



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
produktu leczniczego Humira (adalimumab),
we wskazaniu: stosowany w ramach
programu lekowego: „Leczenie choroby
Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”
w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-20/2014

Data ukończenia: 4 wrzesień 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: AbbVie Ltd

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: AbbVie Ltd

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Ltd

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

5-ASA	– kwas 5-aminosalicylowy
ADA	– adalimumab
AE	– analiza ekonomiczna wnioskodawcy
Agencja/AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AIAT	– (ang. - <i>alanine aminotransferase</i>) - aminotransferaza alaninowa
AKL	– analiza kliniczna wnioskodawcy
AspAT	– (ang. - <i>aspartate aminotransferase</i>) - aminotransferaza asparaginianowa
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	– ang. - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZA	– azatiopryna
BIA	– (ang. - <i>Budget Impact Analysis</i>) - analiza wpływu na budżet płatnika publicznego
BMI	– (ang. - <i>Body-Mass Index</i>) – wskaźnik masy ciała
BSPGHAN	– ang. - <i>British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
CAG	– ang. - <i>Canadian Association of Gastroenterology</i>
CDAI	– (ang. - <i>Crohn's Disease Activity Index</i>) – wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CHB	– cena hurtowa brutto
CHF	– (ang. - <i>congestive heart failure</i>) – zastoinowa niewydolność serca
chLC	– choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. - <i>Confidence Interval</i>) - przedział ufności
CRD	– ang. - <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRP	– (ang. - <i>C Reactive Protein</i>) - białko ostrej fazy
CUA	– (ang. - <i>cost-utility analysis</i>) - analiza kosztów użyteczności
CUR	– (ang. - <i>cost-utility ratio</i>) - współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	– cena zbytu netto
DDD	– (ang. - <i>defined daily dose</i>) – definiowana dawka dobową
EAN	– (ang. - <i>European Article Number</i>) – Europejski Kod Towarowy
ECCO	– ang. - <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
EFTA	– (ang. - <i>European Free Trade Association</i>) – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	– (ang. - <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja ds. leków
FDA	– (ang. - <i>Food and Drug Administration</i>) – amerykańska agencja ds. żywności i leków
GKS	– gl kortykosteroidy
HAS	– (fr. - <i>Haute Autorite de Santé</i>) - francuska agencja HTA
HBI	– (ang. - <i>Harvey-Bradshaw Index</i>) – skala Harvey'a-Bradshaw'a
HBV	– (ang. - <i>hepatitis B virus</i>) – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	– (ang. - <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) - ludzi wirus upośledzenia odporności
HSTCL	– (ang. - <i>hepatosplenic T-cell lymphoma</i>) - chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy
HTA	– (ang. - <i>Health Technology Assessment</i>) - ocena technologii medycznych
IC₅₀	– (ang. - <i>half maximal inhibitory concentration</i>) - miara skuteczności związku w hamowaniu funkcji biologicznych lub biochemicznych
ICD-10	– (ang. - <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
ICUR	– (ang. - <i>incremental cost-utility ratio</i>) - inkrementalny wskaźnik kosztów- użyteczności
INF	– infl ksymb
IQR	– (ang. - <i>interquartile range</i>) - rozstęp kwartylny
IS	– istotność statystyczna
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
ŁZS	– łuszczycowe zapalenie stawów
MTX	– metotreksat
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
N	– liczba pacjentów w grupie
n	– liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	– ang. - <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NOD2/CARD15	– (ang. - <i>nucleotide-binding oligomerization domain/caspase activation and recruitment domain</i>)
NOS	– ang. - <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NYHA	– ang. - <i>New York Heart Association</i>
OB / ESR	– Odczyn Biernackiego / (ang. - <i>erythrocyte sedimentation rate</i>)
p	– poziom istotności statystycznej
PCDAI	– (ang. - <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>) – pediatryczny wskaźnik oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
PGA	– (ang. - <i>Physician Global Assessment</i>) – skala oceny stanu fizycznego
PKB	– Produkt Krajowy Brutto
PTG	– Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
QALY	– (ang. - <i>quality-adjusted life year</i>) – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	– (ang. - <i>randomized control trial</i>) – randomizowane badanie z grupą kontrolną
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	– rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– 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. Nr 0,

	poz. 388)
RP	– Rada Przejrzystości
RSS	– (ang. - <i>risk sharing scheme</i>) - instrument podziału ryzyka
SMC	– ang. - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	– (ang. - <i>tumor necrosis factor</i>) - czynnik martwicy guza
TPMT	– (ang. - <i>thiopurine methyltransferase</i>) - metylotransferaza tiopuryny
UE	– Unia Europejska
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
Wytyczne	– „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
WZJG	– wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZWB	– wirusowe zapalenie wątroby typu B
ZZSK	– zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	50
4. Ocena analizy ekonomicznej	52
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	61
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
5. Ocena analizy wpływu na budżet	63
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	67

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	67
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	70
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	72
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	72
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	73
9.1. Rekomendacje kliniczne	73
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	76
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	77
11. Opinie ekspertów.....	78
12. Kluczowe informacje i wnioski	79
13. Źródła.....	86
14. Załączniki	88

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

03.07.2014 r.
MZ-PLA-460-15149-345/BRB/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiolka + 1 strzykawka+1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 5909990005031;
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 5909990005055.

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)
bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:
AbbVie Ltd
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:
AbbVie Ltd
Abbot House,
Vanwall Business Park
Vanwall Road, Maidenhead
Berkshire SL6 4XE
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 3 lipca 2014 r. znak MZ-PLA-460-15149-345/BRB/14 dotyczy przygotowania na podstawie 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.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN: 5909990005055,
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN: 5909990005031,

we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”.

