

Rekomendacja nr 85/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 29 października 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją
Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu
do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114
w ramach programu lekowego:
„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości,¹ **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ramicade (infliksimab) w leczeniu średniej i ciężkiej postaci Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w ramach zmodyfikowanego programu lekowego. Aktualnie funkcjonujący program zostanie rozszerzony o dorosłych pacjentów z umiarkowaną, czynną postacią ChLC oraz, dzieci od 6 roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi.

Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności poszerzającą opcje terapeutyczne biologicznego leczenia ChLC.

W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne.

Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie programem dorosłych chorych z umiarkowaną postacią choroby oraz dzieci powyżej 6 roku życia, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do wnioskowanego programu. Jednocześnie, Prezes Agencji zgadza się z opinią Rady, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.

Jednocześnie **Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady** uważa za zasadne zmianę [redacted] polegającą na podjęciu działań zmierzających do wdrożenia instrumentów dostosowanych do obecnie istniejących w Polsce zasad sprawozdawczo-rozliczeniowych oraz finansowanie wnioskowanego preparatu w obrębie już istniejącej grupy limitowej 1050.3, „blokery TNF – infliksimab”.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach projektu programu lekowego: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50).

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]

Problem zdrowotny

Nieswoiste zapalenia jelit stanowią grupę idiopatycznych, przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego o charakterystycznym obrazie klinicznym. Wśród nich najbardziej istotne pod względem klinicznym i prognostycznym są choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu. Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo, występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

Do ogólnych, nieswoistych objawów ChLC należą: osłabienie, gorączka, spowodowana stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania. Objawy ChLC zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym. Postaci z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego towarzyszy niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. U większości chorych dominują bóle brzucha i biegunka.

Objawy schorzenia dotyczące jelita mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Częsty objawem jest ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego. Dodatkowo mogą występować bóle jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe, dysfagia, odynofagia, ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika). W okolicy odbytu mogą występować wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe.

Częstość występowania ChLC jest zróżnicowana geograficznie. Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 rokiem życia, ale może się ona ujawnić w każdym wieku. Drugi szczyt zachorowalności przypada na 50-80 rok życia.

Zapadalności i chorobowości wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej). Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna, w Polsce w 2012 roku zarejestrowano łącznie 5526 pacjentów z ChLC.

W rejestrze choroby Crohna wpisane są 5526 osoby ale według opinii ekspertów klinicznych, nie można precyzyjnie oszacować liczby chorych na ChLC w Polsce.

W praktyce klinicznej ocena aktywności choroby jest trudna, natomiast ma ona istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia:

- aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; obserwowana utrata masy ciała <10%; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, tkliwości brzucha; stężenia białek ostrej fazy (CRP) zazwyczaj zwiększone.
- aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP zwiększone;

- aktywność duża – wyniszczenie organizmu (wskaźnik BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; znacznie podwyższone stężenie białka CRP. Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie istnieją metody leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru u większości chorych jest leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.

Leczenie farmakologiczne ChLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne - glikokortykosteroidy (predyzon, hydrokortyzon), metylprednizon, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna));
- leczenie immunosupresyjne: pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat, inhibitory kalcyneuryny;
- leczenie biologiczne: Infliksymab, adalimumab;
- leki przeciwdrobnoustrojowe (metronidazol i cyprofloksacyna);
- leczenie objawowe (leczenie przeciwbólowe, leczenie przeciwbiegunkowe).

Opis wnioskowanego świadczenia

Infliksimab (ATC: L04AB02), substancja czynna produktu Ramicade, jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - *tumour necrosis factor*), ale niewiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ocenianego preparatu zostało wydane w dniu 13.08.1999 r. Wnioskowane wskazania dotyczą leczenia ChLC u dorosłych i dzieci.

Zarejestrowane wskazania, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego obejmują:

- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym,
- leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna,
- leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym,
- leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Wniosek dotyczy objęcia refundacją ocenianej technologii lekowej w ramach zmienionego programu lekowego: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50). W porównaniu do aktualnie finansowanego programu lekowego, projektowane zmiany dotyczą rozszerzenia populacji docelowej o następujące grupy pacjentów: dorośli z umiarkowaną, czynną postacią ChLC; dzieci od 6 roku życia, z umiarkowaną, czynną postacią ChLC lub z ChLC z przetokami okołoodbytowymi.

