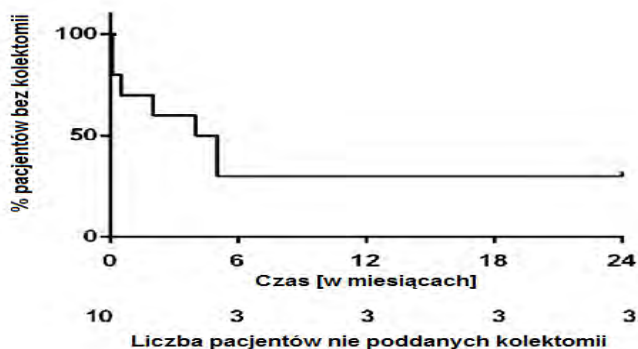
Punkt końcowy		Turner 2010	Aloi 2015	Hyams 2012
Pacjenci włączeni do badania		128	31	60
Pacjenci nie odpowiadający na leczenie GKS, którym podano INF		33	10	60
Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem i zostali poddani zabiegowi kolektomii		8/33 (24%)	2/10 (20%)	nd
Pacjenci, którzy zostali poddani zabiegowi kolektomii pomimo wcześniejszej odpowiedzi na leczenie INF	1-letni follow-up	7/25 (28%)	nd	1/22 (4,5%)*
	2-letni follow-up	nd	5/8 (63%)	nd
Skumulowany odsetek kolektomii		24/128 (19%)*	10/31 (32%)*	5/60 (8,3%)**

\* w całym badaniu (czyli też u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie GKS).

\*\* w całym badaniu (czyli zarówno u pacjentów z grupy q8w – 1 pacjent, q12w – 2, jak i w grupie nierandomizowanej – 2)

\*\*\* pacjenci zrandomizowani przyjmujący infliksymab w dawce 5 mg/kg w schemacie q8w

W badaniu Aloi 2015 przedstawiono także wykres dotyczący przebiegu choroby wolnego od kolektomii.

**Rysunek 1. Skumulowany prawdopodobieństwo przebiegu choroby wolnego od kolektomii (badanie Aloi 2015)**

W badaniu Aloi 2015 10 pacjentów nie odpowiadało na leczenie GKS i zostało włączonych do terapii infliksymabem. Dwoch pacjentów (20%) nie odpowiedziało na leczenie i wymagało nagłej kolektomii z powodu pogorszenia stanu klinicznego. Zgodnie z wykresem przedstawionym powyżej w ciągu pierwszych 6 miesięcy wśród osób, które odpowiedziało początkowo na terapię infliksymabem u 5 kolejnych osób przeprowadzono kolektomię. Trzej pacjenci, którzy nie wymagali kolektomii do 6 miesiąca badania, ukończyli 2-letni okres follow-up bez potrzeby przeprowadzenia zabiegu operacyjnego.

**Tabela 20. Definicje punktów końcowych**

Badanie	Definicja z badania		Uwaga
Odpowiedzi na leczenie			
Turner 2010	Definicja odpowiedzi na leczenie nie została jasno sprecyzowana.	W badaniu Turner 2010 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wczesną odpowiedź na leczenie po podaniu 1 dawki INF. Taką samą terminologię dla wyżej omawianego punktu końcowego przyjęto w badaniu Aloi 2015.	Nie zawarto informacji, po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii indukcyjnej*.
Aloi 2015		W badaniu schemat Aloi 2015 postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów pediatrycznych został oparty na podstawie wytycznych ECCO-ESPGHAN 2011, gdzie aktywność zaawansowania choroby była oceniana za pomocą skali PUCAI. W związku z powyższym możemy przypuszczać, iż również odpowiedź na leczenie oceniono za pomocą tej skali	
Hyams 2012	Zmniejszenie oceny aktywności choroby od wartości początkowej w skali Mayo o co najmniej 3 punkty oraz o co najmniej 30%, z towarzyszącym zmniejszeniem punktacji dla domeny dotyczącej krwawienia z odbytnicy o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie 0-1 punktu dla tej domeny.		Brak uwag.

Badanie	Definicja z badania	Uwaga
Remisja choroby		
<i>Turner 2010</i>	Określona za pomocą skali PUCAL: uzyskanie <10 punktów w tej skali	Brak uwag.
<i>Aloi 2015</i>	Brak definicji remisji.	
<i>Hyams 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w skali PUCAL: uzyskanie &lt;10 punktów w tej skali</li> <li>• w skali Mayo: ocena aktywności choroby wynosząca ≤2 punkty, przy ocenie w ramach każdej z domen (częstość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy, zmiany endoskopowe, ocena przez lekarza prowadzącego) nie przekraczającej 1 punktu.</li> </ul>	

\* w AKL Wnioskodawcy założono, „iż pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź po pierwszej dawce infl ksymbabu w fazie indukcji utrzymują odpowiedź do momentu oceny kontynuowania leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Wg wytycznych klinicznych ESPGHAN leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (*Turner 2011*) ocena odpowiedzi na leczenie infl ksymbabem następuje w 7- 10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymbabu w terapii indukcyjnej. Należy podkreślić, iż wczesna odpowiedź na leczenie u pacjentów z ciężką postacią WZJG ma na celu uniknięcie zabiegu kolektomii. Zatem w badaniu *Turner 2010* odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wczesną odpowiedź na leczenie po podaniu 1 dawki INF. Taką samą terminologię dla wyżej omawianego punktu końcowego przyjęto w badaniu *Aloi 2015*.”

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Analiza bezpieczeństwa infliksymbabu w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną**

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań *Turner 2010* i *Aloi 2015*

Punkt końcowy	Badanie	Wynik przedstawiony opisowo
Zgony	<i>Turner 2010</i> <i>Aloi 2015</i>	Nie odnotowano przypadków zgonów w trakcie trwania badań.
Utrata pacjentów z badania	<i>Turner 2010</i> <i>Aloi 2015</i>	W okresie obserwacji utracono 2 (8%) pacjentów z grupy otrzymującej INF. Powodem utraty pacjentów z badania była zmiana miejsca zamieszkania rodziców. Dodatkowo, wśród wszystkich pacjentów leczonych INF 4/46 (11%) przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych (2 dzieci z powodu reakcji związanej z infuzją, 1 dziecko z powodu głębokiej neutropenii i 1 dziecko doznało wysięku osierdziowego z kardiomiopatią). Nie podano informacji o utracie, pacjentów z badania.
Zdarzenia niepożądane	<i>Turner 2010</i> <i>Aloi 2015</i>	Spośród wszystkich pacjentów, którym w badaniu podany został infliksymab (włączając w to pacjentów, którzy odpowiedzieli początkowo na leczenie glikokortykosteroidami) u 4 na 46 (11%) wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: 2 pacjentów z reakcjami związanymi z infuzją, 1 – z głęboką neutropenią związaną z infliksymbabem oraz 1 z wysiękiem osierdziowym z kardiomiopatią, u którego wystąpiła poprawa po odstawieniu infliksymbabu. Ponadto u 2 pacjentów stosujących INF odnotowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania (1 dziecko doświadczyło łagodnej reakcji na wlew natomiast u drugiego dziecka zaobserwowano rozwijającą się ospę wietrzną wymagającą hospitalizacji). Wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania nie odnotowano przypadków ostrego rozdzęcia okrężnicy.

W badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015* nie odnotowano zgonów w trakcie trwania badań. Spośród wszystkich pacjentów, którym w badaniu *Turner 2010* podany został infliksymab (włączając w to pacjentów, którzy odpowiedzieli początkowo na leczenie glikokortykosteroidami) u 4 na 46 (11%) wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. Ponadto u 2 pacjentów odnotowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania.

**Analiza bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu dzieci i młodzieży z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG na podstawie badania randomizowanego**

W celu rozszerzenia informacji dotyczących bezpieczeństwa, wyniki dla punktów końcowych w badaniu *Hyams 2012* przedstawiono również dla ramienia obejmującego schemat stosowania infliksymabu co 12 tyg. (schemat niezgodny z ChPL).

**Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *Hyams 2012***

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)	
		INF q8w	INF q12w
Zgony	do 54 tyg.	0/22 (0%)	0/23 (0%)
Utrata pacjentów z badania	8 tyg.	15/60 (25%)	
	8 do 54 tyg.	4/22 (18,2%)	11/23 (47,8%)
	54 tyg.	30/60 (50%)	
Zdarzenia niepożądane łącznie	8 tyg.	12/15 <sup>^</sup> (80%)	
	8 do 54 tyg.	22/22 (100%)	23/23 (100%)
	54 tyg.	57/60 (95%)	
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	8 tyg.	4/15 <sup>^</sup> (26,7%)	
	8 do 54 tyg.	3/22 (13,6%)	6/23 (26,1%)
	54 tyg.	13/60 (21,7%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	8 tyg.	5/15 (33,3%)	
	8 do 54 tyg.	4/22 (18,2%)	5/23 (21,7%)
	54 tyg.	14/60 (23,3%)	
Infekcje	8 tyg.	4/15 <sup>^</sup> (26,7%)	
	8 do 54 tyg.	13/22 (59,1%)	14/23 (60,9%)
	54 tyg.	31/60 (51,7%)	
Ciężkie infekcje	do 54 tyg.	3/22 (13,6%)	3/23 (13,0%)
Reakcje związane z infuzją	8 tyg.	1/15 <sup>^</sup> (6,7%)	
	8 do 54 tyg.	4/22 (18,2%)	3/23 (13,0%)
	54 tyg.	8/60 (13,3%)	
Pogorszenie WZJG	do 54 tyg.	8/22 (36,4%)	15/23 (65,2%)
Pogorszenie WZJG powodujące przerwanie leczenia	do 54 tyg.	1/22 (4,5%)	6/23 (26,1%)
<b>Immunogenność</b>			
Przeciwciała skierowane przeciwko INF	do 54 tyg.	4/52 (7,7%)	
Nowe przeciwciała ANA (≥1:160)	do 54 tyg.	6/18 (33,3%)	3/20 (15,0%)
Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)	do 54 tyg.	2/19 (10,5%)	0/20 (0,0%)

\* wśród wszystkich pacjentów (N=60) włączonych do badania nie odnotowano przypadków zgonów

<sup>^</sup> pacjenci, którzy nie zostali zrandomizowani

Wśród wszystkich pacjentów (N=60) włączonych do badania *Hyams 2012* nie odnotowano przypadków zgonów. Natomiast po 8 tyg. leczenia 25% dzieci utracono z badania. W długim okresie obserwacji (8 do 54 tyg.) w grupie otrzymującej INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. odsetek ten wynosił 18,2%. Powodami utraty pacjentów z badania były zdarzenia niepożądane (3 pacjentów) lub brak odpowiedzi na leczenie/pogorszenie choroby powodujące przerwanie leczenia (1 pacjent). Odsetek dzieci, które doświadczyły przynajmniej 1 ciężkiego zdarzenia niepożądanego wynosił 33,3% w 8 tyg. oraz 18,2% w okresie od 8 do 54 tyg. obserwacji (w grupie otrzymującej INF w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg.).

Głównymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowywanymi w trakcie trwania badania były reakcje związane z infuzją oraz zakażenia. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zdarzenia niepożądane łącznie wystąpiły u wszystkich pacjentów grupach infliksymabu podawanego co 8 tygodni i podawanego co 12 tygodni, oraz u 80% pacjentów stosujących INF w fazie nierandomizowanej. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 57 pacjentów (95%) otrzymujących INF w okresie obserwacji do 54 tyg. (przyjmujących dowolną dawkę infliksymabu), łącznie w fazie nierandomizowanej i randomizowanej.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Dane NFZ na temat skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono danych na temat skuteczności praktycznej.

#### Badanie RESULTS-UC

Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), badanie RESULTS-UC<sup>12</sup>, które łącznie zrekrutowało 492 pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku w ramach badań ACT-1, ACT-2 oraz badania pediatrycznego C0168T72/Hyams 2012, zostało zakończone w listopadzie 2015 roku po ok. 5 latach. Jakkolwiek, wyniki z niego pochodzące nie są jeszcze dostępne.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego**

Zgodnie z informacją przedstawioną w dokumencie bezpieczeństwo w badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu 14 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, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

**Tabela 23. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do < 1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	–	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
Zaburzenia układu immunologicznego	–	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego
Zaburzenia psychiczne	–	Depresja, bezsenność.
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy.	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
Zaburzenia oka	–	Zapalenie spojówek.
Zaburzenia serca	–	Tachykardia, kołatania serca.
Zaburzenia naczyniowe	–	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności.	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności

<sup>12</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00207688>

		aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	–	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycza krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	–	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	–	Zakażenie układu moczowego.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane z infuzją, ból.	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.

Źródło: ChPL Remsima

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72/Hyams 2012) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Zidentyfikowano 3 publikacje do badania C0168T72/Hyams 2012 (Hyams 2012, Turner 2013, Adedokun 2013). Opracowanie Hyams 2012 stanowiło główną publikację do badania. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72/Hyams 2012 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni. Należy również zaznaczyć, że w badaniu C0168T72/Hyams 2012 więcej pacjentów liczyła grupa dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat. Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej. Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia, wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.

### Komunikaty FDA, URPL, EMA

Komunikaty dotyczą albo ogólnie substancji infliksymab, albo leku oryginalnego – Remicade.

### Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

FDA informuje o przypadkach występowania rzadkiego nowotworu białych krwinek – wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma, HSTCL) u nastoletnich lub młodych chorych leczonych w przebiegu choroby Crohna lub WZJG inhibitorami TNF, azatiopryną i/lub merkaptopuryną (przede wszystkim w przypadku skojarzenia tych preparatów, ale raportowano również przypadki HSTLC u chorych leczonych azatiopryną lub merkaptopuryną w monoterapii). FDA zwraca uwagę na uświadamianie chorym, że wymienione leki mogą zwiększać ryzyko rozwoju HSTLC. Od wprowadzenia inhibitorów TNF (13 sierpień 1999 r.) na rynek do 31 grudnia 2010 r., na podstawie bazy the Adverse Event Reporting System database, literatury oraz the HSTCL Cancer Survivors' Network zidentyfikowano następujące przypadki HSTLC: dla infliksymabu - 20, dla etanerceptu - 1, dla adalimumabu - 2, dla infliksymabu/adalimumabu - 5, dla certolizumabu - 0, dla golimumabu - 0, dla azatiopryny - 12, a dla merkaptopuryny - 3. Z 20 przypadków odnotowanych dla infliksymabu, 18 chorych przyjmowało inne leki w skojarzeniu z infliksymabem – merkaptopurynę lub azatioprynę (dla pozostałych dwóch chorych nie odnotowano stosowania leczenia skojarzonego). Z 5 przypadków zidentyfikowanych dla infliksymabu/adalimumabu, 4 chorych stosowało w skojarzeniu merkaptopurynę lub azatioprynę (dla jednego chorego nie stwierdzono leczenia skojarzonego). Ze względu na potencjalne zwiększenie ryzyka nowotworów, w tym HSTLC, przy stosowaniu inhibitorów TNF, azatiopryny i/lub merkaptopuryny, należy rozważyć korzyści i ryzyko przy zapisywaniu tych leków, szczególnie u nastolatków lub młodych dorosłych. Zalecany jest wzmocniony nadzór bezpieczeństwa dotyczący występowania nowotworów u nastoletnich lub młodych chorych leczonych infliksymabem.

FDA zidentyfikowało 15 przypadków pneumocystozy (ang. pneumocystis pneumonia, PCP), leczonych antagonistami TNF- $\alpha$  na świecie, w tym 10 dla infliksymabu i 5 dla etanerceptu. Chorzy leczeni INF byli w wieku od 15 do 69 lat (mediana 57 lat), 6 z nich było hospitalizowanych, a 2 zmarło. WZJG było wskazaniem dla INF tylko u jednego chorego. Czas od rozpoczęcia leczenia INF do diagnozy PCP wyniósł średnio 1 miesiąc (5 dni –

2,2 miesiąca), a średnia liczba dawek INF – 2 (zakres: 1-3). Inne leki mogące być przyczyną PCP podawane z INF to: metotreksat (4 chorych), 6-merkaptopuryna (1 chory), prednizolon (1 chory). Do innych stosowanych w skojarzeniu leków immunosupresyjnych należały: metotreksat (1 chory), kortykosteroidy (4 chorych), cyklosporyna (1 chory), 6-merkaptopuryna (2 chorych), leflunomid (1 chory), azatiopryna (1 chory) i mesalazyna (1 chory).

Serwis FDA informuje także o ciężkich reakcjach skórnych u chorych leczonych INF. Od daty wprowadzenia INF (sierpień 1998 r.) do września 2006 r., do FDA wpłynęło 21 zgłoszeń u dorosłych chorych przypadków ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych, w tym u 3 chorych z WZJG (15 przypadków rumienia wielopostaciowego, 5 przypadków zespołu Stevensa-Johnsona i 1 przypadek toksycznej nekrolizy naskórka). Kobiety stanowiły 76% z tych chorych, a większość przypadków nastąpiła u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Leczenie skojarzone (sulfasalazyna, merkaptopuryna, leflunomid) uznano za możliwą przyczynę zdarzeń jedynie u 5 chorych. 12 chorych wymagało hospitalizacji z powodu reakcji skórnych, a 1 chory z toksyczną nekrolizą naskórka zmarł.

Źródła:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251443.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm>

[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2\\_01\\_cber\\_safety%20revision2.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20revision2.pdf)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm119034.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM193310.pdf>

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/103772s5189lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103772s5189lbl.pdf)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm>

### **Informacje ze strony EMA (Europejska Agencja Leków)**

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) odnaleziono informacje dotyczące 28 przypadków gruźlicy po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu (komunikat z dnia 20.12.2000 r.) oraz wstępnych wyników badań dotyczących zastoinowej niewydolności serca, które wykazały zwiększoną częstość występowania zgonów i hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych leczonych infliksymabem (komunikat z dnia 24.10.2001 r.). Z powodu wyżej wymienionych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowano ograniczenie wskazania dla infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (komunikat z dnia 01.02.2002 r.). Zgodnie z opinią EMA opublikowaną dnia 01.02.2012 r. dotyczącą aktualizacji danych na temat bezpieczeństwa infliksymabu lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne. Ponadto pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem infekcji (w tym gruźlicy) przed, w trakcie i po leczeniu infliksymabem. Leczenie infliksymabem nie może być kontynuowane, jeśli u pacjenta wystąpią poważne infekcje lub posocznica. Dodatkowo infliksymab jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

Źródła:

EMA. Public statement on Remicade (infliximab) - Reports of tuberculosis infections. 20/12/2000.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001098.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA. Public statement on infliximab (Remicade) on the increased incidence of mortality and hospitalisation for worsening congestive heart failure. 24/10/2001.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/01/news\\_detail\\_000975.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000975.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA. Public statement on infliximab (Remicade): Update on safety concerns. 01/02/2002.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001079.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA Assessment report. Remicade (infliximab). Procedure No.: EMEA/H/C/000240/II/0150.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000240/WC500124425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000240/WC500124425.pdf)

European Medicines Agency. Remicade®: Charakterystyka Produktu Leczniczego.