Pismem z dnia 29 lipca 2014 r., znak MZ-PLR-460-20911-7/KWA/14, poinformowano Prezesa Agencji, iż przedmiotowe zlecenie dotyczy stosowania adalimumabu w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 31 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-4351-20(14)/[REDACTED]/2014. Następnie pismem z dnia 04.08.2014 r., znak MZ-PLR-460-20911-8/KWA/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 22.08.2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-20911-9/KWA/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza kliniczna, Wersja 1.2, Warszawa, 18 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o;
- [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2, Warszawa, 18 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o;
- [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.2, Warszawa, 18 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o;
- [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.2, Warszawa, 14 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Braki formalne analiz wnioskodawcy (zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia).	W związku z niedostarczeniem odpowiednich oszacowań przez wnioskodawcę, odstąpiono od przedstawienia w AWA.
Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust 2 pkt 4 rozporządzenia).	W związku z niedostarczeniem odpowiednich oszacowań przez wnioskodawcę, odstąpiono od przedstawienia w AWA.
W związku faktem, iż analiza ekonomiczna nie spełnia § 5 ust 2 pkt 2 oraz pkt 4 rozporządzenia, niespełniony jest także § 5 ust 5 rozporządzenia.	W związku z niedostarczeniem odpowiednich oszacowań przez wnioskodawcę, odstąpiono od przedstawienia w AWA.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Humira stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K 50)” był raz przedmiotem oceny Agencji, jednakże dotyczył on innej populacji niż oceniana w niniejszym raporcie tj. populacji pacjentów dorosłych.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013	<p>Zalecenia: „Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)</i>. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego <i>Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab) (...)</i>”.</p> <p>Uzasadnienie: „Dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym w wywoływaniu poprawy lub remisji u 40-80% pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Ponieważ jego skuteczność jest podobna do infliksymabu, powinien być stosowany w ramach programu <i>Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab) (...)</i>”</p>	<p>Zalecenia: „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego <i>leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)</i>”.</p> <p>Uzasadnienie: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym pozwalającym uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u 40-80% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność adalimumabu jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego <i>Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)</i>”.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były lek Remicade (infliksymab), stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” w populacji dorosłych jak i dzieci.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 85/2012 z dnia 29 października 2012 r.	<p>Zalecenia: „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego <i>„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”</i>, (...).”</p> <p>Uzasadnienie: „Infliksymab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. 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. Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznego leczenia dzieci</p>	<p>Zalecenia: „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: <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)</i>”.</p> <p>Uzasadnienie: „Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Ramicade (infliksymab) 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</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	i dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna”.	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”.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Zmiany chorobowe mają charakter ogniskowy, asymetryczny i mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego przewodu pokarmowego. Często pojawiają się również zmiany okołodobytnicze, pozajelitowe i ogólnoustrojowe.

Źródło: Witanowska 2011

Epidemiologia

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

Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się, a liczba zachorowań u dzieci rośnie.

Źródło: Witanowska 2011

Według danych przekazanych przez NFZ liczba osób w wieku 6-18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10: K50 wyniosła w 2013 r. ponad 2,6 tys., zaś liczba wszystkich zarejestrowanych przypadków w 2013 r. – ponad 28 tys. Liczba zarejestrowanych przypadków (zarówno dzieci jak i dorosłych) wykazuje tendencję wzrostową na przestrzeni lat 2011-2013, dla których uzyskano dane. Liczba osób w wieku 6-18 lat stanowi zatem ok. 10% liczby wszystkich zarejestrowanych przypadków chLC w Polsce. Szczegółowe dane przekazane przez NFZ odnośnie liczby osób z rozpoznaniem w zakresie kodu ICD-10: K50 w latach 2011-2014 (dane do maja 2014 r.) przedstawia tabela poniżej.

Dane te nie uwzględniają postaci choroby, zatem można przypuszczać, że liczba dzieci w wieku od 6 do 18 r.ż. kwalifikujących się do włączenia do wnioskowanego programu lekowego (z ciężką, czynną postacią chLC lub chLC cechującą się wytworzeniem przetok okołodobytniczych) jest mniejsza.

Tabela 4. Liczba osób. z rozpoznaniem z zakresu kodu ICD-10: K50 w latach 2011-2014

Lata	2011	2012	2013	2014 (dane do maja 2014 r.)
Liczba osób w wieku 6-18 r. ż.	2 393	2 546	2 693	1 474
Liczba osób w wieku <6 r.ż. i >18 r.ż.	23 812	25 188	25 587	14 438
Całkowita liczba osób z rozpoznaniem wg ICD-10: K50	26 205	27 734	28 280	15 912

Źródło: korespondencja z NFZ

Szacunkowe dane przekazane przez ekspertów poproszonych przez AOTM o przekazanie opinii wskazują na liczbę 3 800 dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, z czego 100-150 kwalifikowałyby się do włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Wskazany ekspert oszacował liczbę nowych przypadków w ciągu roku na 300.

Źródło: korespondencja z ekspertami

Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi:

- czynniki genetyczne: podłoże genetyczne chLC jest złożone – pierwszym zidentyfikowanym genem podatności był gen NOD2/CARD15 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase activation and recruitment domain*). Związane z chLC mutacje tego genu są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Gen ten koduje białko cytoplazmatyczne biorące udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na antygeny bakteryjne,
- czynniki środowiskowe, które u osób predysponowanych mogą inicjować lub nasilać kaskadę reakcji prowadzących do ujawnienia się choroby. Należą do nich m.in.: palenie papierosów, dieta bogata w węglowodany i tłuszcze oraz różne typy dodatków do żywności, przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz doustnych leków antykoncepcyjnych.

Źródło: Witanowska 2011

Obraz kliniczny

Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się: osłabienie, gorączka, spowodowana stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowana niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).

W zależności od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym można wyróżnić kilka postaci, do których należą:

- postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznannej przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. U większość chorych dominują bóle brzucha i biegunka,
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego,
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe,
- przełyk – dysfagia, odynofagia,
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika),
- okolica odbytu – wyrośla skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołoodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

Źródło: Bartnik 2012

W celu oceny aktywności choroby oraz monitorowania efektów terapii u dzieci stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności ChLC PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index).