Brak jest innych różnic pomiędzy programami w odniesieniu do: celu, kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, dawkowania i sposobu podawania leku, zasad monitorowania leczenia oraz kryteriów zakończenia udziału w programie.

Alternatywna technologia medyczna

Najczęściej rekomendowaną i stosowaną alternatywną technologią lekową we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne jest adalimumab (Humira) - rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-TNF α .

Zarówno infliksymab jak i adalimumab znajdują się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)”. Szczegółowe kryteria włączenia do terapii określają zapisy przedmiotowego programu.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w porównaniu z adalimumabem na podstawie wyników raportu HTA – *Dretzke 2011*, przygotowanego na potrzeby *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*. W analizie *Dretzke 2011* uwzględniono 11 randomizowanych badań porównujących stosowanie infliksimabu z placebo. Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił dwa badania z randomizacją (RCT) i grupą kontrolną, porównujące adalimumab z placebo – *Ruemmele 2009* i *Rutgeerts 2012 (EXTEND)*. Badania pierwotne, na których oparto wnioskowanie odnośnie efektywności klinicznej infliksymabu i adalimumabu, były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i grupami kontrolnymi.

W przeglądzie systematycznym przedłożonym przez Wnioskodawcę nie przeprowadzono syntezy ilościowej dowodów (z uwagi na wysoki poziom heterogeniczności między badaniami uznano, że przeprowadzenie metaanalizy obarczone jest wysokim ryzykiem błędu).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem.

Analizę skuteczności na podstawie wyników RCT włączonych do raportu NICE (*Dretzke 2011*) oraz RCT *Ruemmele 2009* przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- W indukcyjnej fazie leczenia populacji pacjentów bez przetok, gdzie prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz odpowiedzi na leczenie według CDAI¹ (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) było istotnie statystycznie (i.s.) wyższe w populacji chorych stosujących leki anty-TNF (infliksymab, adalimumab) niż w populacji pacjentów otrzymujących placebo. Dodatkowo zarówno leczenie infliksymabem, jak i adalimumabem wiązało się z i.s. poprawą jakości życia pacjentów.
- W podtrzymującej fazie leczenia w populacji pacjentów bez przetok, gdzie remisję oraz odpowiedź na leczenie według CDAI (CDAI 70 oraz redukcja liczby punktów w CDAI) i.s. częściej stwierdzano u pacjentów leczonych infliksymabem lub adalimumabem niż wśród otrzymujących placebo. Ponadto i.s. poprawę jakości życia odnotowano w populacji chorych leczonych anty-TNF w zakresie składowej fizycznej.
- W populacji pacjentów z przetokami, z i.s. wyższym prawdopodobieństwem całkowitej lub częściowej redukcji liczby przetok z w przypadku stosowania infliksymabu w porównaniu z placebo, w trakcie leczenia infliksymabem odnotowano również i.s. poprawę, mierzoną w skali CDAI oraz PDAI. Ponadto zarejestrowano i.s. poprawę stanu chorego oraz jakości życia, mierzonych w skalach CDAI oraz IBDQ.
- W przypadku populacji chorych ≤ 18 roku życia, w żadnym z badań nie zastosowano porównania z placebo, wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab, z uwzględnieniem różnych schematów dawkowania. Nie odnaleziono badań oceniających adalimumab w populacji dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Większość pacjentów w fazie podtrzymującej uzyskało remisję oraz odpowiedź na leczenie, mierzoną w skali PCDAI. W fazie indukcyjnej odpowiedź na leczenie wystąpiła u 43 % pacjentów, natomiast remisja u 14%.

W RCT *Rutgeerts 2012 (EXTEND)* porównywano adalimumab z placebo. Po 12 tygodniach obserwacji nie odnotowano i.s. różnicy pomiędzy grupą przyjmującą adalimumab vs placebo pod względem wystąpienia całkowitego zagojenia śluzówki.