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

### **Raporty Health Canada**

W opublikowanym na stronach Health Canada<sup>13</sup> podsumowaniu decyzji dotyczącej dopuszczenia do stosowania preparatu Remsima przedstawiono zagrożenia związane ze stosowaniem infliksymabu, które znajdują się także w charakterystyce produktu leczniczego. Zidentyfikowane problemy dotyczące bezpieczeństwa obejmują ryzyko wystąpienia: zakażeń (gruźlicy, zakażeń grzybiczych oraz innych zakażeń oportunistycznych), chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego oraz chłoniaków i innych nowotworów, które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonów.

### **Informacje ze strony URPL**

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego infliksymab.

Podsumowując informacje odnalezione w komunikatach bezpieczeństwa pokrywają się z informacjami zawartymi w ChPL Remsima.

## **4.3. Komentarz Agencji**

Leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni). Niniejsza analiza traktuje terapię całościowo – nie wyróżnia terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Zdaniem analityków Agencji wskazane byłoby przeprowadzenie niezależnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej, w celu określenia efektywności klinicznej oraz kosztowej poszczególnych etapów leczenia. Brak jednak danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy – dostępne dane uwzględniają łączną terapię przez 12 miesięcy. Pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej leczenia infliksymabem.

Jako główne badania w AKL wnioskodawcy wybrano badania obserwacyjne (*Turner 2010* i *Aloi 2015*), w których uczestniczyli pediatryczni pacjenci z ciężką postacią WZJG, którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami (odpowiednio 37 i 10 pacjentów). W badaniach tych oceniano jedynie wczesną odpowiedź na leczenie (po 1 dawce infliksymabu) oraz po okresie follow-up (odpowiednio 12 lub 24 miesiącach). Dodatkowo do analizy włączono także badanie randomizowane przeprowadzone w szerszej populacji – u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG (*Hyams 2012*). Wyniki badania randomizowanego dla terapii indukcyjnej (wyniki po 8 tyg.) zostały przedstawione co prawda odrębnie, jednakże pochodziły z nierandomizowanego okresu badania, natomiast ocena terapii podtrzymującej (wyniki po 30 i 54 tyg.) zawiera skumulowane wyniki terapii indukcyjnej i podtrzymującej.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*, wiarygodność wyników otrzymanych w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę, w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Remsima, jest ograniczona.

W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* w trakcie terapii indukcyjnej 76-80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie, natomiast w dłuższym okresie obserwacji (od 12 do 24 msc) czyli w trakcie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%.

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania *Hyams 2012*, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) odpowiedź na leczenie obserwowano u 73,3% chorych, natomiast remisję choroby ocenianą w skali Mayo obserwowano u 40% chorych, a w skali PUCAI – u 33,3% chorych. W 30 i 54 tyg. odsetek pacjentów pediatrycznych z remisją kliniczną wg skali PUCAI wynosił ok 40%.

W badaniach *Aloi 2015* i *Turner 2010* odsetek pacjentów, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi na leczenie INF i wykonano u nich zabieg kolektomii wynosił 20% do 24%. W badaniu *Turner 2010* po 12 miesięcznym okresie obserwacji u 28% dzieci, które uzyskały wczesną odpowiedź na leczenie wykonano zabieg kolektomii. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących INF w terapii podtrzymującej, odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie wyniósł 35,3%.

Skumulowany odsetek kolektomii, u wszystkich pacjentów w randomizowanym badaniu *Hyams 2012* po 54 tyg. obserwacji wynosił 8,3%.

<sup>13</sup> [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_remsima\\_160195-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php)



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia produktem leczniczym Remsima (infliksymab) stosowanym w leczeniu ciężkiej (PUCAI  $\geq$  65) postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia, w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Wnioskowane wskazanie obejmuje terapię indukcyjną (3 pierwsze dawki leku podawane w 0, 2 i 6 tygodniu terapii) oraz terapię podtrzymującą (kolejne dawki podawane co 8 tygodni) trwającą aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi (odpowiedź definiowana jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy, licząc od momentu podania pierwszej dawki leku.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że poniższa analiza dotyczy leczenia indukcyjnego łącznie z leczeniem podtrzymującym (cały okres leczenia trwa 12 miesięcy – zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego). Ze względu na ograniczoną dostępność danych nie jest możliwe przeprowadzenie niezależnej, wiarygodnej analizy dla terapii indukcyjnej (3 pierwsze dawki leku) oraz dla terapii podtrzymującej.

Aktualnie terapia infliksymabem w leczeniu WZJG jest finansowana ze środków publicznych w populacji osób dorosłych (wiek  $\geq$  18 lat) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (zgodnie z aktualnym na dzień przekazania AWA obwieszczeniem MZ - obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - refundowane są produkty lecznicze Remsima oraz Inflectra).

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie refundowana jest jedynie terapia indukcyjna (3 pierwsze dawki leku) dorosłych chorych. Populacja pediatryczna (w tym wnioskowana populacja w wieku 6-17 lat) nie ma aktualnie możliwości leczenia biologicznego, jednak zdaniem ekspertów klinicznych istnieje możliwość podawania leków biologicznych (infliksymab) w ramach lecznictwa szpitalnego (m. in. JGP F 58), lecz zdaniem części ekspertów dostęp do takiego leczenia może być znacznie utrudniony z powodu braku akceptacji finansowego kierownictwa szpitali.

Ocenianą interwencją jest infliksymab stosowany w leczeniu WZJG w dawce 5 mg/kg masy ciała (mc.) podawany w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Uwzględnione dawkowanie zgodne jest z zapisami proponowanego programu lekowego. Niniejsza analiza dotyczy preparatu Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, kod EAN 5909991086305.

Na podstawie wytycznych klinicznych (ECCO / ESPGHAN 2012, ECCO / ESPGHAN 2011, BSPGHAN 2010) można stwierdzić, że w drugiej linii leczenia na równi z infliksymabem rekomendowane są takie opcje terapeutyczne jak: cyklosporyna, takrolimus oraz zabieg kolektomii. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia spośród ww. leków tylko cyklosporyna jest refundowana w ramach wykazu leków refundowanych, we wskazaniu pozarejestrycyjnym tj.: „nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia”. Jednak z uwagi na zawężenie wnioskowanego wskazania refundacyjnego (tj. świadczeniobiorcy w wieku od 6 do 17 lat z rozpoznaną ciężką postacią WZJG, **u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane**), nie uwzględniono cyklosporyny jako właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Takrolimus, nie jest w Polsce zarejestrowany w rozpatrywanym wskazaniu, nie podlega również refundacji w tym wskazaniu, z tego powodu nie uwzględniono go jako komparatora dla infliksymabu. Również adalimumab nie jest odpowiednim komparatorem – wg wytycznych klinicznych (ECCO / ESPGHAN 2012) adalimumab jest lekiem stosowanym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie infliksymabem, czyli w 3. linii leczenia.

Dodatkowo wskazanie rejestracyjne adalimumabu nie obejmuje jednak populacji pediatrycznej z WZJG. Podsumowując, cyklosporyna, takrolimus i adalimumab nie są właściwymi komparatorami dla ocenianej interwencji, co potwierdzają również opinie ekspertów.

W związku z powyższym nie zidentyfikowano alternatywnej terapii lekowej we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla infliksymbabu. Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego programu lekowego (kryteria kwalifikacji), schemat postępowania zawarty w opisanych wytycznych klinicznych leczenia WZJG w populacji pediatrycznej, a także opinię ekspertów klinicznych, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano zabieg kolektomii.

Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Zabieg kolektomii jako leczenie „ostatniego rzutu”, nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną dla infliksymbabu (INF jest technologią lekową, której celem jest uniknięcie kolektomii). Lekowe opcje terapeutyczne odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii. Terapie lekowe mogą być rozpatrywane, jako etap leczenia przed leczeniem zabiegowym i niezależnie od niego. W związku z faktem, iż celem podania infliksymbabu jest uniknięcie/opóźnienie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomii. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość). Niemniej, jako aktualna praktyka kliniczna wynikająca z braku kolejnych linii leczenia niezabiegowego, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w docelowej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.

Na podstawie opinii [REDAKTOWANE] (chirurga dziecięcego) w zależności od sytuacji klinicznej będącej wypadkową stanu pacjenta, okoliczności operacji (nagła bądź planowa), dostępności odpowiednich narzędzi i doświadczenia chirurga) możliwe jest wykonanie operacji jedno- lub dwuetapowej:

- jednoetapowa – jednoczesna proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego, bez czasowej ileostomii. Z perspektywy pacjenta jest to najlepsze rozwiązanie, jednak wiążące się z możliwością wystąpienia powikłań;
- dwuetapowa – polegająca na wykonaniu proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii (minimum po 6 tygodniach – czas uzależniony od przebiegu gojenia się po pierwszej operacji i stanu dziecka). Jest wykonywany u 95% pacjentów pediatrycznych.

W związku z powyższą opinią założono, że standardową techniką operacyjną będzie zabieg kolektomii wykonywany w dwóch etapach.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że poniższa analiza dotyczy leczenia indukcyjnego łącznie z leczeniem podtrzymującym. Ze względu na ograniczoną dostępność danych nie jest możliwe przeprowadzenie niezależnej, wiarygodnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz dla terapii podtrzymującej, w przypadku której można byłoby rozważać alternatywne terapie lekowe (m. in. azatiopryna).

Dodatkowo wątpliwości analityków budzi uwzględnienie dwuetapowego zabiegu kolektomii, co nie zgadza się z danymi udostępnionymi przez NFZ (szczegóły patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*).

Oprócz tego zdaniem ekspertów klinicznych istnieje możliwość podawania leków biologicznych (infliksymbab) w ramach leczenia szpitalnego (JGP F 58), lecz zdaniem części ekspertów dostęp do takiego leczenia może być znacznie utrudniony z powodu braku akceptacji finansowego kierownictwa szpitali. Według szacunków wnioskodawcy w ramach BIA można założyć, że obecnie około 20% populacji docelowej stosuje infliksymbab w ramach leczenia szpitalnego (29 spośród 144 pacjentów). W związku z powyższym należałoby rozważyć wykonanie dodatkowego porównania kosztów stosowania infliksymbabu w ramach JGP z kosztami w ramach proponowanego programu lekowego (szczegóły patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*).

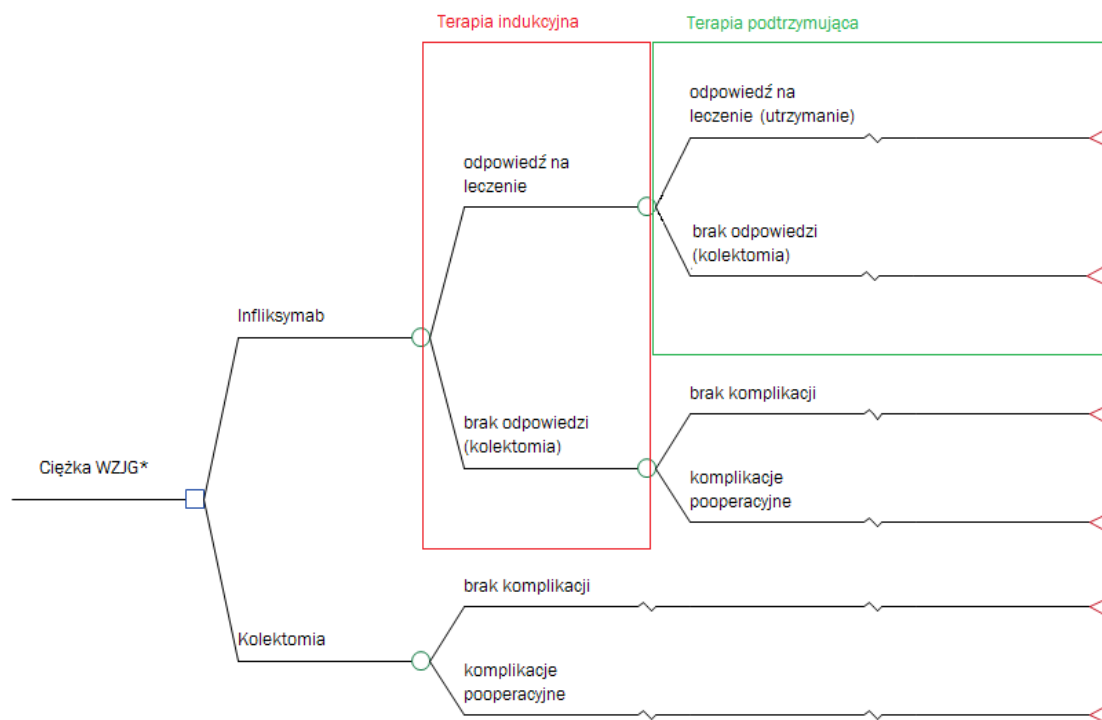
Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o prosty model decyzyjny przygotowany w programie *TreeAge Pro* na podstawie opracowanej analizy efektywności klinicznej. W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane:

- z badań zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej (m. in. odpowiedź na leczenie - *Turner 2010*);
- zidentyfikowanych analiz ekonomicznych (użyteczności stanów zdrowia - *Chaudhary 2013, Puneekar 2010*);
- opinii eksperckich (m. in. parametry kosztowe - uwzględniono opinie 4 ekspertów medycznych: [REDAKTOWANE])

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia wiarygodności niniejszej analizy ze względu na brak danych wysokiej jakości, szczególnie z zakresie efektywności klinicznej. Populacja włączona do badania *Turner 2010* nie w pełni odzwierciedla populację wnioskowaną (m. in. średnia ocena w skali PUCAI pacjentów nieodpowiadających na dożylną GKS to 66 +/- 13, jednak tylko 54% spośród tych pacjentów charakteryzowało się PUCAI > 65 – kryterium kwalifikacji do programu lekowego). Dodatkowo w badaniu tym infliksymab przyjmowało tylko 33 pacjentów (jedynie 17 przyjmowało terapię podtrzymującą). Należy jednak podkreślić, że nie zidentyfikowano danych wyższej jakości.

Poniżej przedstawiono strukturę wykorzystanego modelu decyzyjnego.



\*Zgodnie z projektem programu lekowego dla WZJG u dzieci i młodzieży do programu mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena  $\geq 65$  punktów w skali PUCAI), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

**Rysunek 2. Struktura modelu analizy ekonomicznej**

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model wnioskodawcy:

- Prosty model decyzyjny z rocznym horyzontem czasowym zgodnym z okresem obserwacji pacjentów w badaniu *Turner 2010*, na którym oparto modelowanie przebiegu choroby.
- Nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku (w ramach analizy wrażliwości testując długość horyzontu czasowego uwzględniono prawidłowe stopy dyskontowe).
- Populację docelową stanowią pacjenci w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena  $\geq 65$  punktów w skali PUCAI), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną

(AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do programu lekowego z zastosowaniem infliksymabu lub do zabiegu chirurgicznego – kolektomii.
- W przypadku braku odpowiedzi na leczenie infliksymabem wykonywany jest zabieg kolektomii w dwóch etapach (proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii). A zatem kolektomia jest nie tylko komparatorem, ale i jednym ze stanów zdrowotnych w modelu w ramieniu infliksymabu.
- Średnia wieku pacjentów w badaniu *Turner 2010* wynosi 12,9 lat ( $\pm 3,9$  lat). W publikacji nie podana została średnia masa ciała pacjentów uczestniczących w badaniu. Masę ciała pacjentów zaczerpnięto z polskiego badania dotyczącego nadwagi i otyłości u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą zapalną jelit *Pituch 2015*.
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty infliksymabu, koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna oraz mesalazyna), koszty hospitalizacji (obejmujące koszty kwalifikacji do leczenia w ramach PL), pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (podania leku, diagnostyki i monitorowania), koszty zabiegu kolektomii i powikłań pooperacyjnych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych po operacji.
- Schemat postępowania w trakcie terapii infliksymabem oraz dawkowanie leku biologicznego ustalony został na podstawie proponowanego programu lekowego, opinii ekspertów klinicznych oraz ChPL.
- Koszt pierwszego podania infliksymabu, koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego, koszty leczenia towarzyszącego oraz koszty diagnostyki i monitorowania (przez pierwsze 9 dni w trakcie, których pacjent jest hospitalizowany) będą rozliczone w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjentów z WZJG (grupa JGP F58). Płatnik publiczny będzie ponosił dodatkowo koszt pierwszej dawki leku. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie infliksymabem chory zostaje wypisany ze szpitala, a następne podania leku będą realizowane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu.
- Na podstawie opinii ekspertów klinicznych założono, że w trakcie terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej infliksymabem pacjenci otrzymują terapię towarzyszącą (azatiopryna oraz mesalazyna). Chorzy, u których wykonano zabieg kolektomii nie wymagają dodatkowego leczenia farmakologicznego, natomiast po przeprowadzeniu operacji zgłaszają się na wizyty kontrolne. Wizyta pohospitalizacyjna będzie się odbywać średnio po 2 tygodniach od wypisania pacjenta ze szpitala, natomiast kolejne wizyty realizowane w poradni gastroenterologicznej dla dzieci powinny odbywać się raz na 3 miesiące (średnio co 13 tygodni).
- Zgodnie z proponowanym programem lekowym leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Pacjenci, u których utrzymano odpowiedź na leczenie w trakcie całego horyzontu czasowego otrzymują 8 podań infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w ciągu roku (tj. w 0, 2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni).
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego są w modelu skalkulowane w zależności od długości przyjmowania infliksymabu (tj. do czasu zakończenia leczenia w ramach programu).
- Na podstawie opinii eksperta założono, że średni czas hospitalizacji pacjentów po zabiegu kolektomii będzie wynosił 7 dni, zarówno dla pierwszego jak i drugiego etapu. Natomiast przerwa pomiędzy wykonaniem pierwszego a drugiego zabiegu to ok. 2 miesiące tj. 8 tygodni.
- W przypadku wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych, długość hospitalizacji pacjentów zostaje wydłużona. Na podstawie opinii eksperta przyjęto, że pacjent będzie miał przedłużoną hospitalizację średnio o 7 dni. Ponieważ brak jest wyceny punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany JGP, w analizie przyjęto, że płatnik publiczny nie będzie ponosił dodatkowych kosztów związanych z wystąpieniem powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych.
- Prawdopodobieństwa uzyskania i utrzymania odpowiedzi na leczenie infliksymabem w badanej populacji oszacowano na podstawie danych z badania *Turner 2010*.
- W badaniu *Turner 2010* nie podano informacji, po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii indukcyjnej. Na podstawie przedstawionych wyników, można wnioskować, iż pacjenci, u

których wystąpiła odpowiedź po pierwszej dawce infliksymabu w fazie indukcji utrzymują odpowiedź do momentu oceny kontynuowania leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Wg wytycznych klinicznych *ESPGHAN* leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (*Turner 2011*) ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 7-10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymabu w terapii indukcyjnej. Na tej podstawie w modelu założono, że ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 9 dniu (średnia 8,5 dnia) od podania pierwszej dawki w ramach terapii indukcyjnej. Należy podkreślić, iż wczesna odpowiedź na leczenie u pacjentów z ciężką postacią WZJG ma na celu uniknięcie zabiegu kolektomii. Zatem, w badaniu *Turner 2010* odpowiedź na leczenie zdefiniowano, jako wczesną odpowiedź na leczenie po podaniu 1 dawki INF. W przypadku braku odpowiedzi, pacjent jest kwalifikowany do zabiegu kolektomii, natomiast odpowiadający na leczenie kontynuują przyjmowanie infliksymabu (u tych pacjentów odpowiedź na leczenie zostaje utrzymana).