Tabela 5. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (PCDAI)*

Objawy	Punkty	
Bóle brzucha	brak	0
	słabe	5
	silne	10
Stolce (dziennie)	<2, bez krwi	0
	2-5 luźnych i ślad krwi	5
	>5 lub znaczne krwawienia	10
Samopoczucie	dobrze	0
	gorsze	5
	złe	10
Stężenie hemoglobiny (g/dl)	>12	0
	10-12	2,5
	<10	5
OB (mm/h) / ESR (mm/h)	>20	0
	20-50	2,5
	>50	5
Stężenia albumin (g/dl)	>35	0
	31-35	5
	<35	10
Wskaźnik Cole'a (%)	>85	0
	80-85	10
	<80	20
Badanie palpacyjne brzucha	brak tkliwości i oporu	0

Objawy	Punkty	
	nieznaczną tkliwość lub wyczuwalny guz	5
	wyraźną tkliwość i guz	10
Zmiany okołodbytnicze	brak	0
	niewiele	5
	przetoki	10
Objawy pozajelitowe (gorączka >38°C, zapalenie jamy ustnej, stawów itp.)	brak	0
	1	5
	2 lub więcej	10
Ocena aktywności choroby (suma punktów):		
0-10 – brak aktywności		
11-25 – łagodna postać choroby		
26-50 – umiarkowana postać choroby		
>51 – ciężka postać choroby		

*PCDAI według Hyamsa w modyfikacji Ryzki i Woynarowskiego

Źródło: Iwańczak 2011

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

- aktywność mała – chory może chodzić, jeść i pić; utrata <10% masy ciała; bez niedrożności przewodu pokarmowego, gorączki, odwodnienia, badalnego oporu, tkliwości brzucha; stężenia białek ostrej fazy (CRP) zazwyczaj zwiększone,
- aktywność umiarkowana – okresowe wymioty lub utrata masy ciała >10%; leczenie łagodnej postaci choroby jest nieskuteczne; w badaniu jamy brzusznej stwierdza się tkliwy opór; bez jawnej niedrożności; stężenie CRP zwiększone,
- aktywność duża – wyniszczenie (BMI <18 kg/m²), niedrożność lub ropień; objawy utrzymują się pomimo intensywnego leczenia; stężenie CRP znacznie zwiększone.

Źródło: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18..html> (data dostępu: 12.08.2014 r.)

Leczenie i cele leczenia

Z uwagi na fakt, iż etiologia choroby nie jest do końca poznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest, w przypadku przeważającej większości chorych, leczenie farmakologiczne i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. Jeżeli farmakoterapia okaże się być nieskuteczna należy wtedy rozważyć leczenie chirurgiczne.

Źródło: Witanowska 2011

Ogólne zalecenia dotyczą:

- zaprzestania palenia tytoniu – ma istotne znaczenie w zapobieganiu nawrotom u chorych palących.
- profilaktyki chorób infekcyjnych (zarówno dróg oddechowych, jak i przewodu pokarmowego),
- ograniczenia w stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nadmiernego stresu.
- uzupełniania niedoborów – w zależności od potrzeby; w przypadku postaci ciężkiej konieczne może być leczenie odwodnienia, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, hipoalbuminemii i niedokrwistości, a w postaci z zajęciem jelita krętego lub po jego wycięciu – niedoboru witaminy B₁₂.

Podstawowymi grupami leków stosowanych w farmakoterapii chLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

Leczenie farmakologiczne chLC obejmuje:

- Leki przeciwzapalne
 - 1) GKS – prednizon lub prednizolon p.o. 40–60 mg/d; w chorobie o lokalizacji krętniczo-kątniczej – budesonid 9 mg/d. W chorobie o dużej aktywności i.v. hydrokortyzon 300 mg/d lub metyloprednizolon 60 mg/d. Po opanowaniu ostrego rzutu dawkę GKS zmniejszaj stopniowo w ciągu 2–3 mies., nie zawsze możliwe całkowite odstawienie.
 - 2) aminosalicylany – sulfasalazyna p.o. 4 g/d, mesalazyna >2 g/d.
- Leki immunosupresyjne: stosowane w razie nieskuteczności lub nietolerancji GKS i w leczeniu podtrzymującym remisję
 - 1) azatiopryna 2–2,5 mg/kg/d, merkaptopuryna 1–1,5 mg/kg/d
 - 2) metotreksat 25 mg/tydz. i.m.; w leczeniu podtrzymującym 15 mg/tydz. i.m.
- Leki biologiczne: infliksymab: leczenie indukcyjne → 2-godz. wlew i.v. 5 mg/kg 3-krotnie w schemacie 0, 2 i 6 tyg.; leczenie podtrzymujące → wlew co 8 tyg. Adalimumab s.c. w leczeniu indukcyjnym 80–160 mg i po 2 tyg. 40–80 mg; leczenie podtrzymujące 40 mg co 2 tyg.
- Antybiotyki: w przypadku zmian okołodbytowych → metronidazol, cyprofloksacyna; w chLC o umiarkowanej aktywności, ew. ryfaksymina.

Leczenie objawowe

- Leki przeciwbólowe: ból ciągły → metamizol lub opioidy o niewielkim wpływie na motorykę, np. tramadol; ból kolkowy → leki przeciwcholinergiczne.
- Leki przeciwbiegunkowe: difenoksylat z atropiną 2,5–5 mg (1–2 tabl.) 2–3 × dz. lub loperamid 2–6 mg w razie potrzeby; w biegunce po resekcji jelita krętego, spowodowanej upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych → cholestyramina 4 g (1 łyżeczka) w czasie posiłku.

Źródło: Bartnik 2012

2.5. Wnioskowana technologia medyczna**2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej**

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka + 1 strzykawkę + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), 40 mg, kod EAN: 5909990005031; • Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań (2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem), 40 mg, kod EAN: 5909990005055
Substancja czynna	adalimumab
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC ₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM).