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami zaobserwowano po 52 tygodniach obserwacji. Całkowite wygojenie śluzówki występowało i.s. częściej w podgrupie pacjentów z ≤ 9 pkt. w skali CDEIS przyjmujących adalimumab w porównaniu z grupą placebo w 12 tygodniu badania. Stosowanie adalimumabu wiązało się z i.s. większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji ocenianej według skali zmian endoskopowych w porównaniu z grupą placebo zarówno w 12 jak i 52 tygodniu

¹ CDAI – wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index)

obserwacji. Zmniejszenie ilości punktów wg CDEIS² o co najmniej 75% występowało i.s. częściej w grupie pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą placebo w 52 tyg. Leczenie adalimumabem wiązało się z i.s. wystąpieniem remisji według CDAI w porównaniu z placebo zarówno po 12. jak i 52. tyg. obserwacji. Odpowiedź na leczenie według CDAI (zarówno CDAI 100 jak i CDAI 70) i.s. częściej występowała wśród pacjentów otrzymujących adalimumab po 52 tyg. obserwacji w porównaniu z grupą placebo.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczącej skuteczności praktycznej przedmiotowej terapii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu leczniczego Remicade występującym bardzo często ($\geq 1/10$) są: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa infliksymabu i adalimumabu, w oparciu o wyniki RCT włączone do raportu NICE (*Dretzke 2011*) oraz na podstawie RCT *Ruemmele 2009*, można stwierdzić, że częstość działań niepożądanych była porównywalna między infliksymabem i adalimumabem. Obie interwencje charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa zbliżony do wyników uzyskanych w grupach placebo. Jedyne przypadki gruźlicy oraz zespołu rzekomotoczniciowego wystąpiły w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem. Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania nieznacznie częściej występowały w populacji otrzymujących placebo, natomiast zdarzenia związane z podaniem leku – w grupach leczonych infliksymabem i adalimumabem. Działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania obejmowały: pogorszenie objawów choroby, infekcje oraz zaparcia. Do ciężkich przypadków infekcji zaliczano: sepsę, zapalenie okrężnicy, ropień i zapalenie płuc. Reakcje związane z podaniem leku to: uczucie pieczenia, wysypka, ból, podrażnienie, świąd, ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie, zawroty głowy, duszność, podrażnienie miejsca iniekcji oraz nudności.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach proponowanego programu lekowego opiniując pozytywnie rozszerzenie populacji objętej leczeniem o dzieci od 6 r.ż. oraz pacjentów od 6-17 r.ż. i > 18 r.ż. z umiarkowaną postacią choroby.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania infliksymabu (Remicade) w porównaniu z adalimumabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 1 rocznym horyzoncie czasowym.

² CDEIS (ang. *Crohn's disease endoscopic index of severity*), skala zwalidowana, umożliwiającą ocenę wpływu leczenia na błonę śluzową jelita.

Nie przeprowadzono analizy z perspektywy pacjenta z uwagi na braku kosztów związanych z realizacją programu obciążających pacjenta.

W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego: koszt nabycia substancji czynnych na podstawie wyceny punktowej przedstawionej w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych oraz inne koszty realizacji programu zdrowotnego tj.:

- koszt podawania leku: infliksymab w trybie hospitalizacji, adalimumab w trybie ambulatoryjnym;
- koszt diagnostyki w programie (ryczałt roczny);
- koszt kwalifikacji do programu- wizyta w trybie ambulatoryjnym;
- koszt oceny wyników leczenia po terapii inicjującej- wizyta w trybie ambulatoryjnym.

Pominięto koszty inne niż związane z realizacją programu, z uwagi na taką samą skuteczność leczenia infliksymabem i adalimumabem.

Obliczając koszt infliksymabu założono, że masa statystycznego pacjenta wynosi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W opinii Agencji okoliczności z ww. artykułu nie zachodzą ze względu na fakt, iż w obecnie obowiązującym programie wybrany jako komparator lek, adalimumab, jest finansowany u dorosłych z ciężką postacią choroby, a więc jego stosowanie dotyczy innej populacji niż oceniana.