- Z uwagi na brak informacji dotyczącej czasu wykonania zabiegu kolektomii w trakcie terapii podtrzymującej w badaniu *Turner 2010* (podana średnia wynika z ChPL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni), przyjęto, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w tym okresie zabieg ten zostanie wykonany w połowie cyklu tj. w 30 tygodniu. Analogiczne założenie poczynili autorzy zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG.
- U pacjentów, u których wykonano zabieg kolektomii albo występują powikłania pooperacyjne, lub pacjent znajduje się w tak zwanej remisji pooperacyjnej (brak komplikacji). W analizie przyjęto, że powikłania pooperacyjne pojawiają się do 60 dni po zabiegu kolektomii (powikłania krótkoterminowe). Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy (1 rok) nie analizowano komplikacji długoterminowych takich jak zapalenie zbiornika jelitowego (*pouchitis*) czy wystąpienie "*pouch failure*". Przyjęcie powyższego założenia jest podejściem konserwatywnym. Komplikacje te nie były również analizowane w ramach analizy wrażliwości testującej długość horyzontu czasowego.
- Z uwagi na brak informacji w badaniu *Turner 2010* dotyczących wystąpienia powikłań pooperacyjnych u pacjentów, u których wykonano zabieg kolektomii prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań skalkulowano na podstawie metaanalizy proporcji w oparciu o badania zidentyfikowane w zakresie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej. Przegląd systematyczny *Yang 2012* oraz wyniki badań *Schauffer 2012*, *Soon 2014* wskazują, że rodzaj zastosowanej terapii (tj. inhibitorów kalcyneuryny, tiopuryn czy infliksymabu) nie ma wpływu na częstość wystąpienia późniejszych powikłań pooperacyjnych. Zastosowanie terapii infliksymabem przed zabiegiem kolektomii nie jest związane z większym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych.
- Pacjenci rozpoczynają leczenie z określoną użytecznością wyjściową (użyteczność dla ciężkiej WZJG), która zostaje podwyższona w przypadku odpowiedzi na leczenie (biologiczne i kolektomię) bądź obniżona w przypadku wykonania zabiegu kolektomii (w trakcie hospitalizacji związanej z zabiegiem i powikłaniami pooperacyjnymi).
- Z uwagi na brak użyteczności dla ocenianych stanów zdrowotnych w modelu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wartości te zaczerpnięto z publikacji zidentyfikowanych dla szerszej populacji (osób dorosłych).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym.

Horyzont 1 roku jest zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu klinicznym *Turner 2010* włączonym do analizy efektywności klinicznej, na podstawie, którego przeprowadzono modelowanie przebiegu ocenianej jednostki chorobowej. Ponadto należy zauważyć, iż zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać, aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej (roczny horyzont będzie maksymalnym czasem leczenia w proponowanym programie lekowym). Należy zwrócić uwagę, że ekstrapolacja wyników poza okres obserwacji badań klinicznych byłaby obciążona bardzo dużą niepewnością.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Zdaniem analityków AOTMiT roczny horyzont czasowy może nie odzwierciedlać wszystkich możliwych kosztów oraz następstw zdrowotnych w przypadku choroby przewlekłej, jaką jest WZJG (m. in. możliwość utraty odpowiedzi na leczenie po okresie terapii infliksymabem, która mogłaby prowadzić do konieczności zabiegu kolektomii). Ze względu na brak danych długookresowych oszacowania takie będą obciążone niepewnością, dlatego dłuższy horyzont czasowy (2, 5 i 10-letni) uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo

należy podkreślić, że zdaniem ekspertów klinicznych istnieje możliwość ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego, potwierdzają to również dane udostępnione przez NFZ. Podsumowując zdaniem analityków AOTMiT roczny horyzont czasowy może być niewystraszający dla uchwycenia wszystkich możliwych kosztów oraz efektów zdrowotnych, nie wprowadza jednak dodatkowej niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji badań.

W związku z przyjętym rocznym horyzontem czasowym nie uwzględniono dyskontowania, jednak w wariantach analizy wrażliwości uwzględniających dłuższy horyzont czasowy uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów i 3,5 stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach proponowanego programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje umieszczenie leku w grupie limitowej, w której znajduje się on obecnie - „1050.3, blokery TNF – infliksimab”. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie wynosi [redacted] (urzędowa cena zbytu – [redacted]). Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS [redacted]).

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli przedstawiono parametry wejściowe modelu wykorzystanego przez autorów AE wnioskodawcy oraz ich wartości testowane w ramach analizy wrażliwości wraz z ich uzasadnieniem.

Tabela 24. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

Parametr	Wartość/założenie		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (zakres zmienności)	Uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
<b>Masa ciała</b>	43,2 kg (SD=14,8 kg)	min: 28,4 kg max: 58 kg	<u>Analiza podstawowa:</u> wartość średnia z badania <i>Pituch 2015</i> (Badanie dotyczące nadwagi i otyłości u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą zapalną jelit). <u>Analiza wrażliwości:</u> minimalna i maksymalna masa ciała pacjentów z wykorzystaniem odchylenia standardowego z badania <i>Pituch 2015</i>
<b>Zużycie pełnych fiolek infliksymabu</b>	zużycie infliksymabu na dawkę: 216 mg	zużycie infliksymabu na dawkę: 300 mg (3 pełne fiołki)	<u>Analiza podstawowa:</u> uwzględnienie mg zużytej substancji czynnej. <u>Analiza wrażliwości:</u> uwzględnienie zużycia pełnych fiolek infliksymabu przypadających na 1 dawkowanie.
<b>Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta</b>	perspektywa NFZ: 3,86 PLN/dzień (=1,20 PLN+2,66 PLN) perspektywa wspólna: 4,12 PLN/dzień (=1,34 PLN+2,78 PLN)	perspektywa NFZ: 3,82 PLN/dzień (=1,14 PLN+2,68 PLN) perspektywa wspólna: 6,92 PLN/dzień (=1,67 PLN+5,25 PLN)	<u>Analiza podstawowa:</u> do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta - Azatiopryna/ <i>Imuran</i> , tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.); Mesalazyna/ <i>Asamax 500</i> , tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.). <u>Analiza wrażliwości:</u> do oszacowania kosztów wybrano najwyższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta - Azatiopryna/ <i>Imuran</i> , tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.); Mesalazyna/ <i>Pentasa</i> , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.).
<b>Odsetek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące</b>	100% azatiopryna 100% mesalazyna	51,75% azatiopryna 52,57% mesalazyna	<u>Analiza podstawowa:</u> na podstawie opinii ekspertów medycznych. <u>Analiza wrażliwości:</u> średnia w oparciu o badania obserwacyjne dla WZJG postać umiarkowana do ciężkiej ( <i>Turner</i> )

			2013, Hyams 2010, Hyams 2012).
<b>Prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych</b>	0,2408	minimalne: 0,08 maksymalne: 0,42	<u>Analiza podstawowa:</u> metaanaliza proporcji na podstawie odnalezionych badań. <u>Analiza wrażliwości:</u> min. i maks. zakres podany w badaniach na podstawie, których przeprowadzono metaanalizę proporcji.
<b>Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem</b>	9 dzień od podania pierwszej dawki infliksymabu (średnia 7-10 dni)	7 dzień od podania pierwszej dawki infliksymabu	<u>Analiza podstawowa:</u> wg wytycznych klinicznych <i>ESPGHAN</i> leczenia WZJG u dzieci i młodzieży ( <i>Turner 2011</i> ) ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 7-10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymabu w terapii indukcyjnej. Na tej podstawie w modelu założono, że ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 9 dniu (średnia 8,5 dnia) od podania pierwszej dawki w ramach terapii indukcyjnej. <u>Analiza wrażliwości:</u> minimalny czas oceny odpowiedzi na leczenie infliksymabem wg wytycznych <i>ESPGHAN</i> leczenia WZJG u dzieci i młodzieży.
<b>Użyteczność mierzona metodą TTO</b>	aktywna postać WZJG: 0,42 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,88 stan po zabiegu kolektomii: 0,60 komplikacje pooperacyjne: 0,42	aktywna postać WZJG: 0,49 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,79 stan po zabiegu kolektomii: 0,63 komplikacje pooperacyjne: 0,49	<u>Analiza podstawowa:</u> w oparciu o publikacje dla szerszej populacji (osób dorosłych): <i>Chaudhary 2013, Punekar 2010</i> . Użyteczności mierzone metodą <i>EQ-5D</i> . <u>Analiza wrażliwości:</u> W oparciu o publikacje dla szerszej populacji (osób dorosłych): <i>Chaudhary 2013, Punekar 2010</i> . Użyteczności mierzone metodą <i>TTO</i> .
<b>Użyteczność mierzona metodą VRS</b>	aktywna postać WZJG: 0,42 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,88 stan po zabiegu kolektomii: 0,60 komplikacje pooperacyjne: 0,42	aktywna postać WZJG: 0,41 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,82 stan po zabiegu kolektomii: 0,50 komplikacje pooperacyjne: 0,41	<u>Analiza podstawowa:</u> w oparciu o publikacje dla szerszej populacji (osób dorosłych): <i>Chaudhary 2013, Punekar 2010</i> . Użyteczności mierzone metodą <i>EQ-5D</i> . <u>Analiza wrażliwości:</u> W oparciu o publikacje dla szerszej populacji (osób dorosłych): <i>Chaudhary 2013, Punekar 2010</i> . Użyteczności mierzone metodą <i>VRS</i> .
<b>Horyzont czasowy</b>	1 rok	2 lata, 5 lat, 10 lat	<u>Analiza podstawowa:</u> horyzont zgodny z horyzontem badania <i>Turner 2010</i> i maksymalnym czasem leczenia w proponowanym programie lekowym <u>Analiza wrażliwości:</u> założenia własne.

### Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), które są związane z realizacją proponowanego programu lekowego oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.: koszty infliksymabu, koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna oraz mesalazyna), koszty hospitalizacji z powodu WZJG, pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (podanie leków, diagnostyka i monitorowanie), koszty zabiegu kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych, koszty wizyt ambulatoryjnych po operacji. Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. W poniższych tabelach przedstawiono wartości kosztów przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy.

**Tabela 25. Koszt infliksymabu**

	Terapia indukcyjna	Terapia podtrzymująca
Koszt jednostkowy infliksymabu [PLN/mg]		
Zalecane dawkowanie	5 mg/kg mc.	5 mg/kg mc.
Masa ciała [kg]	43,2	43,2
Zużycie leku (dawka jednorazowa) [mg]	216,00	216,00
Częstość podania	0, 2, 6 tygodniu	co 8 tygodniu od zakończenia terapii indukcyjnej
Koszt dawki [PLN]		

\* - wartości bez RSS / z RSS

**Tabela 26. Koszt podania, diagnostyki i monitorowania w ramach proponowanego programu lekowego**

Element kosztów	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Podanie infliksymabu (infuzja dożylna)*	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)	10	52,00	520,00
Diagnostyka i monitorowanie programu lekowego	Diagnostyka w programie Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (5.08.08.0000062)	16	52,00	832,00

\* - Koszt pierwszego podania infliksymabu będzie się zawierać w koszcie hospitalizacji pacjenta z powodu WZJG (JGP F58).

Założono, że schemat monitorowania leczenia infliksymabem u dzieci jest zbliżony do schematu monitorowania u dorosłych, dla których istnieje program leczenia WZJG („Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) przyjęto, że koszty badań diagnostycznych związane z monitorowaniem leczenia u dzieci będą wycenione tak jak dla świadczenia „diagnostyka w programie „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (5.08.08.0000062)” tj. ryczałt roczny 16 punktów. W modelu koszty diagnostyki są skalkulowane w zależności od długości przyjmowania infliksymabu (tj. do czasu zakończenia leczenia w ramach PL). W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem w ciągu pierwszych 9 dni koszt diagnostyki i monitorowania będzie się zawierał w koszcie związanym z hospitalizacją w ramach grupy F58 (patrz niżej tabela 28).

### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zauważyć, że ryczałt za diagnostykę dotyczy programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę. Trudno jednoznacznie oszacować jaką wartość tego parametru należy przyjąć, jednak wartość przyjęta przez wnioskodawcę wydaje się być zaniżona - szczegóły patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*.

**Tabela 27. Koszt terapii towarzyszącej (azatiopryna i mesalazyna)**

Substancja	Dawkowanie	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]		Koszt za dzienną dawkę [PLN/dawkę dzienną]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Azatiopryna	2,5 mg/kg m.c*/dobę	0,0111	0,0124	1,2027	1,3357
Mesalazyna	30-50 mg/kg mc./dobę	0,0015	0,0016	2,6587	2,7817



	(średnio 40 mg/kg/mc.*)				
<b>Łącznie koszty terapii towarzyszącej/dzień</b>				<b>3,8614</b>	<b>4,1175</b>

W analizie podstawowej przyjęto zgodnie z opinią ekspertów medycznych, że wszyscy pacjenci będą otrzymywali terapię towarzyszącą w trakcie leczenia infliksymabem.

**Tabela 28. Koszt hospitalizacji z powodu WZJG (JGP F58)**

Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupą	Uwagi
F58 Choroby zapalne jelit (5.51.01.00 06058)	80	52,00	4 160,00	29	nie obejmuje stosowania substancji czynnej stanowiącej świadczenie gwarantowane w ramach programu lekowego, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2013 r. (Dz. Urz. MZ, poz. 42)

Na podstawie wytycznych dotyczących leczenia WZJG (*ESPGHAN*) przyjęto, że u pacjentów rozpoczynających terapię infliksymabem ocena odpowiedzi na leczenie następuje w 9 dniu od podania pierwszej dawki. Przez ten okres pacjenci będą hospitalizowani w ramach grupy F58. Koszt hospitalizacji pokrywa koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego, koszty podania leku (koszt infliksymabu jest dodatkowo rozliczany), koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie 9 dni) oraz koszty terapii towarzyszącej w trakcie pobytu chorego w szpitalu. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie infliksymabem chory opuszcza szpital, a podanie kolejnych dawek będzie się odbywać w ramach hospitalizacji związanej z programem lekowym.

**Tabela 29. Koszt zabiegu kolektomii**

Etap zabiegu	Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupą
Pierwszy etap	F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051)	153	52	7 956,00	-
Drugi etap	F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051)	153	52	7 956,00	-

Zgodnie z opinią eksperta medycznego ██████████ możliwe jest wykonanie operacji jedno- lub dwuetapowej:

- Jednoetapowa – jednoczesna proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego, bez czasowej ileostomii. Z perspektywy pacjenta jest to najlepsze rozwiązanie, jednak wiążące się z możliwością powikłań.
- Dwuetapowa – polegająca na wykonaniu proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii (minimum po 6 tygodniach – czas uzależniony od przebiegu gojenia się po pierwszej operacji i stanu dziecka). Jest wykonywany u 95% pacjentów pediatrycznych.

Na podstawie powyższej opinii autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili koszty zabiegu kolektomii wykonywanej w dwóch etapach. Na podstawie opinii powyższego eksperta założono, że średni czas hospitalizacji pacjentów po zabiegu kolektomii będzie wynosił 7 dni, zarówno dla pierwszego jak i drugiego etapu. Natomiast przerwa pomiędzy wykonaniem pierwszego, a drugiego zabiegu to ok. 2 miesiące. W przypadku wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych, długość hospitalizacji pacjentów zostaje wydłużona. W katalogu JGP dla grupy F51 nie ma podanej liczby dni pobytu finansowania grupą. Brak jest również wyceny punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą. Przyjęto więc, że przedłużona hospitalizacja z powodu komplikacji pooperacyjnych przynosi straty dla szpitali, gdyż zgodnie z katalogiem nie ma możliwości wyceny przedłużonego pobytu pacjenta w szpitalu. Z tego względu w analizie przyjęto, że płatnik publiczny nie będzie ponosił dodatkowych kosztów związanych z wystąpieniem powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Przyjęte dane kosztowe odnośnie kosztów jednostkowych są prawidłowe i zgodne ze stanem obowiązującym na dzień przekazania AWA. Jednak na podstawie analizy danych NFZ (pismo znak: DAS.036.35.2015.W.33677.JS, z dnia 27.11.2015 r.) należy stwierdzić, że w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat zdecydowana większość (84%) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny. Dodatkowo dane NFZ wskazują, że większość zabiegów rozliczana była w ramach JGP F52 (93%). Wynika z tego, że założenie wnioskodawcy, w stosunku do danych NFZ, może prowadzić do znacznego przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora – dwukrotne rozliczenie grupy JGP F51 (koszt F51 – 7 956 PLN; koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii – 15 912 PLN), zamiast pojedynczego rozliczenia grupy F52 (koszt F52 – 6 475 PLN). Szczegóły patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*.

**Tabela 30. Koszt wizyt ambulatoryjnych po zabiegu kolektomii**

Parametr	Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Pierwsza wizyta (poradnia chirurgii dziecięcej)	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne 5.30.00.0000001	4,0	9,15	36,60
Kolejne wizyty (poradnia gastroenterologiczna dla dzieci)	W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu 5.30.00.0000011	3,5	9,33	

Pierwsza wizyta po wykonanym zabiegu kolektomii będzie rozliczana w ramach świadczenia pohospitalizacyjnego, które realizowane jest w poradni przyszpitalnej, w okresie nie dłuższym niż trzydzieści dni od dnia zakończenia hospitalizacji, przez tego świadczeniodawcę, który udzielił danemu świadczeniobiorcy świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego (poradnia chirurgii dziecięcej). Kolejne wizyty realizowane będą w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, obejmującego ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy lub ocenę przebiegu leczenia, w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych (poradnia gastroenterologiczna dla dzieci). Na podstawie opinii ekspertów założono, że wizyta pohospitalizacyjna będzie się odbywać średnio po 2 tygodniach od wypisania pacjenta ze szpitala, natomiast kolejne wizyty realizowane w poradni gastroenterologicznej dla dzieci powinny odbywać się raz na 3 miesiące (średnio co 13 tygodni).