Źródło: dokumenty refundacyjne; ChPL Humira (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 09.2013 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.09.2003 r. 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 18.10.2012 r.
Wnioskowane wskazanie	Stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna < 40 kg Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 40 mg w tygodniu 0, a następnie 20 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 80 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako dwa wstrzyknięcia w ciągu jednej doby) oraz 40 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną. Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 20 mg produktu Humira co tydzień.</p> <p>Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna ≥ 40 kg Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim przebiegu to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (dawkę można podawać jako cztery wstrzyknięcia w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, jeśli stosuje się wyższą dawkę indukcyjną. Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U niektórych pacjentów, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień. Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, który nie zareagował na leczenie do 12. tygodnia. Dla pacjentów, którym należy podać pełną dawkę 40 mg, produkt jest dostępny we wstrzykiwaczu 40 mg i w ampułko-strzykawkę 40 mg.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p><u>Humira 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkę:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielostawowe idiopatyczne zapalenie stawów, • osłowa spondyloartropatia, • zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, • łuszczycowe zapalenie stawów, • łuszczycyca,

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

	<ul style="list-style-type: none"> choroba Leśniowskiego-Crohna (Uwaga AOTM: dorośli), wrodzające zapalenie jelita grubego. <p>Humira 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce:</p> <ul style="list-style-type: none"> wielostawowe idiopatyczne zapalenie stawów
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, cytrynian sodu, dwuwodny diwodorofosforan sodu, dwuwodny fosforan disodu, chlorek sodu, polisorbát 80, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań), czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło:

- ChPL Humira (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 09.2013 r.)
- http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf data dostępu: 19.08.2014 r.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000481/WC500134063.pdf data dostępu: 19.08.2014 r.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1050.1, blokery TNF – adalimumab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: dokumenty refundacyjne

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”
Kryteria włączenia do programu	<p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) adalimumabem u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia:</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub działań niepożądanych takiego leczenia <p>lub</p> <p>2) pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne,</p> <p>- niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.</p>

	Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu
Kryteria wyłączenia z programu	<p><u>Kryteria wyłączenia dzieci i dorosłych z programu leczenia adalimumabem</u></p> <p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechowa; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekła niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poa kocholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego- zamykanie przetok może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).
Leczenie podtrzymujące	Co najmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego. Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie adalimumabem choroby Leśniowskiego - Crohna u dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dzieciom o masie ciała większej lub równej 40 kg adalimumab podaje się w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdych kolejnych 14 dniach do 12 tygodnia włącznie. <p>W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg co 2 tygodnie. Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępów między kolejnymi dawkami.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Dzieciom o masie ciała mniejszej niż 40 kg adalimumab podaje się w dawce 80 mg, po 14 dniach w dawce 40 mg, a następnie w dawce 20 mg po każdych kolejnych 14 dniach do 12 tygodnia włącznie. <p>W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 20 mg co 2 tygodnie. Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępów między kolejnymi dawkami.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie leczenia adalimumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) W przypadku stosowania adalimumabu w ramach 12 tygodniowej terapii indukcyjnej <u>u osób dorosłych</u>, po upływie 2 tygodni od podania pacjentowi ostatniej dawki leku świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI. 2) W przypadku stosowania adalimumabu w ramach leczenia podtrzymującego, co najmniej raz na 3 miesiące świadczeniodawca wykonuje <u>u pacjenta</u> następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI. 3) W przypadku stosowania adalimumabu w leczeniu indukcyjnym <u>u dzieci</u>, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania ostatniej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika PCDAI, 4) W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę PCDAI co najmniej raz na 3 miesiące.
Określenie czasu leczenia	<p><u>Czas leczenia adalimumabem dzieci i dorosłych w programie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) terapia indukcyjna adalimumabem - trwa 12 tygodni; 2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenia konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p><u>Zakończenie leczenia dzieci i dorosłych adalimumabem</u></p> <p>Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) braku efektów leczenia; 2) wystąpienia działań niepożądanych leczenia; 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w punktach od 1 do 3.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia adalimumabem lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anti-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p>

Źródło: uzgodniony z MZ projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10: K50)”

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 16 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. Część z nich była sprecyzowana pod kątem populacji, do której leczenia się odnosiła, zaś część nie. Wykluczono rekomendacje odnoszące się do leczenia osób dorosłych, włączono zaś te z niesprecyzowaną populacją docelową oraz odnoszące się do leczenia dzieci i młodzieży. Ze względu na fakt, że jedyne polskie wytyczne dotyczą leczenia dorosłych postanowiono włączyć je do AWA.

Ostatecznie uwzględniono 8 rekomendacji: polskie Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG 2012 r.), francuskie *Prescrire* 2014 r., brytyjskie *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE 2012 r.) i *British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (BSPGHAN 2008 r.), japońskie *Guidelines Project Group of the Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan* i *the Guidelines Committee of the Japanese Society of Gastroenterology* (Ueno 2013 r.), europejskie *European Crohn's and Colitis Organisation/European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ECCO/ESPGHAN 2014 r.), kanadyjskie *Canadian Association of Gastroenterology* (CAG 2009 r.) i światowe *World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease* (D'Haens 2010 r.).

Polskie wytyczne PTG 2012 zalecają w pierwszej linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego stosowanie doustnych sterydów o działaniu układowym. W przypadku sterydooporności, sterydozależności lub nietolerancji zalecają stosowanie w II linii leczenia leków immunosupresyjnych (tiopuryn: azatiopryny lub 6-merkaptopuryny) lub leków anti-TNF (infliksymabu lub adalimumabu) w monoterapii lub w skojarzeniu. W terapii podtrzymującej w przypadku nietolerancji tiopuryn zaleca się stosowanie metotreksatu lub leków anti-TNF. Na każdym etapie leczenia zalecają odpowiednie leczenie żywieniowe i rozważenie leczenia operacyjnego. Wytyczne rekomendują zatem stosowanie dwóch leków anti-TNF: adalimumabu i infliksymabu w II linii leczenia choroby o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym podkreślają brak możliwości określenia długości trwania terapii tymi lekami. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych polecają rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.

Wszystkie wytyczne zagraniczne rekomendują w I linii terapii choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży stosowanie glikokortykosterydów, a w przypadku niepowodzenia terapii z ich użyciem – leków immunomodulujących i anti-TNF.

Otrzymane opinie ekspertów potwierdzają wnioski płynące z analizy wytycznych klinicznych – obecnie stosowane w Polsce jest leczenie farmakologiczne (sterydy, leki immunomodulujące, kwas 5-aminosalicylowy i infliksymab) oraz leczenie żywieniowe i chirurgiczne.