Należy mieć na względzie, iż podjęty kierunek leczenia ChLC zależy od wielu czynników i trudno jednoznacznie rozstrzygnąć o lepszej skuteczności terapii biologicznej w przypadku preparatów zawierających adalimumab i infliksimab zwłaszcza w przypadku rozważania populacji pediatrycznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena kosztów ponoszonych przez NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych infliksymabu (Remicade) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, w ramach programu lekowego oraz analiza wydatków wynikających z rozszerzenia kryteriów włączenia do programu o umiarkowaną postać choroby.

Populację docelową w analizie wpływu na budżet zdefiniowano, jako pacjentów:

- w wieku powyżej 7 roku życia z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, spełniający kryteria włączenia do obowiązującego programu oraz,
- powyżej 6 roku życia z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby ChLC, spełniający kryteria włączenia do rozszerzonego programu lekowego.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z programem terapeutycznym. W przypadku infliksymabu przyjęto, że średnia masa ciała pacjenta wynosi 60 kg, na podstawie danych z Rejestru Crohna dostarczonych przez producenta. Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku [REDACTED]

W obliczeniach wzięto pod uwagę następujące kategorie kosztów: [REDACTED]

- scenariusz istniejący – utrzymanie programu w obecnie obowiązującym kształcie;
- scenariusz nowy – rozszerzenie populacji o pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, zgodnie z projektem programu.

W obu scenariuszach wyodrębniono trzy warianty oszacowania kosztów, [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zalecające stosowanie infliksimabu w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniewskiego-Crohna.

Prescrire, 2012 wskazuje, iż Leczenie ChLC jest objawowe. Zależnie od indywidualnego przypadku może to być leczenie przetok, zmniejszenie częstości biegunek, bólów brzucha itp. Leczenie podtrzymujące ma na celu utrzymanie remisji choroby.

Terapia za pomocą przeciwciał anty-TNF-alfa może być stosowana w przypadku:

- niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, u pacjentów z przetokami, należy zastosować infliksymab,
- gdy leczenie immunosupresyjne jest przydatne, infliksymab może być alternatywą dla azatiopryny, leki różnią się profilem działań niepożądanych,
- u dzieci korzyść ze stosowania infliksymabu jest niepewna. Podobnie jak u dorosłych wydaje się on być „terapią ratunkową”,

Prescrire zwraca uwagę, iż adalimumab ma niewielką przewagę nad infliksymabem w odniesieniu do podania, jednakże tylko w przypadku choroby bez przetok.

Przeciwciała anty-TNF-alfa często wywołują poważne działania niepożądane, w szczególności immunosupresyjne. Ich stosowanie zwiększa ryzyko poważnych chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, zapalenia płuc, legionelloza, nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B, a także grzybic.

Do innych działań niepożądanych należą: zaburzenia trawienia, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia hematologiczne, choroby autoimmunologiczne (np. toczeń), zaostrzenia choroby.

American College of Gastroenterology, ACG, 2009 wskazuje, że leczenie ChLC zależy od umiejscowienia choroby, stopnia ciężkości oraz komplikacji choroby. Podejścia terapeutyczne są indywidualnie w zależności od objawów i poziomu tolerancji interwencji medycznej. Obecne metody terapeutyczne należy rozważyć w sposób sekwencyjny od leczenia "choroby ostrej" lub "indukcji remisji klinicznej", a następnie do "utrzymywania odpowiedzi / remisji". Metody chirurgiczne są uzasadnione w przypadku pojawienia się zmian nowotworowych / przednowotworowych, ropnych powikłań lub medycznie trudnych przypadków ChLC. Podawania leków przeciwbólowych należy unikać z wyjątkiem okresu okołoperacyjnego, ze względu na możliwość zwiększonej tolerancji i nadużyć w przypadku przewlekłej ChLC.