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy****5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****Tabela 31. Efekty zdrowotne**

Efekt zdrowotny	Infliksymab (INF)	Kolektomia (KOL)
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,76	0,59

**Tabela 32. Zestawienie kosztów**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Infliksymab	Kolektomia	Infliksymab	Kolektomia
Koszty infliksymabu		0,00		0,00
Koszty infliksymabu z uwzględnieniem RSS		0,00		0,00
Koszty terapii towarzyszącej		0,00		0,00
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG		0,00		0,00
Koszty podania		0,00		0,00

leków				
Koszty diagnostyki i monitorowania		0,00		0,00
Koszty kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych		15 912,00		15 912,00
Koszty wizyt ambulatoryjnych		171,17		171,17
Koszty łącznie bez uwzględnienia RSS	34 019,07	16 083,17	34 019,07	16 083,17
Koszty łącznie z uwzględnieniem RSS				

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Infliksymbab	Kolektomia	Infliksymbab	Kolektomia
Koszty całkowite [PLN]*	34 019,07 /	16 083,17	34 077,56 /	16 083,17
Koszt inkrementalny [PLN]*	17 935,90 /		17 994,40 /	
Efekt [QALY]	0,76	0,59	0,76	0,59
Efekt inkrementalny [QALY]	0,17		0,17	
ICUR [PLN/QALY]*	105 505,31 /		105 849,38 /	

\* - wartości bez RSS / z RSS

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie infliksymbabu w porównaniu z kolektomią jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR dla porównania infliksymbab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 105 505 PLN/QALY bez RSS; z RSS. Natomiast wartość ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oszacowano na 105 849 PLN/QALY bez RSS; z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (wartość progu na dzień przekazywania AWA – 125 955 PLN/QALY).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W ramach analizy efektywności klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości infliksymbabu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. A zatem w opinii analityków AOTMiT **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **współczynnik CUR porównywanych technologii jest równy** wynosi z perspektywy płatnika publicznego 370,22 PLN w rocznym horyzoncie czasowym. Powyższą cenę w 2-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na 150,13 PLN. W 5- i 10-letnim horyzoncie czasowym niemożliwe było oszacowanie ceny, przy której współczynniki CUR porównywanych technologii byłyby sobie równe ponieważ cena za opakowanie produktu leczniczego Remsima musiałaby być ujemna.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że powyższe ceny maksymalne oszacowano zrównując wartości współczynników CUR porównywanych technologii. Poniżej przedstawiono szacunki polegające na zrównaniu kosztów wnioskowanej technologii z kosztami technologii opcjonalnej (zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania** refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (zabieg kolektomii) nie jest możliwa do oszacowania (w żadnym z rozpatrywanych horyzontów czasowych oraz perspektyw analizy), ponieważ cena preparatu Remsima musiała być niższa od 0 PLN.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości opisano w rozdziale 5.1.2 Dane wejściowe do modelu. Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości jedynie z perspektywy płatnika publicznego, jako że wpływ badanych parametrów jest analogiczny bez względu na perspektywę analizy, a wyniki z obu perspektyw są bardzo zbliżone.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	INF [PLN]*	KOL [PLN]	INF [QALY]	KOL [QALY]	Różnica kosztów*	Różnica efektów	ICUR [PLN/QALY]*	zmiana
Stan podstawowy	34 019,07 /	16 083,17	0,76	0,59	17 935,90 /	0,17	105 505,31 /	-
Minimalna masa ciała z badania <i>Pituch 2015</i>	27 577,46 /	16 083,17	0,76	0,59	11 494,30 /	0,17	67 613,51 /	-35,91% /
Maksymalna masa ciała z badania <i>Pituch 2015</i>	40 460,67 /	16 083,17	0,76	0,59	24 377,51 /	0,17	143 397,11 /	35,91% /
Zużycie pełnych fiolek produktu <i>Remsima</i>	40 988,17 /	16 083,17	0,76	0,59	24 905,01 /	0,17	146 500,05 /	38,86% /
Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta	34 008,85 /	16 083,17	0,76	0,59	17 925,68 /	0,17	105 445,18 /	-0,06% /
Odsetek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań	33 598,50 /	16 083,17	0,76	0,59	17 515,33 /	0,17	103 031,36 /	-2,34% /
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych po zabiegu kolektomii	34 020,34 /	16 083,17	0,76	0,59	17 937,18 /	0,17	105 512,80 /	0,01% /
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych po zabiegu kolektomii	34 017,65 /	16 083,17	0,76	0,59	17 934,48 /	0,17	105 496,96 /	-0,01% /
Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem	34 022,85 /	16 083,17	0,77	0,59	17 939,69 /	0,18	99 664,93 /	-5,54% /
Użyteczność mierzona metodą TTO	34 019,07 /	16 083,17	0,72	0,62	17 935,90 /	0,10	179 359,02 /	70,00% /
Użyteczność mierzona metodą VRS	34 019,07 /	16 083,17	0,69	0,50	17 935,90 /	0,19	94 399,49 /	-10,53% /
Horyzont czasowy 2 lata	35 967,42 /	16 210,68	1,45	1,18	19 756,74 /	0,27	73 173,13 /	-30,65% /
Horyzont czasowy 5 lat	41 177,63 /	16 557,92	3,18	2,83	24 619,72 /	0,35	70 342,05 /	-33,33% /
Horyzont czasowy 10 lat	43 008,24 /	17 034,80	5,60	5,24	25 973,44 /	0,36	72 148,45 /	-31,62% /

\* - wartości bez RSS / z RSS

Bardzo duży wpływ na wyniki analizy ma przyjęta masa ciała leczonych infliksymabem pacjentów (masa w sc. podstawowym – 43,2 kg; min 28,4 kg; max. 58 kg), zmiana masy ciała o 14,8 kg skutkuje zmianą wartości ICUR na poziomie ok. 36%.

Znaczny wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie przyjętych użyteczności stanów zdrowia. Przyjmując użyteczności mierzone metodą VRS zamiast EQ-5D można zaobserwować spadek wartości ICUR o ok. 10,5%. Diametralny wpływ na wyniki ma natomiast przyjęcie użyteczności mierzonej metodą TTO – uwzględnienie tak mierzonych użyteczności skutkuje 70% wzrostem wartości ICUR.

Należy zwrócić uwagę na znaczny wpływ na wyniki wydłużana horyzontu czasowego analizy. Wydłużenie horyzontu czasowego z 1 roku do 2 lat skutkuje obniżeniem wartości ICUR o ok. 30%. Spadek wartości ICUR wynika ze wzrostu inkrementalnej różnicy efektów zdrowotnych na korzyść infliksymabu (wzrost kosztów związany z zabiegami kolektomii również ma miejsce, jednak decydującą rolę odgrywa wzrost różnicy efektów).

Podsumowując duży wpływ na wyniki analizy ma założenie odnośnie przyjętej masy ciała leczonych infliksymabem pacjentów, dodatkowo bardzo dużą zmianę wartości ICUR odnotowano przy zmianie metody mierzenia użyteczności stanów zdrowia – przyjmując metodę TTO wartość ICUR wzrasta o 70% (przyjmuje wartość 179 359 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS). Znaczny wpływ na obniżenie wartości ICUR (obniżenie o ok. 30%) ma natomiast przyjęcie dłuższego niż rok horyzontu czasowego. Szczególnie negatywny wpływ na ocenę wiarygodności niniejszej analizy ma znaczna zmiana wyniku w zależności od przyjętej metody pomiaru użyteczności stanów zdrowia.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator uwzględniono zabieg kolektomii. Należy zwrócić uwagę, że poniższa analiza dotyczy leczenia indukcyjnego łącznie z leczeniem podtrzymującym. Ze względu na ograniczoną dostępność danych nie jest możliwe przeprowadzenie niezależnej, wiarygodnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz dla terapii podtrzymującej, w przypadku której można byłoby rozważyć alternatywne terapie lekowe (m. in. azatiopryna).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Należy zwrócić uwagę, że ze względu na przewlekły charakter choroby i prawdopodobny znaczący wpływ na koszty pośrednie zasadne byłoby również rozpatrzenie wyników z perspektywy społecznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że uwzględnione dane kliniczne są niskiej jakości. Populacja włączona do badania <i>Turner 2010</i> nie w pełni odzwierciedla populację wnioskowaną (m. in. średnia ocena w skali PUCAI pacjentów nieodpowiadających na dożylny GKS to 66 +/- 13, jednak tylko 54% spośród tych pacjentów charakteryzowało się PUCAI > 65 – kryterium kwalifikacji do programu lekowego). Dodatkowo w badaniu tym infliksymab przyjmowało tylko 33 pacjentów (jedynie 17 otrzymywało terapię podtrzymującą). Powyższe stanowi ograniczenie niniejszej analizy, nie zidentyfikowano jednak danych wyższej jakości.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Roczny horyzont czasowy może być niewystraszający dla uchwycenia wszystkich możliwych kosztów oraz efektów zdrowotnych, nie wprowadza jednak dodatkowej niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza okres obserwacji badań.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W ramach analizy podstawowej uwzględniono roczny horyzont czasowy, więc nie dyskontowano efektów i kosztów. W ramach analizy wrażliwości testując dłuższe horyzonty czasowe przyjęto prawidłowe stopy dyskontowe.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w ramach analizy podstawowej zostały poprawnie uzasadnione (jednak pochodziły z populacji dorosłej – z powodu braku takich danych dla populacji wnioskowanej), dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano odmienne zestawy użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniając kluczowe parametry modelu.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu jest prawidłowa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W modelu uwzględniono poprawnie wszystkie kluczowe stany. W strukturze wykorzystanego przez wnioskodawcę modelu nie zidentyfikowano błędów. Wynikiem modelowania były koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Pewne wątpliwości budzi przyjęta długość horyzontu czasowego w ramach analizy podstawowej (1 rok) – wydaje się zbyt krótka, należy jednak podkreślić, że parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wydłużenie horyzontu czasowego wiąże się z obniżeniem wartości ICUR – szczegóły patrz rozdział 5.2.3 *Wyniki analizy wrażliwości*.

Model wykorzystany przez wnioskodawcę ma postać prostego drzewa decyzyjnego. Wybrana przez wnioskodawcę technika wykonania modelu ekonomicznego narzuciła pewne uproszczenie struktury modelu (brak możliwości pozostania w danym stanie, uwzględnienia większej liczby zależności między stanami). Jednak w ramach analizy wrażliwości, testując długość horyzontu czasowego, zastosowano model Markowa o długości jednego cyklu równej jeden rok. Przyjęcie tak dużej wartości długości cyklu nie powinno jednak wiązać się ze znaczącym wpływem na wyniki analizy i nie ma wpływu na wiarygodność wnioskowania.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w leczeniu WZJG refundowana jest jedynie terapia indukcyjna infliksymbabem (3 pierwsze dawki leku) dorosłych chorych. Populacja pediatryczna (w tym wnioskowana populacja w wieku 6-17 lat) nie ma obecnie możliwości leczenia biologicznego, jednak zdaniem ekspertów klinicznych istnieje możliwość podawania leków biologicznych (infliksymbab) w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP F 58), lecz zdaniem części ekspertów dostęp do takiego leczenia może być znacznie utrudniony z powodu braku akceptacji finansowego kierownictwa szpitali. Według szacunków wnioskodawcy w ramach BIA można założyć, że obecnie około 20% populacji docelowej stosuje infliksymbab w ramach lecznictwa szpitalnego (29 spośród 144 pacjentów). W związku z powyższym należałoby rozważyć wykonanie dodatkowego porównania kosztów stosowania infliksymbabu w ramach JGP z kosztami w ramach proponowanego programu lekowego (patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe do modelu cechuje duża niepewność, odnosi się to w szczególności do danych o efektywności klinicznej. Również dane odnośnie użyteczności stanów zdrowia mogą nie odpowiadać rzeczywistości, gdyż pochodzą z badań populacji dorosłych chorych. Należy jednak podkreślić, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie odnaleziono danych wyższej jakości, więc nie było możliwości wykorzystania bardziej wiarygodnych danych. Dane związane z zabiegiem kolektomii pochodzą z opinii eksperta i nie są zbieżne z danymi udostępnionymi przez NFZ. Wszystko powyższe wskazuje na niską wiarygodność wyników niniejszej analizy.

Największe wątpliwości budzi brak danych wysokiej jakości odnośnie efektywności klinicznej. Należy zwrócić uwagę na fakt, że populacja włączona do badania *Turner 2010*, na którym bazuje niniejsza analiza, nie w pełni odzwierciedla populację wnioskowaną (m. in. średnia ocena w skali PUCAI pacjentów nieodpowiadających na dożylną GKS to 66 +/- 13, jednak tylko 54% spośród tych pacjentów charakteryzowało się PUCAI > 65 – kryterium kwalifikacji do programu lekowego). Dodatkowo w badaniu tym infliksymbab przyjmowało tylko 33 pacjentów. Spośród wszystkich pacjentów przyjmujących infliksymbab 17 otrzymywało terapię podtrzymującą, więc dane odnośnie utrzymania się odpowiedzi na leczenie w ciągu rocznej terapii pochodzą z próby liczącej zaledwie 17 pacjentów. Brak jednak danych lepszej jakości, tym niemniej niska jakość danych klinicznych stanowi kluczowe ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy.

Pewne wątpliwości budzą również przyjęte zestawy użyteczności stanów zdrowia. Poszczególne użyteczności przyjęto w oparciu o publikacje dla szerszej populacji (osób dorosłych): *Chaudhary 2013*, *Punekar 2010*. Należy zwrócić uwagę na brak odpowiednich danych dla wnioskowanej populacji (pacjenci w wieku 6-17 lat), więc nie było możliwości przyjęcia bardziej odpowiednich danych.

Przyjęte dane kosztowe odnośnie kosztów jednostkowych są prawidłowe i zgodne ze stanem obowiązującym na dzień przekazania AWA. Jednak na podstawie analizy danych NFZ (pismo znak: DAS.036.35.2015.W.33677.JS, z dnia 27.11.2015 r.) należy stwierdzić, że w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat zdecydowana większość (1 zabieg – 84%; 2 zabiegi – 10%; 3 zabiegi – 4%; 4 zabiegi – 2%; średnia pacjenta miał wykonane 1,24 zabiegu chirurgicznego) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny (na podstawie opinii eksperta autorzy AE wnioskodawcy założyli, że zabieg kolektomii będzie wykonywany w procedurze dwuetapowej – przyjęto, że zabieg wykonywany będzie w ramach JGP F51, która zostanie rozliczona dwukrotnie na każdego pacjenta). Dodatkowo dane NFZ wskazują, że większość zabiegów rozliczana była w ramach JGP F52 (93%). Wynika z tego, że założenie wnioskodawcy, w stosunku do danych NFZ, może prowadzić do znacznego przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora – dwukrotne rozliczenie grupy JGP F51 (koszt F51 – 7 956 PLN; koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii – 15 912 PLN), zamiast pojedynczego rozliczenia grupy F52 (koszt F52 – 6 475 PLN). Z powodu powyższej rozbieżności założeń autorów AE wnioskodawcy z danymi NFZ analitycy przeprowadzili obliczenia z uwzględnieniem kosztów zabiegu kolektomii na podstawie danych NFZ – szczegóły patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*.

Dodatkowo należy zauważyć, że koszt ryczałtu za diagnostykę przyjęty przez autorów AE wnioskodawcy dotyczy programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymbabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę. Trudno jednoznacznie oszacować jaką wartość tego parametru należy przyjąć, jednak wartość przyjęta przez wnioskodawcę wydaje się być zaniżona, co będzie miało wpływ na niedoszacowanie kosztów w ramieniu ocenianej interwencji (zaniżenia wartości ICUR) – szczegóły patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Analitycy Agencji przeprowadzili walidację modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku oraz na dzień przekazywania AWA;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,
- sprawdzenie poprawności działania modelu poprzez wprowadzenie wartości zerowych.

Przeprowadzona przez analityków walidacja wykazała, że w powyższym zakresie model jest prawidłowy, a ponadto nie zawiera błędów w użytych w nim formułach, więc wyniki uzyskane za jego pomocą można uznać za wiarygodne, niepewność wnioskowania związana jest jedynie z niepewnością danych wejściowych do modelu.

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych danych.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która oceniałaby infliksymab w analizowanej populacji docelowej. Zidentyfikowano jedynie analizy dla populacji osób dorosłych. Odnaleziono dwie publikacje – *Chaudhary 2013* oraz *Punekar 2010* – odnoszące się do dorosłych chorych z WZJG. Obie powyższe analizy wykonano w rocznym horyzoncie czasowym, co jest zbieżne z założeniami analizy wnioskodawcy. Uzyskane wyniki zdrowotne również są zbieżne do wyników analizy wnioskodawcy: QALY dla infliksymabu 0,80 vs 0,76 w analizie wnioskodawcy; QALY dla kolektomii 0,58 vs 0,59 w analizie wnioskodawcy. Należy zauważyć, że wartości użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie pochodzą z powyższych publikacji co może częściowo tłumaczyć zbieżność uzyskanych wyników. Trudno jednoznacznie zweryfikować poprawność modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę porównując wyniki z wynikami dla populacji dorosłej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy AOTMiT oszacowali wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania** refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (zabieg kolektomii). Wyniki tych szacunków przedstawiono w rozdziale 5.2.2. *Wyniki analizy progowej*. Wyniki te bazują na wszystkich założeniach autorów AE wnioskodawcy w wskazuju, że brak jest możliwości oszacowania takiej ceny, ponieważ koszt infliksymabu musiałby być ujemny.

Dodatkowo z powodu rozbieżności pomiędzy założeniami odnośnie zabiegów kolektomii przyjętymi przez autorów AE wnioskodawcy a danymi udostępnionymi przez NFZ analitycy AOTMiT wykonali obliczenia uwzględniające koszt zabiegu kolektomii na podstawie danych NFZ oraz wyższą wartość kosztu za diagnostykę i monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego.

Na podstawie analizy danych NFZ (pismo znak: DAS.036.35.2015.W.33677.JS, z dnia 27.11.2015 r.) należy stwierdzić, że w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat zdecydowana większość pacjentów (1 zabieg – 84%; 2 zabiegi – 10%; 3 zabiegi – 4%; 4 zabiegi – 2%; **średnia pacjenta miał wykonane 1,24 zabiegu chirurgicznego**) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny (na podstawie opinii eksperta autorzy AE wnioskodawcy założyli, że zabieg kolektomii będzie wykonywany w procedurze dwuetapowej – przyjęto, że zabieg wykonywany będzie w ramach JGP F51, która zostanie rozliczona dwukrotnie na każdego pacjenta).



Dodatkowo dane NFZ wskazują, że większość zabiegów rozliczana była w ramach JGP F52 – 93%, natomiast JGP F51 – 7%.

Wynika z tego, że założenie wnioskodawcy, w stosunku do danych NFZ, może prowadzić do znacznego przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora (dwukrotne rozliczenie grupy JGP F51 - koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii – 15 912 PLN; natomiast średni koszt zabiegu na podstawie danych NFZ oszacowano na 8 157,55 PLN).

Dodatkowo należy zauważyć, że koszt ryczałtu za diagnostykę przyjęty przez autorów AE wnioskodawcy dotyczy programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymbabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę. Trudno jednoznacznie oszacować jaką wartość tego parametru należy przyjąć, jednak wartość przyjęta przez wnioskodawcę wydaje się być zaniżona, co będzie miało wpływ na niedoszacowanie kosztów w ramieniu ocenianej interwencji (zaniżenia wartości ICUR).