Aktualnie w Polsce w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach dostępności w aptece na receptę następujące substancje czynne: budezonid (produkt leczniczy Entocort), merkaptopuryna (Mercaptopurinum), mesalazyna (Asamax, Pentasa, Salofalk) oraz sulfalazyna (Salazopyrin, Sulfasalazin). Są one dostępne dla pacjenta na poziomie odpłatności: ryczałt.
- w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” następujące substancje czynne: adalimumab (produkt leczniczy Humira – u dorosłych) i infliksymab (Remicade, Remsima i Inflectra – u dorosłych i dzieci). Są one dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Francja	<p><i>Prescrire</i></p> <p>2014 rok</p>	<p>W publikacji zawarto stwierdzenie, iż w praktyce, u dzieci i młodzieży z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, w sytuacji niepowodzenia terapeutycznego, podskórna droga podawania adalimumabu jest czasem korzystniejsza w odniesieniu do dożylnego wlewu infliksymabu. Ponadto zaznaczono, że stosunek korzyści do ryzyka leków z grupy inhibitorów -TNF alfa u dzieci pozostaje niejasny.</p> <p>Uwagi AOTM: w publikacji wymieniono nazwę handlową Remicade (infliksymab), nie podano konkretnej nazwy handlowej adalimumabu, jednakże w bibliografii publikacji jest odniesienie do produktu leczniczego Humira.</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: brak danych</p> <p>Źródło finansowania: brak danych.</p>
europejskie	<p><i>European Crohn's and Colitis Organisation/ European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i></p> <p>ECCO</p> <p>2014 rok</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Crohna u dzieci i dorosłych</p> <p>Terapia żywieniowa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wyłącznie żywienie dojelitowe jest rekomendowane jako pierwsza linia terapii indukującej remisję u dzieci z aktywną chorobą Crohna (poziom dowodów: 1*; konsensus w 96%). 2. Częściowe żywienie dojelitowe nie powinno być stosowane jako indukcja remisji (poziom dowodów: 2*; konsensus w 100%). <p>Kortykosteroidy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doustne kortykosteroidy są rekomendowane u dzieci w indukcji remisji w chorobie aktywnej ze zwięzzeniami, postaci umiarkowanej do ciężkiej w przypadkach, kiedy nie można zastosować wyłącznie dojelitowego żywienia (poziom dowodów: 2*; konsensus w 96%). 2. U dzieci z chorobą postaci umiarkowanej do ciężkiej obejmującą okolicę krętniczno-kątniczą można stosować budezonid jako alternatywę dla ogólnoustrojowych kortykosteroidów w indukcji remisji (poziom dowodów: 2*; konsensus w 96%). 3. Kortykosteroidy nie powinny być stosowane jako terapia podtrzymująca (poziom dowodów: 4*; konsensus w 100%). <p>Antybiotyki</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antybiotyki takie jak metronidazol lub cyprofloksacyna są rekomendowane w leczeniu przetok okołoodbytowych (poziom dowodów: 3*; konsensus w 80%). 2. W cięższych postaciach choroby z przetokami okołoodbytniczymi antybiotyki mogą być stosowane jako terapia adjuwantowa (poziom dowodów: 3*; konsensus w 88%). <p>Tiopuryny</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tiopuryny (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) są rekomendowane w terapii podtrzymującej remisję bez sterydów u dzieci z ryzykiem słabej odpowiedzi na leczenie (poziom dowodów: 2*; konsensus w 96%). 2. Tiopuryny w monoterapii nie są zalecane jako terapia indukcyjna (poziom dowodów: 3*; konsensus w 100%). <p>Metotreksat</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metotreksat jest rekomendowany w terapii podtrzymującej remisję bez sterydów u dzieci z ryzykiem słabej odpowiedzi na leczenie (poziom dowodów: 4*; konsensus w 96%). 2. Metotreksat może być stosowany jako pierwotna terapia podtrzymująca lub w przypadku niepowodzenia leczenia tiopurynami (poziom dowodów: 4*; konsensus w 92%). <p>Terapie biologiczne (anty-TNF)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia anty-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu remisji u dzieci z przewlekłą aktywną zwięzającą postacią chLC pomimo wcześniejszej zoptymalizowanej terapii immunomodulującej (poziom dowodów: 2*; konsensus w 100%). 2. Terapia anty-TNF jest rekomendowana w indukcji remisji u dzieci z aktywną oporną na steroidy chLC (poziom dowodów: 2*; konsensus w 100%). 3. Terapia anty-TNF jest rekomendowana jako pierwotna terapia indukująca i podtrzymująca u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołoodbytniczymi w połączeniu z odpowiednim leczeniem chirurgicznym (poziom dowodów: 2*; konsensus w 84%). 4. Należy stosować regularne a nie epizodyczne leczenie anty-TNF w podtrzymaniu remisji u pacjentów odpowiadających na terapię indukcyjną lekami anty-TNF (poziom dowodów: 2*; konsensus w 100%). <p>Talidomid</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brak jest wystarczających dowodów na rekomendowanie talidomidu w opornej na leczenie chLC u dzieci (poziom dowodów: 4*; konsensus w 88%). <p>Aminosalicylany</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>1. Kwas 5-aminosalicylowy jest rekomendowany w wybranych pacjentów z łagodną postacią choroby (poziom dowodów: 2*; konsensus w 88%).</p> <p>Suplementacyjne leczenie żywieniowe i suplementy</p> <p>1. Częściowe żywienie dojelitowe może być opcją leczenia w połączeniu z farmakoterapią dla podtrzymania remisji u wybranych pacjentów (poziom dowodów: 4*; konsensus w 84%).</p> <p>2. Nie ma wystarczających danych dla rekomendowania częściowego żywienia dojelitowego jako samodzielnej terapii podtrzymującej (poziom dowodów: 4*; konsensus w 96%).</p> <p>3. Kwasy tłuszczowe omega-3 nie są rekomendowane w terapii podtrzymującej remisję (poziom dowodów: 4*; konsensus w 96%).</p> <p>Probiotyki</p> <p>1. Probiotyki nie są rekomendowane w podtrzymywaniu remisji (poziom dowodów: 3*; konsensus w 96%).</p> <p>Terapia podtrzymująca po leczeniu chirurgicznym</p> <p>1. Terapia podtrzymująca jest rekomendowana u dzieci i młodzieży po remisji osiągniętej dzięki leczeniu chirurgicznemu (poziom dowodów: 2*; konsensus w 92%).</p> <p>2. Tiopuryny mogą być stosowane jako leki pierwszego wyboru w post-operacyjnej terapii podtrzymującej (poziom dowodów: 3*), można też stosować leki anty-TNF u wybranych pacjentów (poziom dowodów: 3*; konsensus w 88%).</p> <p>Uwagi AOTM: wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej adalimumabu</p> <p>Metodyka przygotowania wytycznych: przegląd literatury (brak danych nt. metodyki przeglądu) i konsensus ekspertów.</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>