Podjęta farmakoterapia ChLC zależy od fazy choroby:

- łagodna do umiarkowanej aktywności choroby – w badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej zgłaszano poprawę stanu zdrowia w górnym odcinku przewodu pokarmowego po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej i innych systemowo aktywnych terapii, takich jak: systemowe kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol,

- umiarkowana do ciężkiej aktywności choroby – przeciwciała monoklonalne anty-TNF-alfa: infliksymab, adalimumab oraz certolizumab pegol, są skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej ChLC u pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie kortykosteroidami lub leczenie immunosupresyjne. Monoterapia infliksymabem lub terapia infliksymab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką ChLC, którzy nie reagowali na terapię pierwszej linii mesalaminą i / lub kortykosteroidami.

Infliksymab, adalimumab i certolizumab pegol mogą być stosowane jako leczenie alternatywne względem steroidoterapii u wybranych pacjentów, u których glikokortykosteroidy są przeciwwskazane lub niepożądane,

- ciężka do bardzo ciężkiej aktywności choroby – stosowanie tradycyjnych steroidów doustnych lub anty-TNF (infliksymab lub adalimumab),

- leczenie podtrzymujące – podtrzymanie za pomocą infliksymabu, adalimumabu oraz certolizumabu pegol jest efektywne. Monoterapia infliksymabem lub terapia infliksymab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z ChLC.

Canadian Association of Gastroenterology, CAG 2009. Indukcyjna terapia biologiczna infliksymabem, adalimumabem lub certolizumabem jest klinicznie skuteczna w indukcji remisji u pacjentów, którzy wykazują objawy ChLC pomimo konwencjonalnego leczenia (leki immunosupresyjne – purynowe antymetabolity / metotreksat i / lub kortykosteroidy). W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu RCT porównano skuteczność pojedynczego wlewu infliksymabu z placebo u 108 pacjentów z chorobą ChLC u dorosłych z umiarkowaną i ciężką aktywnością choroby. Cztery tygodnie po wlewie, zaobserwowano kliniczną odpowiedź u: 81% pacjentów przyjmujących 5 mg / kg infliksymabu (22 z 27 pacjentów), 50% pacjentów przyjmujących 10 mg / kg infliksymabu (14 z 28 pacjentów) i u 64% pacjentów przyjmujących 20 mg / kg infliksymabu (18 z 28 pacjentów), w porównaniu z 17% pacjentów przyjmujących placebo (4 z 24 pacjentów). Podobne wyniki uzyskano w badaniu ACCENT I – u 335 z 573 pacjentów (58%) uzyskano odpowiedź kliniczną w dwa tygodnie po otrzymaniu pojedynczej infuzji infliksymabu.

W ChLC rekomendowana dawka infliksymabu w ramach leczenia indukcyjnego wynosi 5 mg / kg (dożylnie) w 0, 2 i 6 tygodniu. Pojedyncze dawki infliksymabu w leczeniu indukcyjnym nie są zalecane. W terapii podtrzymującej u pacjentów, którzy odpowiedzieli na schemat leczenia indukcyjnego, leczenie infliksymabem (5 mg / kg, co osiem tygodni), adalimumabem (40 mg podskórnie, co dwa tygodnie) lub certolizumabem (400 mg podskórnie, co cztery tygodnie) powoduje remisję choroby.

W badaniu ACCENT I, wszyscy pacjenci, którzy początkowo otrzymywali dawkę indukcyjną 5 mg / kg infliksymabu raz na tydzień, następnie przyjmowali dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg / kg. Komparatorem było placebo. W 30. tygodniu badania pacjenci w grupie leczenia infliksymabem mieli wyższy odsetek remisji podtrzymania (41,8%) niż w grupie placebo (21%). Długoterminowe analizy wykazały, że średni czas do utraty odpowiedzi na jedną indukcyjną dawkę w grupie placebo wyniósł 19 tygodni. Natomiast u pacjentów otrzymujących 5 mg / kg lub 10 mg / kg w ramach terapii podtrzymującej infliksymab obserwuje się utrzymanie reakcji na leczenie w medianie czasu wynoszącej 38 tygodni ($P=0,002$) i ponad 54 tygodni ($P=0,0002$), odpowiednio.