Tak jak pisano powyżej przyjęty koszt za diagnostykę i leczenie obejmuje 12 tygodni terapii (świadczeniodawca musi dokonać monitorowania leczenia nie rzadziej niż w 2, 6 i 12 tygodniu od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy zakłada terapię trwającą 12 miesięcy, a świadczeniodawca musi dokonać monitorowania leczenia nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku, natomiast podczas terapii podtrzymującej należy wykonywać badania nie rzadziej niż co 8 tygodni. Zatem w proponowanym programie lekowym monitorowanie leczenia może być wykonywane co najmniej 7 razy (2, 6, 14, 22, 30, 38 i 46 tydzień). Dla celów oszacowań własnych zasadnym wydaje się więc przyjęcie tego parametru na poziomie 2 razy wyższym niż zakłada wnioskodawca (przyjęto wartość 1 664 PLN zamiast wartość uwzględnionej przez wnioskodawcę 832 PLN).

Poniższe wyniki uwzględniają koszt zabiegu kolektomii na pacjenta równy 8 157,55 PLN (zamiast 15 912 PLN) oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia na poziomie 1 664 PLN (zamiast 832 PLN). Obliczenia przeprowadzono jedynie z perspektywy NFZ.

**Tabela 36. Wyniki obliczeń własnych Agencji**

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]	
	Infliksymbab	Kolektomia
Koszty całkowite [PLN]*	30 602,01	8 328,72
Koszt inkrementalny [PLN]*	22 273,29	
Efekt [QALY]	0,76	0,59
Efekt inkrementalny [QALY]	0,17	
<b>ICUR [PLN/QALY]*</b>	<b>131 019,36</b>	

\* - wartości bez RSS / z RSS

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie infliksymbabu w porównaniu z kolektomią jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR dla porównania infliksymbab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 131 019 PLN/QALY bez RSS; z RSS. Wartość bez RSS jest wyższa od obecnego progu efektywności kosztowej, natomiast wartość uwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (wartość progu na dzień przekazywania AWA – 125 955 PLN/QALY).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu kolektomii** nie jest możliwa do oszacowania (w żadnym z rozpatrywanych horyzontów czasowych oraz perspektyw analizy), ponieważ cena preparatu Remsima musiała być niższa od 0 PLN.

Dodatkowo dokonano oszacowania kosztów stosowania infliksymbabu w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu do kosztów jego stosowania w ramach JGP F58. Przyjęto wszystkie założenia wnioskodawcy, poza kosztem kolektomii (przyjęto wartość średnią na podstawie danych NFZ – 8 157,55 zamiast 15 912 PLN) oraz kosztem diagnostyki i monitorowania (przyjęto wartość 1 664 PLN zamiast 832 PLN). Założono, że koszty terapii towarzyszącej, koszty kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych stanowią koszty nieróżnicujące. Koszty różniące stanowią więc koszty infliksymbabu, koszty hospitalizacji z powodu WZJG (JGP F58), koszty podania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach proponowanego programu lekowego. Założono, że wszystkie podania infliksymbabu w ramieniu JGP będą rozliczone w ramach procedury F58, natomiast w ramieniu programu lekowego pierwsze podanie będzie

rozliczone w ramach JGP F58 (dodatkowo naliczany jest koszt samej substancji czynnej), a następne podania będą rozliczane w ramach programu lekowego (wraz z dodatkowym kosztem podania). Dodatkowo założono, że pierwsze dwie dawki infliksymabu w ramach ramienia JGP będą podane w ramach pojedynczej procedury F58 (pojedynczy koszt tej grupy obejmie 2 pierwsze dawki leku).

W powyższych obliczeniach wynika, że w rocznym horyzoncie czasowym koszt stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego jest droższy od kosztu jego stosowania w ramach JGP o [redacted]

#### 5.4. Komentarz Agencji

Niniejsza analiza, ze względu na brak danych, traktuje całościowo terapię infliksymabem. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie niezależnej oceny dla terapii indukcyjnej i terapii podtrzymującej, implikowałoby to jednak konieczność przeprowadzenia badania klinicznego pozwalającego wnioskować o poszczególnych etapach leczenia. W przypadku leczenia indukcyjnego prawidłowym komparatorem wydaje się być, przyjęta przez autorów analiz wnioskodawcy, kolektomia. Należy jednak zauważyć, że w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne stan pacjenta ulega poprawie i komparator dla leczenia podtrzymującego infliksymabem powinna stanowić terapia standardowa (m. in. 6-MP czy AZA).

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku samej terapii podtrzymującej należałoby spodziewać się odmiennych wyników analizy ekonomicznej w porównaniu do terapii podtrzymującej lub terapii uwzględniającej łącznie indukcję i podtrzymanie. Wynika to z faktu, że największy efekt terapeutyczny leczenia występuje w czasie leczenia indukcyjnego, natomiast w przypadku leczenia podtrzymującego (tylko u pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcję) celem leczenia jest utrzymanie odpowiedzi. W rozpatrywanym przypadku brak jest danych odnośnie efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego w porównaniu do innych terapii farmakologicznych (m. in. 6-MP czy AZA), nie jest więc również możliwe oszacowanie efektywności kosztowej tego etapu leczenia. Z powyższego wynika, że brak jest możliwości określenia optymalnego czasu trwania terapii infliksymabem, zarówno pod względem efektywności kosztowej jak i efektywności klinicznej.

Struktura modelu jest prawidłowa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W modelu uwzględniono poprawnie wszystkie kluczowe stany. W strukturze wykorzystanego przez wnioskodawcę modelu nie zidentyfikowano błędów. Pewne wątpliwości budzi przyjęta długość horyzontu czasowego w ramach analizy podstawowej (1 rok) – wydaje się zbyt krótka, należy jednak podkreślić, że parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wydłużenie horyzontu czasowego wiąże się z obniżeniem wartości ICUR. Model wykorzystany przez wnioskodawcę ma postać prostego drzewa decyzyjnego. Wybrana przez wnioskodawcę technika wykonania modelu ekonomicznego narzuciła pewne uproszczenie struktury modelu. Jednak w ramach analizy wrażliwości, testując długość horyzontu czasowego, zastosowano model Markowa o długości jednego cyklu równej jeden rok. Przyjęcie tak dużej wartości długości cyklu nie powinno jednak wiązać się ze znaczącym wpływem na wyniki analizy i nie ma wpływu na wiarygodność wnioskowania.

Dane wejściowe do modelu cechuje duża niepewność, odnosi się to w szczególności do danych o efektywności klinicznej. Również dane odnośnie użyteczności stanów zdrowia mogą nie odpowiadać rzeczywistości, gdyż pochodzą z badań populacji dorosłych chorych. Należy jednak podkreślić, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie odnaleziono danych wyższej jakości, więc nie było możliwości wykorzystania bardziej wiarygodnych danych. W stosunku do przyjętych przez wnioskodawcę danych kosztowych należy zauważyć, że dane związane z zabiegiem kolektomii pochodzą z opinii eksperta i nie są zbieżne z danymi udostępnionymi przez NFZ (wartości zawyżone w stosunku do danych NFZ, co skutkuje zawyżeniem kosztów w ramieniu komparatora, więc zaniżeniem wartości ICUR). Dodatkowo koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach proponowanego programu lekowego zdają się być niedoszacowane, co może skutkować zaniżeniem kosztów w ramieniu interwencji, a tym samym zaniżeniem wartości ICUR. Wszystko powyższe wskazuje na niską wiarygodność wyników niniejszej analizy.

W związku z powyższymi ograniczeniami analitycy Agencji wykonali obliczenia własne uwzględniając bardziej wiarygodne dane kosztowe. Należy jednak podkreślić, że szacunki Agencji nadal są niepewne ze względu na brak danych klinicznych wysokiej jakości.

##### Wyniki wnioskodawcy:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie infliksymabu w porównaniu z kolektomią jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR dla porównania infliksymab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 105 505 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS. Natomiast wartość ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oszacowano na 105 849 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z

RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (wartość progu na dzień przekazywania AWA – 125 955 PLN/QALY).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić duży wpływ na wyniki analizy założenia odnośnie przyjętej masy ciała leczonych infliksymabem pacjentów, dodatkowo bardzo dużą zmianę wartości ICUR odnotowano przy zmianie metody mierzenia użyteczności stanów zdrowia – przyjmując metodę TTO wartość ICUR wzrasta o 70% (przyjmuje wartość 179 359 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS) – parametr o największym wpływie na wyniki. Znaczny natomiast wpływ na obniżenie wartości ICUR (obniżenie o ok. 30%) ma przyjęcie dłuższego niż rok horyzontu czasowego. Szczególnie negatywny wpływ na ocenę wiarygodności niniejszej analizy ma znaczna zmiana wyniku w zależności od przyjętej metody pomiaru użyteczności stanów zdrowia.

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy** o refundacji. Na podstawie obliczeń autorów AE wnioskodawcy można stwierdzić, że wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania** refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (zabieg kolektomii) nie jest możliwa do oszacowania (w żadnym z rozpatrywanych horyzontów czasowych oraz perspektyw analizy), ponieważ cena preparatu Remsima musiała by być niższa od 0 PLN.

#### **Obliczenia własnie Agencji:**

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie infliksymabu w porównaniu z kolektomią jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR dla porównania infliksymab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 131 019 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS. Wartość bez RSS jest wyższa od obecnego progu efektywności kosztowej, natomiast wartość uwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (wartość progu na dzień przekazywania AWA – 125 955 PLN/QALY).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu kolektomii** nie jest możliwa do oszacowania (w żadnym z rozpatrywanych horyzontów czasowych oraz perspektyw analizy), ponieważ cena preparatu Remsima musiała by być niższa od 0 PLN.

Dodatkowo oszacowano, że w rocznym horyzoncie czasowym koszt stosowania infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego jest droższy od kosztu jego stosowania w ramach JGP o [redacted]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów w Polsce wprowadzenia refundacji infliksymabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (produkt leczniczy Remsima) stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

##### Populacja

Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego infliksymab ma być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

1. z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena  $\geq 65$  punktów w skali PUCAI), lub
2. nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
3. mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Zgodnie z projektem programu lekowego oraz opinią ekspertów, nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz niezależnie z perspektywy pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017), założono początek refundacji wnioskowanego leku od stycznia 2016 r.

##### Scenariusze

- Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Remsima nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Preparaty zawierające infliksymab i.v. w przedmiotowej populacji pacjentów mogą być rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów (JGP);
- Scenariusz nowy, w którym lek Remsima uzyskuje refundację w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) od 1 stycznia 2016 r.

##### Kluczowe założenia

U części pacjentów po podaniu pierwszej dawki infliksymabu, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w terapii indukcyjnej (utrzymujący się PUCAI  $\geq 65$  pkt.) następuje przerwanie stosowania leku, a chorzy są kwalifikowani do zabiegu kolektomii. W celu uwzględnienia tego faktu w analizie wykorzystano dane na podstawie, których przeprowadzono modelowanie w analizie ekonomicznej. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie infliksymabem w badanej populacji oszacowano na podstawie badania *Turner 2010*. W

niniejszej BIA uwzględniono również pozostałe założenia przyjęte w ramach analizy ekonomicznej – analiza ekonomiczna i wpływu na budżet są ze sobą zbieżne pod kątem przyjętych założeń i wartości uwzględnionych parametrów.

Uwzględniono współczynnik *compliance* na poziomie 100%.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach proponowanego programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje umieszczenie leku w grupie limitowej, w której znajduje się on obecnie - „1050.3, blokery TNF – infliksimab”. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie wynosi [redacted] (urzędowa cena zbytu – [redacted]). Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS [redacted]).

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniższe dane oszacowano na podstawie następujących źródeł danych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42). Dane zgodne z aktualnym na dzień przekazania AWA Obwieszczeniem z dnia 28 października 2015r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66);
- Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ;
- Opinie 4 ekspertów klinicznych ([redacted]);
- Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na WZJG oraz opinię ekspertów klinicznych.

#### Populacja

Z powodu braku jednoznacznych danych odnośnie wielkości populacji docelowej wnioskodawca oszacował wielkość tej populacji w 3 wariantach. Każdy z wariantów oszacowano dodatkowo w opcjach – minimalnej, średniej i maksymalnej. W poniższej tabeli przedstawiono wartości wielkości populacji oszacowane przez wnioskodawcę.

Tabela 37. Wielkość populacji docelowej oszacowanej przez autorów BIA wnioskodawcy

	2015	2016	2017
<b>Wariant 1 – na podstawie danych epidemiologicznych</b>			
Minimalny	56	56	56
<b>Średni</b>	<b>226</b>	<b>226</b>	<b>225</b>
Maksymalny	643	642	641
<b>Wariant 2 - na podstawie danych epidemiologicznych oraz publikacji Łaszewska 2014*</b>			
Minimalny	23	23	23
<b>Średni</b>	<b>61</b>	<b>62</b>	<b>62</b>
Maksymalny	128	129	129
<b>Wariant 3 – na podstawie opinii ekspertów</b>			
Opinia ekspertów ([redacted])	40 (20% z 200 pkt.)	40 (20% z 200 pkt.)	40 (20% z 200 pkt.)
Opinie ekspertów medycznych* dołączone w postaci uwag do AWA nr AOTM-OT-4351-19/2012	50-60	50-60	50-60
<b>Średnia</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>

\* - W wariantie 2 za najbardziej wiarygodne źródło polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG w populacji dzieci i młodzieży przyjęto dane zawarte w badaniu Łaszewska 2014 (badanie odnosi się do danych NFZ), z których wynika, że chorobowość w 2010 r. wynosi 0,04%.

Wariant 1 szacowano w następujący sposób:

- **populacja w Polsce ogółem,**
- **częstość występowania WZJG w Polsce ogółem,**
- **odsetek dzieci i młodzieży w Polsce,**
- odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG wymagający hospitalizacji i podania dożylnych GKS,
- odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG po niepowodzeniu dożylnych GKS,
- odsetek dzieci i młodzieży, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana.

Natomiast wariant 2 szacowano następująco:

- **populacja dzieci i młodzieży w Polsce,**
- **chorobowość dzieci i młodzieży na WZJG w Polsce,**
- odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG wymagający hospitalizacji i podania dożylnych GKS,
- odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG po niepowodzeniu dożylnych GKS,
- odsetek dzieci i młodzieży, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana.

Różnice w powyższych szacunkach sprowadzają się do oszacowania liczby dzieci i młodzieży z WZJG w Polsce. Dalsze etapy (konieczność hospitalizacji i podania dożylnych GKS, niepowodzenie terapii dożylnymi GKS i niemożność zastosowania cyklosporyny) szacowania wielkości populacji są takie same w obu wariantach. Brak jest jednoznacznych przesłanek związanych z większą wiarygodnością jednego z wariantów.

Za wariant podstawowy przyjęto oszacowanie będące średnią wartości uzyskanych w wariantach pierwszym oraz drugim (na podstawie średnich wartości). W scenariuszu minimalnym uwzględniono średnią wartość oszacowań przedstawionych przez ekspertów medycznych (wariant minimalny), a w scenariuszu maksymalnym uwzględniono średnie wartości maksymalne na podstawie wariantu pierwszego oraz drugiego (wariant maksymalny).

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę na niepewność powyższych oszacowań, która wynika z braku jednoznacznych, precyzyjnych.

#### **Udziały w rynku**

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto wg opinii ekspertów klinicznych, że infliksymab w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży jest obecnie stosowany (finansowany w ramach leczenia szpitalnego – JGP F58). Autorzy AE wnioskodawcy założyli, że obecnie około 20% pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG jest leczonych infliksymabem w ramach JGP. U pozostałej części pacjentów (80%) zostanie wykonany zabieg kolektomii.

W ramach scenariusza nowego przyjęto, również zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, że każdy pacjent będzie musiał przejść kwalifikację do proponowanego programu lekowego, a przeciwwskazania do podania infliksymabu mogą pojawić się u niewielkiej części chorych. Natomiast pacjenci w stanie zagrożenia życia z (m. in. ostre rozdęcie okrężnicy) będą kierowani do pilnego zabiegu kolektomii. Założono, że w przypadku utworzenia programu lekowego około 95% chorych otrzyma infliksymab (średnia na podstawie opinii dwóch ekspertów tj. 90% oraz 100%).

#### **Koszty**

W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), które są związane z realizacją proponowanego programu lekowego oraz koszty z perspektywy pacjenta tj.: koszty infliksymabu, koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna oraz mesalazyna), koszty hospitalizacji z powodu WZJG, pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (podanie leków, diagnostyka i monitorowanie), koszty zabiegu kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych, koszty wizyt ambulatoryjnych po operacji. Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Szczegółowy opis przyjętych parametrów kosztowych przedstawiono w rozdziale 5.1.2 *Ocena analizy ekonomicznej – Dane wejściowe do modelu* – tabele 25-30.

**Komentarz analityka AOTMiT:**

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte przez wnioskodawcę dane kosztowe odnośnie kosztów jednostkowych są prawidłowe i zgodne ze stanem obowiązującym na dzień przekazania AWA. Jednak na podstawie analizy danych NFZ (pismo znak: DAS.036.35.2015.W.33677.JS, z dnia 27.11.2015 r.) należy stwierdzić, że w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat zdecydowana większość pacjentów (84%) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny. Dodatkowo dane NFZ wskazują, że większość zabiegów rozliczana była w ramach JGP F52 (93%). Wynika z tego, że założenie wnioskodawcy, w stosunku do danych NFZ, może prowadzić do znacznego przeszacowania kosztów zabiegu kolektomii – dwukrotne rozliczenie grupy JGP F51 (koszt F51 - 7 956 PLN; koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii – 15 912 PLN), zamiast pojedynczego rozliczenia grupy F52 (koszt F52 – 6 475 PLN). Szczegóły patrz rozdział 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*.

Dodatkowo należy zauważyć, że koszt ryczałtu za diagnostykę przyjęty przez autorów BIA wnioskodawcy dotyczy programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę. Trudno jednoznacznie oszacować jaką wartość tego parametru należy przyjąć, jednak wartość przyjęta przez wnioskodawcę wydaje się być zaniżona, co będzie miało wpływ na niedoszacowanie kosztów w ramach scenariusza nowego, a więc zaniżenie kosztów inkrementalnych. Szczegóły patrz rozdział 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*.

Niniejsza analiza wykonana została z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta. Należy zauważyć, że pacjenci ponoszą jedynie koszty związane z finansowaniem terapii towarzyszącej leczeniu infliksymabem (dopłata związana z zakupem uwzględnionych leków – azatiopryny oraz mesalazyny).