Japonia	<p><i>Guidelines Project Group of the Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan</i></p> <p><i>i the Guidelines Committee of the Japanese Society of Gastroenterology</i></p> <p>Ueno</p> <p>2013 rok</p>	<p>Wytyczne dotyczą zasad postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jednak nie sprecyzowano konkretnej populacji. W wytycznych podano jednakże, iż część odnosząca się do postępowania w specjalnych sytuacjach jest skierowana wyłącznie dla dorosłych, zaś nie ujmuje dzieci. Uznano zatem, że wytyczne te, prócz sytuacji specjalnych, odnoszą się również do populacji dzieci.</p> <ul style="list-style-type: none"> •W aktywnej fazie choroby leczenie powinno być nacelowane na indukcję remisji. W przypadku indukcji remisji leczenie powinno być nacelowane na utrzymanie remisji przed dłuższy czas (rekomendacja: poziom B^). •Wybór opcji terapeutycznej powinien zależeć od ciężkości choroby, jej postaci i rozległości zmian patofizjologicznych (rekomendacja: poziom C1^). U pacjentów ze zwężeniami, przetokami, ropniami i/lub zmianami okołodbytnicznymi lub w przypadku oporności na farmakoterapię należy rozważyć leczenie chirurgiczne (rekomendacja: poziom C1^). •Utrzymanie remisji można osiągnąć stosując farmakoterapię 5-ASA, lekami immunomodulującymi i anty-TNF oraz dietą i interwencjami chirurgicznymi. Sterydy mają działanie przeciwzapalne i są efektywne w indukcji remisji, ale nieefektywne dla podtrzymania remisji (rekomendacja: poziom A^). •Sterydy powodują efekty uboczne szczególnie w długoterminowym stosowaniu. Dlatego powinny być podawane głównie dla indukcji remisji, a ich dawkowanie powinno być ograniczane do momentu przerwania terapii (rekomendacja: poziom C1^). •Sterydy są wskazane dla pacjentów z postacią umiarkowaną do ostrej choroby oraz dla choroby w lekkiej postaci odpornej na 5-ASA (rekomendacja: poziom A^). •W aktywnej postaci choroby Crohna efektywne są preparaty 5-ASA (rekomendacja: poziom A^). •Podczas fazy remisji, preparaty 5-ASA mają ograniczoną skuteczność w podtrzymaniu remisji, ale ich skutki uboczne są minimalne (rekomendacja: poziom A^). •Preparaty 5-ASA są skuteczne w aktywnej chorobie Crohna (rekomendacja: poziom A^). Podczas fazy remisji, preparaty 5-ASA mają ograniczoną skuteczność w podtrzymywaniu remisji, ale ich działania uboczne są minimalne (rekomendacja: poziom A^). •Leki immunomodulujące (azatiopryna i 6-merkaptopryna) są skuteczne w indukcji remisji, ale ich działania niepożądane są znaczące (rekomendacja: poziom A^). Azatiopryna jest skuteczna w podtrzymaniu remisji i pozwala na zmniejszenie dawek sterydów (rekomendacja: poziom A^). •Leki anty-TNF są skuteczne w indukcji remisji (rekomendacja: poziom A^). U pacjentów z chorobą Crohna, u których remisję osiągnięto lekami anty-TNF, są one również skuteczne w leczeniu przetok i podtrzymaniu remisji (rekomendacja: poziom A^). W przypadku niepowodzenia terapii infliksymabem, adalimumab może być skuteczny w indukcji remisji i łagodzeniu objawów (rekomendacja: poziom A^). •Antybiotyki czasami wykazują skuteczność w wygaszaniu objawów choroby Crohna (rekomendacja: poziom A^). Są one bardziej skuteczne w zmianach obejmujących okrężnicę niż w zmianach w jelicie cienkim (rekomendacja: poziom A^). <p>Leczenie podtrzymujące remisję:</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> •Azatiopryna jest skuteczna w podtrzymaniu remisji (rekomendacja: poziom A^). •U pacjentów, u których osiągnięto remisję poprzez leki anty-TNF ich planowe podawanie jest skuteczne w podtrzymaniu remisji (rekomendacja: poziom A^). •Preparaty 5-ASA są efektywne w podtrzymaniu remisji po operacji (rekomendacja: poziom B^). •Jeżeli podawanie azatiopryny lub 6-merkaptopuryny jest skuteczne, zaleca się ich kontynuowanie przez 3-4 lata (rekomendacja: poziom C1^). •Podawanie infliksymabu jest skuteczne w okresie 1 roku (rekomendacja: poziom A^). <p>Leczenie fazy ostrej i postaci zwięzającej:</p> <ul style="list-style-type: none"> •W razie konieczności pacjent powinien być hospitalizowany, należy rozważyć transfuzję krwi i podanie płynów oraz antybiotyków w przypadku objawów infekcji (rekomendacja: poziom C1^). •Po wykluczeniu infekcji należy podać dożylnie sterydy (rekomendacja: poziom C1^). •W przypadku steroidooporności należy rozważyć podanie leków anty-TNF (rekomendacja: poziom C1^). •W przypadku złego stanu ogólnego pacjenta lub braku odpowiedzi na leczenie, należy podjąć konsultację chirurgiczną (rekomendacja: poziom C1^). <p>Uwagi AOTM: wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leków anty-TNF.</p> <p>Metodyka przygotowania wytycznych: przegląd literatury (b.d. na temat metodyki przeglądu) i konsensus ekspertów</p> <p>Źródło finansowania: niektórzy z autorów przeglądów otrzymywali wynagrodzenie od firm farmaceutycznych, zadeklarowano sponsorowanie przeglądu przez firmy farmaceutyczne.</p>
Polska	<p>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii</p> <p>PTG</p> <p>2012 rok</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, rozpoznawania i leczenia farmakologicznego oraz chirurgicznego, choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Poniżej przedstawiono wyłącznie wytyczne odnoszące się do leczenia farmakologicznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań (skala rekomendacji[#]: A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • Lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. W postaci łagodnej lub umiarkowanej o lokalizacji krętniczo-kątniczej leczenie można rozpocząć od budezonidu. W postaci umiarkowanej do ciężkiej należy rozważyć włączenie steroidów doustnych o działaniu układowym (w dawce odpowiadającej 0,75–1 mg/kg m.c. prednizonu) (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • W razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anty-TNF