W badaniu REACH z udziałem dzieci ($n=104$) wszystkich pacjentów, którzy otrzymali trzy dawki infliksymabu w ramach indukcji, losowo przydzielono do terapii podtrzymującej infliksymabem (5 mg / kg) podawanej co 8 lub 12-tygodni. Po 54 tygodniach obserwacji, 33 z 52 (63,5%) oraz 29 z 52 (55,8%) pacjentów otrzymujących infliksymab co osiem tygodni miało odpowiedź kliniczną i było w remisji klinicznej, w porównaniu do 17 z 51 (33,3%) i 12 z 51 (23,5%) pacjentów otrzymujących lek co 12 tygodni ($p=0,002$ i $P<0,001$).

W przypadku uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie podtrzymujące infliksymabem można przyjąć dwa rozwiązania: skrócenie przerwy między dawkowaniem infliksymabu, lub zwiększenie dawki do 10 mg / kg.

European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO, 2009 wskazuje, iż Infliksymab (Remicade®) i adalimumab (Humira®) to przeciwciała monoklonalne o silnym przeciwzapalnym działaniu, prawdopodobnie związanym z procesem apoptozy komórek zapalnych.

Skuteczność terapii indukcyjnej anty-TNF-alfa (infliksymab) w powodującej zapalenia ChLC wykazano w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 108 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC opornych na leczenie kortykosteroidami i /lub immunomodulatorami. Wykazano wysoki wskaźnik (81%) odpowiedzi na leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg w 4 tygodniowej obserwacji w porównaniu z mniejszą odpowiedzią (17%) w grupie otrzymującej placebo (NNT=1.6).

W dużej próbie klinicznej z badania Uniwersytetu w Leuven, u 89% pacjentów osiągnięto odpowiedź po leczeniu indukcyjnym z zastosowaniem infliksymabu. Wczesne leczenie infliksymabem było również porównane z tradycyjnym podejściem (sterydy+ immunomodulatory). 130 negatywnie reagujących na leki steroidowe pacjentów z ChLC było losowo przydzielanych do grupy przyjmującej terapię inicjującą infliksymabem i azatiopryną lub do grupy otrzymującej sterydy i azatioprynę. Odsetek remisji po 1 roku obserwacji był podobny w analizowanych grupach (odpowiednio 77% w porównaniu z 64%, $p=0,15$).

W badaniu RCT Sonic, u 508 pacjentów porównano (*head-to-head*) infliksymab z lub bez azatiopryny do monoterapii azatiopryną. Infliksymab w dawce 5 mg / kg podawany co 0-2 i 6 tygodni i w każdym 8 tygodniu stosowany z azatiopryną (2,5 mg / kg) był lepszy w porównaniu do monoterapii infliksymabem po 26 tygodniach obserwacji (57% vs 45%, $p=0,05$). Z kolei monoterapia azatiopryną była najmniej skuteczna.

Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, PTGE 2007 wskazuje, iż z leków biologicznych praktyczne zastosowanie w terapii ChLC mają monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α . Pierwsze badania kliniczne z dwoma rodzajami tych przeciwciał (CDP571 i infliksymabem), podawanymi w jednorazowym wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg m.c., wykazały ich korzystny wpływ na objawy i wskaźniki aktywności zapalenia u większości chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Infliksymab, będący chimerycznym przeciwciałem zawierającym komponentę mysią, powoduje także szybkie gojenie się przetok jelitowo-skórnych, a podawany

wielokrotnie co 8 tyg. może utrzymywać stan remisji. Zaletą leczenia infliksymabem jest to, że pozwala ono na odstawienie leczenia glukokortykosteroidami. Obecne wskazania i sposoby leczenia tym preparatem są następujące:

- leczenie indukcyjne (3-krotnie 5 mg/kg m.c. wg schematu 0–2–6 tyg.) choroby Leśniowskiego-Crohna o średniej i dużej aktywności, nieodpowiadającej na konwencjonalne leczenie glukokortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi,
- leczenie podtrzymujące (5 mg/kg m.c. co 8 tyg.) u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne,
- leczenie indukcyjne i podtrzymujące u chorych z przetokami, utrzymującymi się mimo pełnego leczenia konwencjonalnego, obejmującego antybiotyki, leki immunosupresyjne i drenaż chirurgiczny. Należy oczekiwać, że w niedalekiej przyszłości wskazaniem do stosowania infliksymabu będą także ciężiej przebiegające powikłania pozajelitowe choroby Leśniowskiego-Crohna, takie jak osiowe i obwodowe zapalenia stawów, zapalenie błony naczyniowej oka i zgorzelinowe zapalenie skóry.