W poniższej tabeli zebrano wartości kosztów uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

**Tabela 38. Koszty jednostkowe uwzględnione w BIA wnioskodawcy**

Element kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty infliksymabu/dawkę	w ramach F58	0,00	■ ■ ■ *	0,00
Koszty terapii towarzyszącej/dzień	3,86	0,26	3,86	0,26
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG – JGP F58	4 160,00	0,00	4 160,00	0,00
Koszty kwalifikacji do programu	0,00	0,00	w ramach F58	0,00
Koszty podania leku	w ramach F58	0,00	520,00**	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania/rok	0,00	0,00	832,00	0,00
Koszty dwuetapowego zabiegu kolektomii	15 912,00	0,00	15 912,00	0,00
Koszty świadczenia pohospitalizacyjnego	36,60	0,00	36,60	0,00
Koszty świadczenia specjalistycznego	32,66	0,00	32,66	0,00

\* - wartość bez RSS / z RSS;

\*\* - koszt podania pierwszej dawki leku uwzględniono w ramach JGP F58.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy.

**Tabela 39. Liczebność populacji w wariancie podstawowym**

Populacja	2016	2017
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	144*	144*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29	29
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	136***	136***

\* - wariantcie minimalnym wielkość tej populacji oszacowano na 50 pacjentów, natomiast w wariantcie maksymalnym na 385 pacjentów.

\*\* - zgodnie z założeniami analizy w sc. nowym infliksymab stosować będzie 95% populacji docelowej, pozostałe 5% będzie poddawane zabiegowi kolektomii.

\*\*\* - wariantcie minimalnym wielkość tej populacji oszacowano na 47 pacjentów, natomiast w wariantcie maksymalnym na 366 pacjentów (95% pacjentów ze wskazaniem refundacyjnym).

**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy.**

Kategoria kosztów	Sc. istniejący [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Perspektyw NFZ						
Koszty infliksymabu	0	0	2 444 031 / [redacted]	2 444 690 / [redacted]	2 444 031 / [redacted]	2 444 690 / [redacted]
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	319 196	319 282	319 196	319 282
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	73 126	73 145	73 126	73 145
Koszty terapii towarzyszącej	25 323	25 330	120 284	120 317	94 961	94 987
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	566 548	566 701	567 347	567 500	798	799
Koszty wizyt ambulatoryjnych	21 607	21 613	10 488	10 491	-11 119	-11 122
Koszty zabiegu kolektomii	2 060 364	2 060 920	1 220 542	1 220 871	-839 822	-840 049
<b>Całkowite wydatki</b>	<b>2 673 842</b>	<b>2 674 564</b>	<b>4 755 013 /</b> [redacted]	<b>4 756 295 /</b> [redacted]	<b>2 081 170 /</b> [redacted]	<b>2 081 732 /</b> [redacted]
Zmiana w stos. do sc. istniejącego	-	-	78% / [redacted]	78% / [redacted]	-	-
Perspektywa pacjenta						
Koszty terapii towarzyszącej	1 679	1 680	7 977	7 979	6 298	6 300
Zmiana w stos. do sc. istniejącego	-	-	375%	375%	-	-

\* wyniki bez RSS / z RSS

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w wysokości 2,08 mln PLN bez RSS; [redacted] z RSS w każdym roku horyzontu czasowego analizy.



Wzrost wydatków z perspektywy pacjenta, związany jest dopłatami do leków stanowiących terapię towarzyszącą leczeniu infliksymabem, wynosi około 6 300 PLN (około 46 PLN na 1 pacjenta) w skali roku.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca szacował wielkość populacji docelowej w 3 wariantach, które znacznie różniły się wynikami. Jako wielkość populacji docelowej w wariancie podstawowym przyjęto wartość średnią dwóch z tych wariantów. Świadczy to o znacznej niepewności powyższego oszacowania, co ma wpływ na obniżenie wiarygodności wyników niniejszej analizy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	Wartości kosztów jednostkowych przyjęto zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku. Wątpliwości budzą jednak założenia przyjęte w związku z zabiegami kolektomii (ilość wykonanych operacji oraz to w ramach, której grupy limitowej zostaną one rozliczone) oraz kosztami diagnostyki i monitorowania leczenia (przyjęto wartość ryczałtu dla programu lekowego obejmującego 3 miesiące terapii, natomiast wnioskowany program lekowy obejmuje roczną terapię). Koszt zabiegów kolektomii wydaje się być przeszacowany natomiast koszty diagnostyki i monitorowania wydają się być niedoszacowane, wpływa to na zaniżenie kosztów inkrementalnych związanych z refundacją wnioskowanego leku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Należy zaznaczyć, że na aktualnej liście refundacyjnej znajduje się preparat Inflectra posiadający wspólną z wnioskowanym preparatem substancję czynną (Infliximabum). Inflectra jest obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.55 („Załącznik B.55. Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)) i znajdują się we wspólnej grupie limitowej 1050.3, blokery TNF – infliksymab, dodatkowo złożono wniosek refundacyjny w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu. W związku z powyższym należy uznać za prawdopodobne, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Remsima we wnioskowanym wskazaniu, finansowaniem może zostać objęty również preparat Inflectra, co wiązałoby się z przejściem udziałów rynkowych leków refundowanych w ramach leczenia ciężkiej postaci WZJG u dzieci. W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że infliksymab zastępować będzie jedynie zabieg kolektomii (oraz stosowanie INF w ramach JGP, poza pierwszą hospitalizacją, związaną z kwalifikacją do programu). Odsetek przejścia zabiegów kolektomii przez terapię infliksymabem przyjęto na podstawie opinii ekspertów, co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy. Brak jest jednak bardziej wiarygodnych danych w tej materii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Należy zwrócić uwagę, że w ramach BIA założono, że część pacjentów z populacji docelowej stosuje obecnie infliksymab w ramach leczenia szpitalnego – JGP F58. Analiza kliniczna, co oczywiste, pomija taki „komparator”. Również w ramach analizy ekonomicznej nie porównywano kosztów stosowania infliksymabu w ramach JGP w stosunku do kosztów jego stosowania w ramach proponowanego programu lekowego (porównanie takie przeprowadzono w ramach obliczeń własnych Agencji).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów w wieku 6-17 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) wg kwalifikacji ICD-10: K51, K51.0, K51.1, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9 leczonych farmakologicznie wyniosła 1 959 (2014 r.) i 1 536 (2015 r. – nie podano dokładnie za jaki okres przedstawiono dane). Obecnie infliksymab jest refundowany w indukcji remisji pacjentów z ciężkim i umiarkowanym WZJG, w ramach programu lekowego wykluczającego leczenie osób dorosłych w ramach podtrzymania oraz indukcję i podtrzymanie indukcji populacji dzieci i młodzieży. Jednakże wg ekspertów preparaty zawierające infliksymab w przedmiotowej populacji dzieci i młodzieży mogą być obecnie rozliczane w ramach hospitalizacji pacjentów (grupy JGP). Nie jest jednak możliwe, na podstawie danych Funduszu oszacowanie liczby dzieci leczonych obecnie infliksymabem w ramach JGP. Należy dodać, że założona przez wnioskodawcę liczba pacjentów leczonych obecnie w ramach JGP jest zbieżna z szacunkami ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej 1050.3, blokery TNF - infliksimab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono obliczenia dla scenariuszy skrajnych. Należy jednak zauważyć, że oceniano jedynie wpływ wielkości populacji.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze i założeniach modelu wnioskodawcy nie odnaleziono błędów. Ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych do modelu, tyczy się to w

szczegółności wielkości populacji docelowej oraz przyjętych założeń odnośnie zabiegów kolektomii czy kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia. Założenia związane z zabiegami kolektomii bazują na opinii eksperta klinicznego, lecz nie są one zgodne z danymi udostępnionymi przez NFZ (szczegóły patrz rozdział 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*). Natomiast koszt ryczałtu za diagnostykę przyjęty przez autorów BIA wnioskodawcy dotyczy programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę. Trudno jednoznacznie oszacować jaką wartość tego parametru należy przyjąć, jednak wartość przyjęta przez wnioskodawcę wydaje się być zaniżona, co będzie miało wpływ na niedoszacowanie kosztów w ramach scenariusza nowego, a więc zniżenie kosztów inkrementalnych. Dodatkowe ograniczenie stanowi niepewność związana z odsetkami pacjentów poddawanych zabiegowi kolektomii w ramach scenariusza istniejącego oraz z zastępowaniem tej interwencji przez interwencję wnioskowaną w ramach scenariusza nowego.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości w materiałach Wnioskodawcy zaprezentowano jako skrajne warianty wyników wpływu na budżet. Wartości dla wariantu minimalnego i maksymalnego oparto na podstawie liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. W poniższej tabeli przedstawiono wielkości populacji uwzględnionych w ramach wariantu podstawowego oraz wariantów skrajnych.

Tabela 42. Liczebność populacji w wariacie podstawowym oraz w wariantach skrajnych

Populacja	2016	2017
<b>Wariant podstawowy</b>		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	144	144
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29	29
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym</b>	<b>136</b>	<b>136</b>
<b>Wariant minimalny</b>		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	50	50
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29	29
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym</b>	<b>47</b>	<b>47</b>
<b>Wariant maksymalny</b>		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	385	385
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29	29
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym</b>	<b>366</b>	<b>366</b>

Tabela 43. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy i warianty skrajne

Kategoria kosztów	Wariant podstawowy		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Koszty inkrementalne [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Perspektyw NFZ						
Koszty infliksymabu	2 444 031 /	2 444 690 /	851 226 /	851 226 /	6 559 858 /	6 555 798 /
Koszty podania leku w ramach PL	319 196	319 282	111 172	111 172	856 732	856 201
Koszty diagnostyki i	73 126	73 145	25 469	25 469	196 272	196 150

monitorowania w ramach PL						
Koszty terapii towarzyszącej	94 961	94 987	33 074	33 074	254 879	254 721
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	798	799	278	278	2 143	2 142
Koszty wizyt ambulatoryjnych	-11 119	-11 122	-3 873	-3 873	-29 845	-29 826
Koszty zabiegu kolektomii	-839 822	-840 049	-292 500	-292 500	-254 111	-2 252 716
<b>Całkowite wydatki</b>	<b>2 081 170 /</b>	<b>2 081 732 /</b>	<b>724 846 /</b>	<b>724 846 /</b>	<b>5 585 929 /</b>	<b>5 582 471 /</b>
Perspektywa pacjenta						
Koszty terapii towarzyszącej	6 298	6 300	2 193	2 193	16 904	16 893

\* wyniki bez RSS / z RSS

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, wykazały, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariancie minimalnym o około 0,72 mln PLN bez RSS; [ ] z RSS rocznie;
- w wariancie maksymalnym o około 5,86 mln PLN bez RSS; [ ] z RSS rocznie.

Należy zwrócić uwagę, że warianty skrajne cechuje duży rozrzut wielkości populacji docelowej – wielkość populacji w wariancie skrajnym stanowi około 35% populacji w wariancie podstawowym, natomiast wielkość ta w wariancie maksymalnym to około 269% populacji w wariancie podstawowym. Zmiany wyników analizy są wprost proporcjonalne do zmian wielkości populacji. Wyniki analizy cechuje duży rozrzut co ogranicza wiarygodność oszacowań.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z powodu rozbieżności pomiędzy założeniami odnośnie zabiegów kolektomii przyjętymi przez autorów BIA wnioskodawcy a danymi udostępnionymi przez NFZ analitycy AOTMiT wykonali obliczenia uwzględniające koszt zabiegu na podstawie danych NFZ. Jako koszt kolektomii przyjęto średni, ważony odsetkami koszt zabiegu chirurgicznego, oszacowany na podstawie danych NFZ.

Na podstawie analizy danych NFZ (pismo znak: DAS.036.35.2015.W.33677.JS, z dnia 27.11.2015 r.) należy stwierdzić, że w populacji pacjentów w wieku 6-17 lat zdecydowana większość pacjentów (1 zabieg – 84%; 2 zabiegi – 10%; 3 zabiegi – 4%; 4 zabiegi – 2%; **średnia pacjenta miał wykonane 1,24 zabiegu chirurgicznego**) miała wykonywany jedynie jeden zabieg chirurgiczny (na podstawie opinii eksperta autorzy AE wnioskodawcy założyli, że zabieg kolektomii będzie wykonywany w procedurze dwuetapowej – przyjęto, że zabieg wykonywany będzie w ramach JGP F51, która zostanie rozliczona dwukrotnie na każdego pacjenta). Dodatkowo dane NFZ wskazują, że większość zabiegów rozliczana była w ramach JGP F52 – 93%, natomiast JGP F51 – 7%.

Wynika z tego, że założenie wnioskodawcy, w stosunku do danych NFZ, może prowadzić do znacznego przeszacowania kosztów w ramieniu komparatora (dwukrotne rozliczenie grupy JGP F51 - koszt dwuetapowego zabiegu kolektomii – 15 912 PLN; natomiast średni koszt zabiegu na podstawie danych NFZ oszacowano na 8 157,55 PLN). Powyższe prowadzi do przeszacowania kosztów w ramach scenariusza istniejącego, a co za tym idzie do zaniżenia kosztów inkrementalnych związanych z refundacją infliksymabu.

Dodatkowo należy zauważyć, że koszt ryczałtu za diagnostykę przyjęty przez autorów AE wnioskodawcy dotyczy programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę. Trudno jednoznacznie oszacować jaką wartość tego parametru należy przyjąć, jednak wartość przyjęta przez

wnioskodawcę wydaje się być zaniżona. Tak jak pisano powyżej przyjęty koszt za diagnostykę i leczenie obejmuje 12 tygodni terapii (świadczeniodawca musi dokonać monitorowania leczenia nie rzadziej niż w 2, 6 i 12 tygodniu od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy zakłada terapię trwającą 12 miesięcy, a świadczeniodawca musi dokonać monitorowania leczenia nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku, natomiast podczas terapii podtrzymującej należy wykonywać badania nie rzadziej niż co 8 tygodni. Zatem w proponowanym programie lekowym monitorowanie leczenia wykonywane może być co najmniej 7 razy (2, 6, 14, 22, 30, 38 i 46 tygodni). Dla celów oszacowań własnych zasadnym wydaje się więc przyjęcie tego parametru na poziomie 2 razy wyższym niż zakłada wnioskodawca (przyjęto wartość 1 664 PLN zamiast wartość uwzględnionej przez wnioskodawcę 832 PLN).

Poniższe wyniki uwzględniają koszt zabiegu kolektomii na pacjenta równy 8 157,55 PLN (zamiast 15 912 PLN) oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia na poziomie 1 664 PLN (zamiast 832 PLN). Pozostałe założenia przyjęto zgodnie z BIA wnioskodawcy.

**Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia Agencji**

Kategoria kosztów	Sc. istniejący [PLN]		Sc. nowy [PLN]*		Koszty inkrementalne [PLN]*	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Perspektyw NFZ						
Koszty infliksymabu	0	0	2 444 031 / ██████████	2 444 690 / ██████████	2 444 031 / ██████████	2 444 690 / ██████████
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	319 196	319 282	319 196	319 282
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	146 251	146 291	146 251	146 291
Koszty terapii towarzyszącej	25 323	25 330	120 284	120 317	94 961	94 987
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	566 548	566 701	567 347	567 500	798	799
Koszty wizyt ambulatoryjnych	21 607	21 613	10 488	10 491	-11 119	-11 122
Koszty zabiegu kolektomii	1 056 280	1 056 565	625 731	625 900	-430 549	-430 665
<b>Całkowite wydatki</b>	<b>1 669 758</b>	<b>1 670 209</b>	<b>4 233 327 / ██████████</b>	<b>4 324 470 / ██████████</b>	<b>2 563 569 / ██████████</b>	<b>2 564 261 / ██████████</b>
Zmiana w stos. do sc. istniejącego	-	-	154% / ██████████	154% / ██████████	-	-

\* wyniki bez RSS / z RSS

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w wysokości 2,56 mln PLN bez RSS; ██████████ z RSS w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Przyjęcie kosztu zabiegów kolektomii na poziomie średniego kosztu na pacjenta oszacowanego przy wykorzystaniu danych NFZ oraz przeliczonego kosztu za diagnostykę i monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego skutkuje wzrostem kosztów inkrementalnych o około 20% w stosunku do obliczeń wnioskodawcy.

Przeliczenia Agencji nie mają wpływu na wyniki z perspektywy pacjenta, więc nie przedstawiono wyników z tej perspektywy.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów w Polsce wprowadzenia refundacji infliksymabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (produkt

lecniczy Remsima) stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie odpowiada zapisom proponowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz niezależnie z perspektywy pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017). Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący - Remsima nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG. Preparaty zawierające infliksymab w przedmiotowej populacji pacjentów mogą być rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów (JGP);
- Scenariusz nowy - Remsima uzyskuje refundację w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) od 1 stycznia 2016 r.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach proponowanego programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje umieszczenie leku w grupie limitowej, w której znajduje się on obecnie - „1050.3, blokery TNF – infliksimab”. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie wynosi [redacted] (urzędowa cena zbytu – [redacted]). Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka (RSS) [redacted].

W strukturze i założeniach modelu wnioskodawcy nie odnaleziono błędów. Ograniczenie wiarygodności wyników niniejszej analizy związane jest z niepewnością danych wejściowych do modelu, dotyczy się to w szczególności wielkości populacji docelowej oraz przyjętych założeń odnośnie zabiegów kolektomii czy kosztu diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach proponowanego programu lekowego. Dodatkowe ograniczenie stanowi niepewność związana z odsetkami pacjentów poddawanych zabiegowi kolektomii w ramach scenariusza istniejącego oraz z zastępowaniem tej interwencji przez interwencję wnioskowaną w ramach scenariusza nowego. Wszystko powyższe znacznie ogranicza wiarygodność wyników BIA wnioskodawcy.

Z powodu powyższych ograniczeń analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając koszty zabiegów kolektomii oszacowane na podstawie danych NFZ oraz zaktualizowane koszty diagnostyki i monitorowania. Pozostałe niepewne parametry przyjęto zgodnie z analizą wnioskodawcy ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych.

#### **Wyniki wnioskodawcy:**

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w wysokości 2,08 mln PLN bez RSS; [redacted] z RSS w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Wzrost wydatków z perspektywy pacjenta, związany jest dopłatami do leków stanowiących terapię towarzyszącą leczeniu infliksymabem, wynosi około 6 300 PLN (około 46 PLN na 1 pacjenta) w skali roku.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, wykazały, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariancie minimalnym o około 0,72 mln PLN bez RSS; [redacted] z RSS rocznie;
- w wariancie maksymalnym o około 5,86 mln PLN bez RSS; [redacted] z RSS rocznie.

#### **Obliczenia własne Agencji:**

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w wysokości 2,56 mln PLN bez RSS; [redacted] z RSS w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Przyjęcie kosztu zabiegów kolektomii na poziomie średniego kosztu na pacjenta oszacowanego przy wykorzystaniu danych NFZ skutkuje wzrostem kosztów inkrementalnych o około 20% w stosunku do obliczeń wnioskodawcy. Należy dodać, że wysoce prawdopodobne niedoszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania może mieć wpływ na zaniżenie wartości kosztów inkrementalnych.