w monoterapii lub w skojarzeniu. Przedłużone leczenie steroidami oraz stosowanie dawek suboptymalnych nie jest zalecane. Na każdym etapie terapii należy rozważyć także leczenie operacyjne (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna w dawce 2–2,5 mg/kg m.c. lub 6-merkaptopuryna w dawce 1–1,5 mg/kg m.c.) jest zalecane jako podstawowe w terapii podtrzymującej (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostrzenie choroby przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki anty-TNF (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • Zarówno infliksymab, jak i adalimumab wykazują podobną skuteczność w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ChLC (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • Leczenie anty-TNF w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi daje większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie remisji niż monoterapia. W świetle dotychczasowych badań leczenie skojarzone do 1 roku jest uznawane za bezpieczne (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami anty-TNF. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów anty-TNF należy rozważyć leczenie innym preparatem (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). • W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku anty-TNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego (skala rekomendacji[#]: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • Prawidłowy stan odżywienia poprawia wyniki leczenia ChLC. Odpowiednie leczenie żywieniowe (zarówno enteralne, jak i parenteralne) powinno być integralnym elementem terapii ChLC (skala rekomendacji⁶: A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%). <p>Uwagi AOTM: wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leków anti-TNF.</p> <p>Metodyka przygotowania wytycznych: konsensus ekspertów</p> <p>Źródło finansowania: brak danych.</p>
Wielka Brytania	<p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>NICE</p> <p>2012 rok</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, młodzieży i osób dorosłych. W wytycznych podkreślono, że ze względu na brak badań u dzieci i młodzieży praktyka pediatryczna oraz wytyczne bazują na ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych wśród osób dorosłych.</p> <p>Indukowanie remisji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monoterapia przy zastosowaniu standardowych GKS (prednizolon, metyloprednizolon lub hydrokortyzon podawany dożylnie) w celu indukowania remisji u chorych z pierwszymi objawami choroby lub pojedynczym zaostrzeniem choroby w czasie 12 miesięcy. <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć żywienie enteralne jako alternatywę do standardowych GKS jako postępowanie indukujące remisję u: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci, u których istnieje obawa odnośnie zaburzeń wzrastania oraz występowania działań niepożądanych, ▪ młodych osób, u których istnieje obawa odnośnie zaburzeń wzrastania. • Należy rozważyć budezonid (pomimo, że jest on rutynowo stosowany w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii, w momencie publikacji wytycznych nie ma on zarejestrowanego wskazania w leczeniu dzieci i młodzieży) w leczeniu pierwszego lub pojedynczego zaostrzenia w czasie 12-miesięcznego okresu u chorych: z dystalną lokalizacją krętniczą, krętniczo-kątniczą lub prawej stronie okrężnicy, którzy odmówili zastosowania GKS, nie są one tolerowane lub są przeciwwskazane. • Należy rozważyć terapię przy zastosowaniu preparatów kwasu 5-amino-salicylowego (pomimo, że są one stosowane jako rutynowa praktyka kliniczna, w momencie wydania wytycznych mesalazyna, olsalazyna i balsalazyd nie są zarejestrowane w Wielkiej Brytanii w tym wskazaniu) w leczeniu pierwszego lub pojedynczego zaostrzenia w czasie 12-miesięcznego okresu, u chorych, którzy odmówili stosowania lub którzy nie tolerują GKS lub są one przeciwwskazane. Należy wytłumaczyć choremu, że preparaty kwasu 5-amino-salicylowego są mniej skuteczne niż standardowe GKS lub budezonid, jednak mogą powodować mniej działań niepożądanych niż GKS. • Nie należy stosować budezonidu lub preparatów kwasu 5-amino-salicylowego w przypadku ciężkiego nasilenia choroby lub zaostrzeń. <p>Nie należy stosować azatiopryny, merkaptopuryny lub metotreksatu w monoterapii jako terapii indukującej remisję</p> <p>Leczenie skojarzone</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Należy rozważyć dodanie azatiopryny lub merkaptopuryny do standardowych GKS lub budezonidu w celu indukcji remisji choroby, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia w 12-miesięcznym okresie; • dawka GKS nie może być już zmniejszona; 2. Należy ocenić aktywność metylotransferazy tiopuryny przed zaoferowaniem choremu azatiopryny lub merkaptopuryny. Nie należy oferować tych leków, jeśli aktywność metylotransferazy tiopuryny jest niewystarczająca (bardzo niska lub brak). Należy rozważyć ich zastosowanie w niższej dawce, jeśli aktywność metylotransferazy tiopuryny jest poniżej normy, jednak jest wystarczająca (zgodnie z lokalnymi wartościami referencyjnymi). 3. Należy rozważyć dodanie MTX (pomimo, że leki te stosowane są rutynowo w praktyce klinicznej, w chwili wydania wytycznych azatiopryna, merkaptopuryna ani MTX nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu) do standardowych GKS lub budezonidu w celu indukowania remisji u chorych nietolerujących azatiopryny lub merkaptopuryny lub tych, u których aktywność metylotransferazy tiopuryny jest niewystarczająca, jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia w 12-miesięcznym okresie; • dawka GKS nie może być już zmniejszona; 4. Należy monitorować efekt działania azatiopryny, merkaptopuryny i MTX zgodnie z obecną wersją <i>British National Formulary</i> (Brytyjska Farmakopea Narodowa) lub <i>British National Formulary for Children</i> (Brytyjska Farmakopea Narodowa dla dzieci). Należy monitorować możliwość wystąpienia neutropenii u chorych stosujących azatioprynę i merkaptopurynę, nawet jeżeli aktywność metylotransferazy tiopuryny jest w normie. 5. Należy upewnić się, czy zostały zachowane lokalne procedury odnośnie monitorowania bezpieczeństwa terapii