Do działań niepożądanych infliksymabu należą wczesne i późne odczyny poprzetoczeniowe, związane z obecnością przeciwciał przeciwko chimerycznemu białku, nasilenie niewydolności serca oraz zwiększone ryzyko infekcji, zwłaszcza uaktywnienia gruźlicy płuc. Z części doniesień wynika, że istotnym powikłaniem mogą być nowotwory, przede wszystkim z grupy chłoniaków.

Lekiem alternatywnym w stosunku do infliksymabu mogą być ludzkie przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF- α – adalimumab. We wstępnej ocenie lek ten wywołał korzystną odpowiedź kliniczną u 85% chorych niereagujących wcześniej na infliksymab.

British Society of Gastroenterology, BSG 2004 rekomenduje Infliksymab w leczeniu ChLC na podstawie wyników wielośrodkowego badania z udziałem 108 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC opornych na leczenie kortykosteroidami i/lub immunomodulatorami, wykazano wysoki wskaźnik (81%) odpowiedź na leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg w 4 tygodniu obserwacji w porównaniu z mniejszą odpowiedzią (17%) w grupie otrzymującej placebo. Czas trwania reakcji był różny, natomiast duża grupa pacjentów (48%) otrzymująca infliksymab w dawce 5 mg / kg miała widoczny czas reakcji w 12 tygodniu obserwacji.

Infliksymab (trzy wlewy 5 mg / kg w 0, 2 i 6 tygodniu) jest rekomendowany u pacjentów, u których widoczne objawy w obrębie odbytu lub przetoki międzyjelitowe są odporne na inne leczenie i powinien być stosowany jako część strategii obejmującej immunomodulację i chirurgię.

Infliksymab (5 mg / kg) jest rekomendowany u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC, opornych na leczenie lub nietolerujących leczenie steroidami, mesalazyną, azatiopryną / merkaptopuryną i metotreksatem oraz u których leczenie chirurgiczne nie jest wskazane.

Odnalezione rekomendacje dotyczące refundacji produktu Ramicade w przedmiotowym wskazaniu.

National Institute for Health and Clinical Excellence NICE, 2012 (poprzednia, podobna wydana została 2011) w wskazuje, iż Infliksymab i adalimumab w ramach wskazań rejestracyjnych, są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ChLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej (w tym: leczenie immunosupresyjne i/lub leczenie kortykosteroidami). Infliksymab lub adalimumab powinno się podawać do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (w tym konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie zalecana jest ocena czy kontynuowanie terapii jest nadal klinicznie właściwe. Opisana terapia powinna być rozpoczęta tańszym lekiem (wliczając koszty podania leku oraz samego leku), biorąc pod uwagę przypadek konkretnego pacjenta.

Infliksymab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu przetok czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym terapia antybiotykami, drenaż i leczenie immunosupresyjne) oraz u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do terapii konwencjonalnej.

Terapia infliksymabem lub adalimumabem powinna być kontynuowana tylko wówczas, gdy występują dowody trwającej choroby (objawy kliniczne, markery biologiczne, endoskopia). U pacjentów z remisją choroby rozważone powinno być próbne odstąpienie od terapii. U pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po odstawieniu terapii, możliwa powinna być opcja ponownego wznowienia leczenia.

Infliksymab, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną, w tym: kortykosteroidami, immunomodulatorami i leczenie żywieniowe lub u których te zabiegi są źle tolerowane lub przeciwwskazane. Konieczność dalszego leczenia powinna podlegać ocenie, co 12 miesięcy.