Przeliczenia Agencji nie mają wpływu na wyniki z perspektywy pacjenta, więc nie przedstawiono wyników z tej perspektywy.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Remsima w ramach proponowanego programu lekowego.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił dwa mechanizmy, których wprowadzenie ma uwolnić środki finansowe w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji leku Remsima w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży:

I. Mechanizm I – Wprowadzenie pierwszego odpowiednika do grupy 1050.3 „blokery TNF – infliksimab” w sytuacji, gdy lek Remsima uzyska refundację we wskazaniu WZJG u dzieci i młodzieży.

II. Mechanizm II – Wprowadzenie pierwszego odpowiednika do grupy limitowej 1082.0 „trastuzumabum”.

Zgodnie z ustawą refundacyjną w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

### Mechanizm I

Aktualnie na wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w grupie 1050.3 „blokery TNF – infliksimab” znajdują się trzy produkty, a podstawę limitu stanowi lek Remsima, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg 1 fiol.a 15 ml. W sytuacji, gdy lek Remsima uzyska refundację we wskazaniu leczenie ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży, wprowadzenie pierwszego odpowiednika będzie skutkowało obniżeniem limitu finansowania w całej grupie 1050.3. Założono, że refundacja odpowiednika dla leku Remsima we wskazaniu WZJG u dzieci i młodzieży rozpocznie się w styczniu 2016 roku. W scenariuszu „istniejącym” w grupie limitowej 1050.3 znajdują się trzy produkty. Na podstawie aktualnych danych sprzedażowych Narodowego Funduszu Zdrowia za okres styczeń-maj 2015 r. skalkulowano realną cenę produktów zawierających infliksymab dla scenariusza „istniejącego”, która jest niższa od cen publikowanych w Obwieszczeniach MZ. W scenariuszu „nowym” natomiast rozważono sytuację wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej 1050.3 we wskazaniu leczenie ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży. W analizie wykorzystano liczbę zrefundowanych opakowań infliksymabu od stycznia do grudnia 2014 r. na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia i przeliczono ją na rok 2015, z uwzględnieniem udziałów poszczególnych leków w okresie od stycznia do maja 2015 roku. Założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, również w przypadku przyjęcia proponowanego mechanizmu. Przyjęto, że w pierwszym roku odpowiednik przejmie 7% udziałów liczonych na opakowaniach (jednakowe DDD), (tyle, co lek Inflectra w pierwszym roku refundacji), natomiast w drugim roku 35% (tyle, co lek Remsima w pierwszym roku refundacji).

### Mechanizm II

Aktualnie na wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w grupie 1082.0 znajduje się jeden produkt: Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg 1 fiol.a 15 ml. Z uwagi na wygaśnięcie praw ochrony patentowej dla leku Herceptin można spodziewać się, że w niedalekiej przyszłości zostaną wprowadzone do obrotu w Polsce produkty biopodobne do trastuzumabu, których wprowadzenie będzie skutkowało obniżeniem limitu finansowania w grupie 1082.0. Autorzy AR wnioskodawcy założyli, że refundacja odpowiednika dla leku Herceptin rozpocznie się w styczniu 2018 roku. W scenariuszu „istniejącym” w grupie limitowej 1082.0 znajduje się tylko jeden produkt (Herceptin). Na podstawie aktualnych danych sprzedażowych Narodowego Funduszu Zdrowia za okres styczeń-maj 2015 r. skalkulowano realną cenę leku Herceptin dla scenariusza „istniejącego”, która jest niższa od cen publikowanych w Obwieszczeniach MZ. W scenariuszu „nowym” natomiast rozważono sytuację wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej 1082.0. W analizie wykorzystano liczbę zrefundowanych opakowań trastuzumabu od stycznia 2015 r. do maja 2015 r. na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia i przeliczono ją proporcjonalnie na okres roczny. Założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku przyjęcia proponowanego mechanizmu. Przyjęto, że w pierwszym roku odpowiednik przejmie 5% udziałów liczonych na opakowaniach (jednakowe DDD), natomiast w drugim roku 10%.

**Tabela 45. Wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanych rozwiązań.**

Zaproponowane rozwiązanie	Wartość [PLN]
1) Wprowadzenie pierwszego odpowiednika do grupy 1050.3 „blokery TNF – infliksimab”. Lata 2016-2017.	7 121 603
2) Wprowadzenie pierwszego odpowiednika do grupy limitowej 1082.0 „trastuzumabum”. Lata 2018-2019.	72 694 189
<b>Łącznie (w latach 2016-2019)</b>	<b>80 085 792</b>

Według obliczeń autorów wnioskodawcy zastosowanie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia proponowanego programu lekowego – wzrost wydatków w latach 2016-2017 oszacowano na 4,16 mln PLN bez RSS.

Warto jednak zwrócić uwagę, że aktualnie wniosek o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Inflectra jest oceniany w Agencji w tym samym czasie co produkt leczniczy Remsima, a lek Remicade został wycofany z refundacji, w związku z czym założenia przedstawione przez autorów AR wnioskodawcy w ramach pierwszego mechanizmu są mało prawdopodobne. Jednakże należy podkreślić, że wszelkie decyzje w tej materii zależą od Ministra Zdrowia. Natomiast w przypadku drugiego zaproponowanego mechanizmu należy zwrócić uwagę, że dotyczy on lat 2018-2019 – nie odnosi się więc do horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.






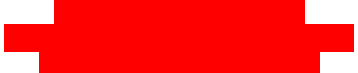
## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy jest zgodny z zapisami ChPL Remsima jednak w programie populacja została zawężona do pacjentów „u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane”, ograniczono też maksymalny czas trwania terapii do 12 miesięcy (w ChPL brak ograniczeń czasowych odnośnie stosowania wnioskowanej terapii).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTGE 2013 „u pacjentów z ciężkim rzutem WZJG i/lub opornym na leczenie przebiegiem choroby powinny być wykonane badania mikrobiologiczne w kierunku infekcji toksynotwórczym szczepem *C. difficile* oraz wirusem cytomegalii (CMV)”. Zarówno w aktualnym jak i wnioskowanym programie wśród badań wykonywanych przy kwalifikacji jest tylko badanie na toksynę *Clostridium difficile*. W związku z tym proponuje się dodanie badania w kierunku infekcji CMV. Według ww. Wytycznych „nie ma ustalonej optymalnej metody identyfikacji tej infekcji u pacjentów z WZJG. Wydaje się, że najlepsza jest jednak identyfikacja CMV DNA za pomocą metod molekularnych (PCR)”.

Według PTGE 2013 celem leczenia pacjentów z WZJG jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Natomiast w uzgodnionym programie lekowym brak zapisu jednoznacznie wskazującego na cel leczenia pacjentów z WZJG.

Tabela 46. Uwagi do zapisów uzgodnionego programu lekowego według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Uwagi do ocenianego programu lekowego
<b>prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii*	„1) W pierwszej kolumnie zdefiniowano pojęcia: steroidozależność, steroidooporność oraz oporność na leczenie immunosupresyjne – ale potem ani wcześniej te terminy nie są wykorzystane w opisie programu. Albo trzeba je wykorzystać w kryteriach włączenia/wykluczenia albo usunąć definicje. 2) Brak informacji czy po roku skutecznego leczenia można ponownie wejść do programu PO PRZERWIE – podobnie jak w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jeśli to zapomnienie – to proszę wprowadzić. Jeśli to jest zamierzone – to trudno. 3) Definicja „Odpowiedzi” – powinna obejmować punkt odniesienia. Tzn. – zmniejszenie aktywności choroby o 3 pkt w skali Mayo _ W ODNIESIENIU DO PIERWSZEJ WIZYTY” Chyba o to chodzi. 4) Nie jest jasne dlaczego leczenie indukcyjne ma trwać 14 tygodni. Zwykle indukcja oznacza podanie trzech dawek ( 0, 2 i 6 tygodni); potem stosuje się lek co 8 tygodni o ile leczenie jest skuteczne. Tutaj wygląda na to, że pierwsza ocena miałyby być po 4 dawkach (0,2,6,+8 tyg=14).”
<b>Dr hab. Elżbieta Poniewierka</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	„Uważam że w ciężkim rzucie WZJG powinna być możliwość, w uzasadnionych przypadkach, włączenia leczenia biologicznego na początku choroby”.
<b>Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska</b> – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	„Proponuję wydłużenie czasu terapii, bowiem wiadomo już, iż proponowany okres leczenia 12-czny jest za krótki i ilość reterapii jest znaczna.”
 	„Korzystny jest dłuższy okres prowadzenia leczenia biologicznego niż 12 miesięcy.”
 	„Po raz kolejny proszę o uporządkowanie listy badań diagnostycznych zgodnie z jakąś logiką oraz zwracam uwagę na to, że krwinki są policzalne”.

\* ekspert odniósł się do zapisów programu dla dorosłych, jednak analogiczne zapisy występują we wnioskowanym programie, poza pkt. 3, który odnosi się do programu dla dorosłych pacjentów, jednak można odnieść ten zapis również do omawianego programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Infliksymab w leczeniu WZJG przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH) oraz <http://www.pcodr.ca> (PCODR)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (ZiN)
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IGWiG)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09-10.11.2015. Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych.

Powołując się na rekomendację/wytyczne NICE, która odnosi się ogółem do substancji czynnej infliksymab, nie wskazując na konkretne produkty lecznicze/nazwy handlowe – zdecydowano się uwzględnić także rekomendacje dotyczące leku oryginalnego Remicade.

W populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2015, PBAC 2014, AWMSG 2015), 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami HAS 2013/2015, SMC 2014/2015 i PTAC 2014. CADTH 2009 nie rekomenduje Infliksymabu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) w leczeniu WZJG w populacji pediatrycznej (6-17 lat)**

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2015 <sup>1,2</sup> (Wielka Brytania)	Pozytywna	<p><u>Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ma na celu złagodzenia objawów zaostrzeń a następnie podtrzymanie remisji.</u></p> <p><u>Infliksymab</u>, adalimumab i golimumab zaleca się jako opcje terapeutyczne w leczeniu ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych, a także u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, bądź były przeciwwskazania do takiego leczenia. Wybór pomiędzy infliksymabem, adalimumabem i golimumabem powinien być dokonany indywidualnie po dyskusji z lekarzem i zapoznaniu pacjenta z zaletami i wadami poszczególnych opcji terapeutycznych. Terapia infliksymabem, adalimumabem bądź golimumabem powinna być kontynuowana do momentu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub przez 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>NICE podkreśla, że pacjenci u których doszło do nawrotu choroby powinni mieć szansę rozpoczęcia leczenia ponownie.</p> <p>U dorosłych pacjentów dalsze leczenie infliksymabem powinno być ponownie rozważone jeśli w przeciągu pierwszych 14 tygodni terapii brak jest odpowiedzi na leczenie, natomiast w przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, jeśli brak jest odpowiedzi na leczenie w przebiegu pierwszych 8 tygodni terapii.</p>

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2014 <sup>1</sup> (Australia)	Pozytywna	<u>Infliksymab</u> (zaleca się jako opcje terapeutyczne w leczeniu ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych, a także u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagowali na leczenie 5-ASA doustnymi preparatami stosowanymi w celu indukcji remisji przez co najmniej 3 miesiące bądź leczenie było źle tolerowane. Ponadto pacjenci wykazali niedostateczną odpowiedź na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub leczenie było źle tolerowane, bądź były przeciwwskazania do takiego leczenia. U dorosłych pacjenci zakwalifikowanych do leczenia Infliksymabem aktywność choroby w skali MAYO powinna być $\geq 6$ , a w przypadku dzieci aktywność choroby wg klasyfikacji PUCAI powinna być $\geq 30$ .
AWMSG 2012 <sup>1</sup> /2015 <sup>1</sup> AWMSG 2014 <sup>2</sup> (Walia)	Pozytywna	Początkowo Agencja wydała negatywną ocenę dla substancji czynnej infliksymab (produkt leczniczy Remicade), jednakże <u>została ona zastąpiona przez rekomendację NICE z 2015</u> .  W 2014 r. Agencja AWMSG wydała rekomendację pozytywną (z ograniczeniami) dotyczącą stosowania produktu leczniczego Remsima na terenie Walii. W rekomendacji nie jest uściślona ani populacja (brak informacji czy rekomendacja odnosi się do populacji dorosłych czy dzieci) ani ograniczenie refundacji (rekomendacja zawiera tylko informację, że lek powinien być stosowany zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami).
HAS 2015 <sup>2</sup> (Francja)	Pozytywna z ograniczeniami	<u>HAS także rekomenduje włączenie Remsima (Infliksymab) na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego</u> u dzieci i dorosłych z ciężkim WZJG którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.
SMC 2015 <sup>2</sup> (Szkocja)	Pozytywna z ograniczeniami	Infliksymab <u>został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland</u> w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Ograniczone stosowanie obejmuje stosowanie w ostrym zaostrzeniu choroby (ang. acute exacerbation; terapia ratunkowa), jako alternatywa dla cyklosporyny.
PTAC 2014 <sup>2</sup> (Nowa Zelandia)	Pozytywna z ograniczeniami	Dostępne informacje wskazują na <u>pozytywną rekomendację dla infliksymabu</u> zarówno w populacji pediatrycznej jak i u dorosłych pacjentów, jednak nie doprecyzowano wskazania klinicznego, w którym jest on rekomendowany.
CADTH 2009 <sup>1</sup> (Kanada)	Negatywna	Brak informacji czy rekomendacje odnoszą się do populacji dorosłych czy dzieci. Biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej oraz wyniki pochodzące z badań ACT1 i ACT2 Agencja <u>nie rekomenduje infliksymabu</u> w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ponadto Agencja zaznacza brak zastosowania w tych badaniach ponownej randomizacji w przypadku pacjentów, u których w fazie indukcji zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Wg Agencji brak powyższych danych nie pozwala na określenie długości utrzymywania się efektu zdrowotnego oraz prawidłowego określenia kosztów terapii.

<sup>1</sup> rekomendacja odnosi się do produktu leczniczego Remicade;

<sup>2</sup> rekomendacja odnosi się do produktu leczniczego Remsima.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	75%	M.in. wg ICD-10: K50.0, K51.1, K51,3, K51,5, K51.8, K51.9	Nie
<b>Chorwacja</b>	<b>100%</b>	<b>Zgodę na leczenie wyraża Szpitalna Komisja ds. Leków; ciężka WZJG<sup>A</sup></b>	<b>Nie</b>
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	M.in. umiarkowana lub ciężka WZJG <sup>B</sup>	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>Nie refundowany</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>75%</b>	<b>M.in.: WZJG – leczenie przepisuje gastroenterolog lub pediatra-gastroenterolog zgodnie z opinią konsylium<sup>C</sup></b>	<b>Nie</b>
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>	<b>Nie dotyczy</b>
Rumunia	100%	M.in. przewlekła choroba zapalna jelit – leczenie przepisuje i monitoruje gastroenterolog lub specjalista chorób wewnętrznych	Nie
<b>Słowacja</b>	<b>100%</b>	<b>Na receptę z ograniczeniami przepisywania</b>	<b>Nie</b>
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>0%*</b>	<b>Przepisywany przez specjalistę</b>	<b>Nie</b>
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

\* dla Węgier określono poziom refundacji na 0%, a nie jak dla innych krajów – „nie dotyczy” lub „brak refundacji”, wskazano natomiast na występowanie ograniczeń w „warunkach i ograniczeniach refundacji” w związku z czym trudna jest interpretacja niniejszej informacji.

<sup>A</sup> leczenie pacjentów z ciężką postacią WZJG, u których zawiodła konwencjonalna terapia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub którzy nie tolerują go lub u których występują przeciwwskazania.

<sup>B</sup> leczenie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią WZJG, potwierdzoną kolonoskopią i biopsją, u których zawiodła terapia preparatami 5-ADA, kortykosteroidami czy metotreksatem.

<sup>C</sup> pacjentom niedostatecznie reagującym na wcześniejszą terapię aminosalicylanami, GKS i immunosupresantami.

[wniosek refundacyjny – stan na 30/09/2015 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 75% lub 100%. Finansowanie leku Remsima jest ograniczone do wskazania lub dostępności u specjalisty przepisującego niniejsze leczenie. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Ponadto dla Węgier wskazano, że poziom refundacji wynosi 0%, a nie jak dla innych krajów – „nie dotyczy” lub „nie refundowany”, w związku z czym nie wiadomo jak interpretować niniejszą informację. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

A analizie wnioskodawcy nie jest sprecyzowane czy refundacja w wymienionych krajach dotyczy populacji ogólnej, populacji dorosłych czy też populacji pediatrycznej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 49. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii - populacja pacjentów pediatrycznych.**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka- Szaflarska Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii dziecięcej	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Populacja pediatryczna (wiek 6–17 lat) – indukcja i leczenie podtrzymujące</b>			
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„Wiek pacjentów jest w tej grupie istotnym złym czynnikiem rokowniczym. WZJG o początku w dzieciństwie w 60-80% przypadków jest rozległe, dwukrotnie częściej niż u osób dorosłych - w populacji pediatrycznej choroba ma niekorzystny przebieg z 30-40% odsetkiem kolektomii w ciągu pierwszych 10 lat trwania choroby; -około 20-30% dzieci z WZJG wymaga hospitalizacji z powodu ostrego zaostrzenia; - lokalizacja zmian w UC pozostaje niezmienna tylko u 49% pacjentów pediatrycznych, u ponad połowy pacjentów choroba zwiększa zasięg.”	„Ujawnienie się wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży wiąże się z ciężkim przebiegiem klinicznym, większą rozległością zmian jelitowych, często jest oporny na leczenie konwencjonalne i wymaga intensyfikacji leczenia. -Terapia biologiczna anty TNF-alfa u dzieci z ciężką ostrą postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest terapią pozwalającą na uzyskanie remisji klinicznej i wygojenie śluzówki oraz zmniejszenie liczby zabiegów operacyjnych ratujących życie dziecka. Terapia biologiczna anty TNF-alfa u dzieci z oporną na leczenie immunosupresyjne i steroidoterapię ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego pozwala na zredukowanie lub odstąpienie leczenia konwencjonalnego i uzyskanie remisji klinicznej i śluzówkowej.”	„Terapia skuteczna u dzieci przy nieskuteczności innych terapii, możliwość uchronienia dzieci przed okaleczającym zabiegiem kolektomii. Umożliwia prawidłowy rozwój fizyczny dziecka. Terapia bezpieczna i skuteczna w większości przypadków.”
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	<i>Ekspert nie podał argumentów przeciw – przypis analityka Agencji</i>	<i>Ekspert nie podał argumentów przeciw – przypis analityka Agencji</i>	„Brak argumentów”
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	„Coraz częściej obserwuje się nieskuteczność leczenia standardowego, nierzadko związaną ze sterydozależnością i sterydoopornością. Ponadto leczenie immunosupresyjne (udokumentowana wartość azatiopryny i takrolimusu, metotreksat nie ma dobrych wyników skuteczności) często nie jest wystarczające do podtrzymania remisji.”	„Stosowanie leków biologicznych pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji klinicznej, a także wygojenia chorej śluzówki jelita. Jest to szczególnie ważne u dzieci i młodzieży gdyż zapobiega zahamowaniu rozwoju fizycznego dziecka, pozwala na poprawę jakości życia, możliwość nauki. Ponadto ogranicza liczbę długich hospitalizacji, zabiegów operacyjnych oraz ogranicza koszty leczenia.”	„Produkt finansowany w populacji dorosłych. Brak finansowania dzieci jest nierównym traktowaniem pacjentów”.

UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WZJG (ang. ulcerative colitis)

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

### Opinia

„Towarzystwo „J-elita” od dawna postulowało konieczność finansowania leczenia przeciwciałami przeciw TNF-a zarówno u dzieci i dorosłych z WZJG. Wprowadzenie proponowanego programu będzie krokiem w dobrym kierunku.”

„Leczenie biologiczne w NZJ jest od ponad dekady z powodzeniem stosowane, zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i w WZJG. Dostęp polskich pacjentów do tej terapii jest bardzo ograniczony dotyczy to szczególnie osób z WZJG i dzieci. (...) Opłacalność leczenia przy uwzględnieniu kosztów pośrednich została wykazana w wielu badaniach. Mam nadzieję, że również w Polsce licząc koszty terapii uwzględnione będą straty społeczne wynikające z nieskutecznego leczenia. Należy z zadowoleniem przyjąć możliwość kontynuowania leczenia po leczeniu „ratunkowym”, smuci jednak konieczność zmiany leku, co nadal nie jest zalecane przez EMA i grono ekspertów.”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

Należy zwrócić uwagę, że leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni). Niniejsza analiza traktuje terapię całościowo – nie wyróżnia terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Zdaniem analityków Agencji wskazane byłoby przeprowadzenie niezależnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej, w celu określenia efektywności klinicznej oraz kosztowej poszczególnych etapów leczenia. Brak jednak danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy – dostępne dane uwzględniają łączną terapię przez 12 miesięcy. Pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej leczenia infliksymabem.

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305** w ramach programu lekowego „**Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)**” wpłynął do AOTMiT dnia 14.10.2015 r., pismem znak: PLA.4600.387.2015.6.LP, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

### Problem zdrowotny

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to przewlekły, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej (bez tworzenia ziarniników). Zajmuje odbytnicę i w różnym stopniu okrężnicę. Przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Najwięcej zachorowań na WZJG występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok, natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok. Przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelit w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży (w wieku 6-17 lat) w analizie wnioskodawcy wskazano zabieg kolektomii.

W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie infliksymabu i zabiegu kolektomii. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Leczenie WZJG można podzielić na dwa etapy – leczenie indukcyjne (3 pierwsze dawki) oraz leczenie podtrzymujące (kolejne dawki podawane co 8 tygodni). Niniejsza analiza traktuje terapię całościowo – nie wyróżnia terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Zdaniem analityków Agencji wskazane byłoby przeprowadzenie niezależnej analizy dla terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej, w celu określenia efektywności klinicznej oraz kosztowej poszczególnych etapów leczenia. Brak jednak danych klinicznych umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy – dostępne dane uwzględniają łączną terapię przez 12 miesięcy. Pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby niezależną ocenę terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej leczenia infliksymabem.

Jako główne badania w AKL wnioskodawcy wybrano badania obserwacyjne (*Turner 2010* i *Aloi 2015*), w których uczestniczyli pediatryczni pacjenci z ciężką postacią WZJG, którzy nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami (odpowiednio 37 i 10 pacjentów). W badaniach tych oceniano jedynie wczesną odpowiedź na leczenie (po 1 dawce infliksymabu) oraz po okresie follow-up (odpowiednio 12 lub 24 miesiącach). Dodatkowo do analizy włączono także badanie randomizowane przeprowadzone w szerszej populacji – u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG (*Hyams 2012*). Wyniki badania randomizowanego dla terapii indukcyjnej (wyniki po 8 tyg.) zostały przedstawione co prawda odrębnie, jednakże



pochodziły z nierandomizowanego okresu badania, natomiast ocena terapii podtrzymującej (wyniki po 30 i 54 tyg.) zawiera skumulowane wyniki terapii indukcyjnej i podtrzymującej.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*, wiarygodność wyników otrzymanych w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę, w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Remsima, jest ograniczona.

W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* w trakcie terapii indukcyjnej 76-80% dzieci uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie, natomiast w dłuższym okresie obserwacji (od 12 do 24 msc) czyli w trakcie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%.

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania *Hyams 2012*, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu) odpowiedź na leczenie obserwowano u 73,3% chorych, natomiast remisję choroby ocenianą w skali Mayo obserwowano u 40% chorych, a w skali PUCAI – u 33,3% chorych. W 30 i 54 tyg. odsetek pacjentów pediatrycznych z remisją kliniczną wg skali PUCAI wynosił ok 40%.

W badaniach *Aloi 2015* i *Turner 2010* odsetek pacjentów, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi na leczenie INF i wykonano u nich zabieg kolektomii wynosił 20% do 24%. W badaniu *Turner 2010* po 12 miesięcznym okresie obserwacji u 28% dzieci, które uzyskały wczesną odpowiedź na leczenie wykonano zabieg kolektomii. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących INF w terapii podtrzymującej, odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie wyniósł 35,3%.

Skumulowany odsetek kolektomii, u wszystkich pacjentów w randomizowanym badaniu *Hyams 2012* po 54 tyg. obserwacji wynosił 8,3%.

Nie odnaleziono danych odnośnie skuteczności praktycznej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniach *Turner 2010*, *Aloi 2015* nie odnotowano zgonów w trakcie trwania badań. Spośród wszystkich pacjentów, którym w badaniu *Turner 2010* podany został infliksymab (włączając w to pacjentów, którzy odpowiedzieli początkowo na leczenie glikokortykosteroidami, a leczenie infliksymabem zostało zastosowane w późniejszym okresie) u 4 na 46 (11%) wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. Ponadto u 2 pacjentów odnotowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania. W badaniu randomizowanym *Hyams 2012* co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 95% pacjentów otrzymujących INF w okresie obserwacji do 54 tyg (przyjmujących dowolną dawkę infliksymabu, a nie tylko wnioskowany/zarejestrowany sposób dawkowania).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Remsima należały: zakażenia wirusowe, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania INF wskazywały na możliwość wystąpienia: wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego, pneumocystozy, ciężkich reakcji skórnych (w tym rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka) oraz infekcji.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

#### **Wyniki wnioskodawcy:**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie infliksymabu w porównaniu z kolektomią jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR dla porównania infliksymab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 105 505 PLN/QALY bez RSS; [ ] z RSS. Natomiast wartość ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oszacowano na 105 849 PLN/QALY bez RSS; [ ] z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (wartość progu na dzień przekazywania AWA – 125 955 PLN/QALY).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić duży wpływ na wyniki analizy założenia odnośnie przyjętej masy ciała leczonych infliksymabem pacjentów, dodatkowo bardzo dużą zmianę wartości ICUR odnotowano przy zmianie metody mierzenia użyteczności stanów zdrowia – przyjmując metodę TTO wartość ICUR wzrasta o 70% (przyjmuje wartość 179 359 PLN/QALY bez RSS; [ ] z RSS) – parametr o największym wpływie na wyniki. Znaczny natomiast wpływ na obniżenie wartości ICUR (obniżenie o ok. 30%) ma przyjęcie dłuższego niż rok horyzontu czasowego. Szczególnie negatywny wpływ na ocenę wiarygodności niniejszej analizy ma znaczna zmiana wyniku w zależności od przyjętej metody pomiaru użyteczności stanów zdrowia.

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy** o refundacji. Na podstawie obliczeń autorów AE wnioskodawcy można stwierdzić, że wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania** refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (zabieg kolektomii) nie jest możliwa do oszacowania (w żadnym z rozpatrywanych horyzontów czasowych oraz perspektyw analizy), ponieważ cena preparatu Remsima musiała by być niższa od 0 PLN.

#### **Obliczenia własnie Agencji:**

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie infliksymbabu w porównaniu z kolektomią jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR dla porównania infliksymbab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 131 019 PLN/QALY bez RSS; [REDAKTOWANE] z RSS. Wartość bez RSS jest wyższa od obecnego progu efektywności kosztowej, natomiast wartość uwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (wartość progu na dzień przekazywania AWA – 125 955 PLN/QALY).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima, przy której **koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu kolektomii** nie jest możliwa do oszacowania (w żadnym z rozpatrywanych horyzontów czasowych oraz perspektyw analizy), ponieważ cena preparatu Remsima musiała by być niższa od 0 PLN.

Dodatkowo oszacowano, że w rocznym horyzoncie czasowym koszt stosowania infliksymbabu w ramach proponowanego programu lekowego jest droższy od kosztu jego stosowania w ramach JGP o [REDAKTOWANE] z RSS.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

##### **Wyniki wnioskodawcy:**

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w wysokości 2,08 mln PLN bez RSS; [REDAKTOWANE] z RSS w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Wzrost wydatków z perspektywy pacjenta, związany jest dopłatami do leków stanowiących terapię towarzyszącą leczeniu infliksymbabem, wynosi około 6 300 PLN (około 46 PLN na 1 pacjenta) w skali roku.

##### **Obliczenia własne Agencji:**

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w wysokości 2,56 mln PLN bez RSS; [REDAKTOWANE] w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Przyjęcie kosztu zabiegów kolektomii na poziomie średniego kosztu na pacjenta oszacowanego przy wykorzystaniu danych NFZ skutkuje wzrostem kosztów inkrementalnych o około 20% w stosunku do obliczeń wnioskodawcy.

Przeliczenia Agencji nie mają wpływu na wyniki z perspektywy pacjenta, więc nie przedstawiono wyników z tej perspektywy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wnioskowany program lekowy jest zgodny z zapisami ChPL Remsima jednak w programie populacja została zawężona do pacjentów „u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane”, ograniczono też maksymalny czas trwania terapii do 12 miesięcy (w ChPL brak ograniczeń czasowych odnośnie stosowania wnioskowanej terapii).

Należy rozważyć dodanie badania w kierunku infekcji CMV w ramach badań przy kwalifikacji.

Według PTGE 2013 celem leczenia pacjentów z WZJG jest uzyskanie potwierdzonej endoskopowo remisji klinicznej bez konieczności stosowania steroidów. Natomiast w uzgodnionym programie lekowym brak zapisu jednoznacznie wskazującego na cel leczenia pacjentów z WZJG.

Dwóch ekspertów klinicznych zwróciło uwagę, że korzystne byłoby wydłużenie możliwości leczenia w ramach proponowanego programu lekowego powyżej 12 miesięcy. Dodatkowo jeden z ekspertów zwrócił uwagę, aby w uzasadnionych przypadkach w ciężkim rzucie WZJG włączyć leczenie biologiczne na początku choroby.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2015, PBAC 2014, AWMSG 2015), 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami HAS 2013/2015, SMC 2014/2015 i PTAC 2014. CADTH 2009 nie rekomenduje Infliksymabu.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny oraz Analiza kliniczna	
<b>Eaden 2003</b>	Eaden J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2003,18 Suppl 2:15-21
<b>Iwańczak 2011</b>	Iwańczak B, Iwańczak F. Leczenie ciężkiego ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. <i>Pediatrica Współczesna</i> 2011,13(3):175-180.
<b>Ordas 2012</b>	Ordas I. et al. Ulcerative Colitis. <i>Lancet</i> 2012; 380: 1606-19
<b>Pawlik 2011</b>	Pawlik M, Rydzewska G. <i>Wie ka Interna. Gastroenterologia. Część II. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</i> Wydaw: Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
<b>PTGE 2013</b>	Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, et al. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, <i>Prz Gastroenterol</i> 2013, 8 (1): 1-20
<b>Szczeklik 2011</b>	Szczeklik A, et al. <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.</i> Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
Badania pierwotne	
<b>Aloi 2015</b>	Aloi M, D'Arcangelo G, Capponi M. Managing paediatric acute severe ulcerative colitis according to the 2011 ECCO-ESPGHAN guidelines: Efficacy of infliximab as a rescue therapy. <i>Dig Liver Dis.</i> 2015 Jun;47 (6):455-9.
<b>Hyams 2012</b>	Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johans J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Mar-kowitz J, Escher JC, Veerman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2012 Apr;10(4):391-9. Adedokun OJ, Xu Z, Padgett L, Blank M. Pharmacokinetics of infliximab in children with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2013 Dec;19(13):2753-62. Turner D., Griffiths AM, Veerman G. Endoscopic and Clinical Variables That Predict Sustained Remission in Children With Ulcerative Colitis Treated With Infliximab. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2013;11:1460–1465.
<b>Turner 2010</b>	Turner D, Mack D, Lele ko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otle AR, Keljo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. <i>Gastroenterology.</i> 2010 Jun; 138(7):2282-91. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.047. Epub 2010 Feb 26.
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet	
<b>Chaudhary 2013</b>	Chaudhary MA, Fan T. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis in the Netherlands. <i>Biologics in Therapy</i> 2013;3(1):45-60.
<b>Hyams 2010</b>	Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, Otle A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Tomer G, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2010 Jun;105(6):1430-6. doi: 10.1038/ajg.2009.759. Epub 2010 Jan 26
<b>Łaszewska 2014</b>	Łaszewska A, Laskowska B, Natkaniec M, Gajda K, Gilewski D. Przewlekłe choroby zapalne – naturalna historia choroby – epidemiologia – uwarunkowania ekonomiczne. Kraków 2014. <a href="http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne_update.pdf">http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne_update.pdf</a> (ostatni dostęp: 11.09.2015 r.).
<b>Pituch 2015</b>	Pituch-Zdanowska A, Banaszekiewicz A, Dziekiewicz M, Łazowska-Przeorek I, Gawrońska A, Kowalska-Duplaga K, Iwańczak B, Klineciewicz B, Grzybowska-Chlebowczyk U, Walkowiak J, Albrechta P. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. <i>Adv Med Sci.</i> 2015 Aug 8; 61(1):28-31. doi: 10.1016/j.advms.2015.07.004. [Epub ahead of print].
<b>Punekar 2010</b>	Punekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. <i>European Journal of Health Economics</i> 2010;11(1):67-76.
<b>Schauffler 2012</b>	Schauffler C, Lerer T, Campbell B, Weiss R, Cohen J, Sayej W, Hyams J. Preoperative immunosuppression is not associated with increased postoperative complications following colectomy in children with colitis. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2012 Oct;55(4):421-4.
<b>Soon 2014</b>	Soon IS, deBruyn JC, Hubbard J, Wrobel I, Sauve R, Sigalet DL, Kaplan GG. Rising post-colectomy complications in children with ulcerative colitis despite stable colectomy rates in United States. <i>J Crohns Colitis.</i> 2014 Nov;8(11):1417-26. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.002. Epub 2014 Jun 13.
<b>Turner 2011</b>	Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. <i>American Journal of Gastroenterology</i> 2011; 106:574–88
<b>Turner 2013</b>	Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johans J, Damaraju L, Blank M, Hyams J. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2013 Nov;11(11):1460-5.
<b>Yang 2012</b>	Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2012 Nov;36(10):922-8.

Rekomendacje refundacyjne	
<b>AWMSG 2014</b> Remsima	infiximab (Remsima) 2254 FAR. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 4314 – December 2014. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=File%2F1682">http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=File%2F1682</a>
<b>AWMSG 2015</b> Remicade	infiximab (Remicade®). Reference No. 931. AWMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA329) NICE GUIDANCE ISSUED FEBRUARY 2015. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/931">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/931</a>
<b>CADTH 2009</b> Remicade	CEDAC final recommendation and reasons for recommendation. Infiximab (Remicade®). <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Remicade_Final_April_24_2009.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Remicade_Final_April_24_2009.pdf</a>
<b>HAS 2015</b> Remsima	HAS. Commission de la Transparence. Remsima. 21 Janvier 2015. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13741_REMSIMA_INS_PIS_Avis%202_CT13741.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13741_REMSIMA_INS_PIS_Avis%202_CT13741.pdf</a>
<b>NICE 2015</b>	NICE technology appraisal guidance. Infiximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy, [ <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta329">http://www.nice.org.uk/guidance/ta329</a> ].
<b>PBAC 2014</b> Remicade	INFLIXIMAB, injection vial, 100 mg, Remicade®, Janssen-Cilag Pty Ltd. <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/infiximab-psd-07-2014">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/infiximab-psd-07-2014</a>
<b>PTAC 2014</b> Remsima	Gastrointestinal Subcommittee of PTAC Meeting held 21 May 2014. <a href="https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-gastrointestinal-subcommittee-minutes-2014-05-21.pdf">https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-gastrointestinal-subcommittee-minutes-2014-05-21.pdf</a>
<b>SMC 2015</b> Remsima	infiximab (Remsima). SMC Drug ID: 1006/14. Date Advice Published: 9 March 2015 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1006_14_infiximab_Remsima/infiximab_Remsima">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1006_14_infiximab_Remsima/infiximab_Remsima</a>
Rekomendacje kliniczne	
ogólna populacja pediatryczna	
<b>ECCO / ESPGHAN 2012</b>	Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2012 Sep;55(3):340-61.
<b>BSPGHAN 2010</b>	Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2010 Feb;50 Suppl 1:S1-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.
<b>ECCO / ESPGHAN /IBD 2011</b>	Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2011 Apr;106(4):574-88. doi: 10.1038/ajg.2010.481. Epub 2011 Jan 11.
populacja ogólna – dorośli oraz dzieci i młodzież	
<b>NICE 2013</b>	Ulcerative colitis – management in adults, children and young people, NICE clinical guideline 166, Issued: June 2013, <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf">http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf</a>
<b>NICE 2015</b>	NICE technology appraisal guidance. Infiximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy, [ <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta329">http://www.nice.org.uk/guidance/ta329</a> ].
populacja pacjentów dorosłych	
<b>ACG 2010</b>	Kornbluth A, Sacher D. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee, The American Journal of Gastroenterology 2010, 105: 500-523
<b>BSG 2011</b>	Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults, <i>Gut</i> 2011, <a href="http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf">http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf</a>
<b>CAG 2015</b>	Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. <i>Gastroenterology.</i> 2015, (5):1035-1058.e3.
<b>ECCO 2012</b>	Dignass A, Lindsay J, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6, 991–1030
<b>PTGE 2013</b>	Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, et al. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, <i>Prz Gastroenterol</i> 2013, 8 (1): 1-20
<b>PTGE 2015</b>	Łodyga M, Eder P, Bartn k W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. <i>Prz Gastroenterol</i> 2015; 10 (2): 57–60
<b>WGO 2009</b>	Bernstein C., Fried M., Krabshuis J, et al. Inflammatory bowel disease: a global perspective, June 2009, <a href="http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf">http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf</a>

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku 6- 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Załącznik 6. Infliksymab (Remsima®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat – odpowiedź na pismo znak PLR.4600.2659(2).2015.MR. [REDACTED] NUEVO HTA, Kraków 2015 r.;
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.