Scottish Medicines Consortium, SMC 2011. Infliksymab (Remicade) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach szkockiej służby zdrowia.

Leczenie umiarkowanej postaci ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w pełni na leczenie kortykosteroidami i / lub leczenie immunosupresyjne, lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.

Podmiot odpowiedzialny występując o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie złożył do SMC odpowiedniego raportu odnoszącego się do skuteczności ocenianego produktu w ww. wskazaniu. W rezultacie SMC nie może rekomendować stosowanie leku na terenie Szkocji.

Natomiast w oparciu o wytyczne NICE infliksymab jest zalecany u dorosłych w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna.

Scottish Medicines Consortium, SMC, 2008. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dzieci (od 6-17 lat) infliksymabem (Remicade) jest możliwy w ramach szkockiej służby zdrowia w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna, u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, u których nie otrzymano odpowiedzi na leczenie konwencjonalne (w tym kortykosteroidy, immunomodulatory i terapia żywieniowa) orazw przypadku nietolerancji lub przeciwwskazania do ww. terapii. W badaniu bez zaślepienia u 88% pacjentów uzyskano kliniczną odpowiedź po zastosowaniu schematu indukcyjnego. Większy odsetek pacjentów z remisją utrzymaną na jeden rok obserwowano upacjentów otrzymujących wlew infliksymabu co 8 tygodni w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wlew z preparatu co 12 tygodni. Rekomendowana dawka to 5 mg/kg podawana w trwającym 2h wlewie dożylnym. Infuzje powinny być podawane w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Niektórzy pacjenci w celu utrzymania korzyści klinicznych mogą wymagać krótszych odstępów między kolejnymi dawkami.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), wskazuje, że cele terapeutyczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna to wywołanie odpowiedzi i remisji klinicznej oraz utrzymanie odpowiedzi klinicznej lub remisji. Leczenie jest zależne od umiejscowienia i nasilenia objawów choroby. Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie aminosalicylanów, kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych oraz przeciwciał przeciw TNF-alfa: infliksymabu i adalimumabu.

Rekomendowana dawka infliksymabu to 5 mg / kg podawana w ramach leczenia indukcyjnego w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie w ramach podtrzymania 5 mg / kg, co osiem tygodni.

Haute Autorité de Santé, HAS, 2009 rekomenduje Remicade w leczeniu ChLC u dzieci. Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, które nie odpowiedziały na terapię konwencjonalną I linii, w tym: kortykosteroidami, immunomodulatorami i leczenie żywieniowe lub u których te zabiegi są źle tolerowane lub przeciwwskazane.

W przypadku ChLC u dorosłych Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej, ciężkiej ChLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną pomimo odpowiedniego przebiegu leczenia kortykosteroidami i / lub leczenia immunosupresyjnego lub u pacjentów,

u których leczenie okazało źle tolerowane. Ponadto Remicade jest wskazany w leczeniu przetok czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli pomimo leczenia konwencjonalnego (w tym terapia antybiotykami, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2007 rekomenduje leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dorosłych pacjentów z ciężką ChLC (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI \geq 300) lub u pacjentów z ileostomią lub kolektomią spowodowaną ChLC, na podstawie potwierdzonej wyższej efektywności-kosztowej infliksimabu w porównaniu z placebo. Dopuszczalna opłacalność infliksimabu została wykazana dla dawki 5 mg/kg podawanej w 0, 2 i 6 tygodniu, oraz dla tej samej dawki podawanej do 12 miesiąca w ramach podtrzymania remisji choroby (CDAI \leq 150).

PBAC, 2007 rekomenduje infliksymab w leczeniu pacjentów w wieku 6-17 lat z ciężką ChLC, którzy są oporni na leczenie konwencjonalne.

PBAC podkreśla, że choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci może powodować negatywne skutki dla wzrostu i rozwoju oraz depresję.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją Remicade (infliksymab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-39/BRB/12) z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), po zapoznaniu się ze Stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.
2. AOTM-OT-4351-18/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. Prezentacja wyników analizy weryfikacyjnej na Radę Przejrzystości 29.10.2012 r.: Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.