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Infliksymab i adalimumab</p> <p>Poniższa sekcja znajduje się w wytycznych nr 187 (wytyczne NICE 2010) dotyczących zastosowania infliksymabu i adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna</p> <ol style="list-style-type: none"> Infliksymab i adalimumab, zgodnie z ich zarejestrowanym wskazaniem, są rekomendowane w leczeniu <u>dorośli</u> chorych z ciężką, aktywną postacią choroby nieodpowiadających na standardowe leczenie (leczenie immunosupresyjne i/lub GKS) lub chorych nietolerujących leczenia standardowego lub tych, u których jest ono przeciwwskazane. Infl ksymbab lub adalimumab należy podawać w ramach zaplanowanego schematu leczenia aż do wystąpienia niepowodzenia terapii (włączając w to również konieczność wykonania operacji) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, w zależności od tego, co wystąpi pierwsze. Następnie u chorych należy dokonać oceny aktywności choroby, aby określić, czy trwająca terapia jest w dalszym ciągu klinicznie odpowiednia. Leczenie należy standardowo rozpocząć od tańszego leku (biorąc pod uwagę koszty podania, wymaganą dawkę, cenę produktu za dawkę). Wybór leku należy rozważyć indywidualnie u każdego chorego ze względu na różnice w metodzie podania leku i schematach leczenia). Infliksymab, w ramach zarejestrowanego wskazania, jest rekomendowany w leczeniu chorych z aktywnymi przetokami, nieodpowiadających na standardową terapię (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne) lub chorych nietolerujących terapii standardowej lub tych, u których jest ona przeciwwskazana. Infl ksymbab powinien być stosowany w ramach zaplanowanego schematu terapeutycznego do czasu niepowodzenia leczenia (włączając w to konieczność wykonania operacji) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. Następnie u chorych należy dokonać oceny aktywności choroby, aby określić, czy trwająca terapia jest w dalszym ciągu klinicznie odpowiednia. Leczenie infliksymabem lub adalimumabem powinno być kontynuowane jedynie w przypadku pewnych dowodów na aktywność choroby ocenioną za pomocą obecności objawów klinicznych, poziomu markerów biologicznych, wyników badań w tym endoskopii, jeśli jest niezbędna. Specjaliści powinni przedyskutować ryzyko i korzyści związane z kontynuacją terapii i rozważyć zaprzestanie terapii u chorych ze stabilną remisją kliniczną. Ocenę aktywności należy wykonywać, co najmniej co 12 miesięcy, aby zdecydować, czy stosowana terapia jest w dalszym ciągu odpowiednia klinicznie. Chorzy, u których nastąpił nawrót choroby po zaprzestaniu terapii, powinni mieć możliwość jej wznowienia. Infliksymab w zarejestrowanym wskazaniu jest rekomendowany u <u>dzieci w wieku 6-17 r.ż.</u> z ciężką, aktywną chorobą, nieodpowiadającą na leczenie standardowe (w tym GKS, leki immunomodulujące i leczenie żywieniowe) lub tych, którzy nie tolerują terapii standardowej lub jest ona u nich przeciwwskazana. Ocena konieczności kontynuowania terapii powinna być oceniana co najmniej co 12 miesięcy. Na potrzeby niniejszych wytycznych ciężka aktywna postać ChLC jest definiowana jako bardzo zły ogólny stan zdrowia i przynajmniej jeden z następujących objawów: utrata masy ciała, gorączka, silny ból brzucha i częste (min. 3x/dziennie) stolce biegunkowe. U chorych tych mogą rozważać się nowe przetoki lub mogą oni zgłaszać pozajelitowe objawy choroby. Odpowiada to najczęściej ≥ 300 punktom w skali CDAI lub $\geq 8/9$ w skali <i>Harvey'a-Bradshawa</i>; Decyzja o rozpoczęciu/kontynuacji leczenia infliksymabem lub adalimumabem powinna być podejmowana tylko przez lekarzy klinicystów doświadczonych w leczeniu inhibitorami TNF oraz leczeniu ChLC. <p>Leczenie podtrzymujące remisję choroby</p> <ol style="list-style-type: none"> Należy przedyskutować z chorymi lub ich opiekunami opcje terapeutyczne stosowane w okresie remisji choroby, w tym zarówno brak leczenia, jak i leczenie. Dyskusja powinna obejmować zarówno omówienie ryzyka zaostrzeń zapalenia (z zastosowaniem farmakoterapii lub bez niej) i potencjalne ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaniem farmakoterapii. Należy zaproponować choremu nadzór kolonoskopijny. <p>Terapia podtrzymująca w trakcie remisji choroby (u chorych, którzy wybrali tę opcję):</p> <ol style="list-style-type: none"> Jeśli remisja choroby była indukowana przy pomocy standardowych GKS lub budezonidu, jako terapię podtrzymującą należy zaoferować choremu azatioprynę lub merkaptopurynę stosowane w monoterapii; Rozważyć azatioprynę lub merkaptopurynę jako terapię podtrzymującą u chorych nieleczonych wcześniej tymi lekami (w szczególności tych ze złymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak: młody wiek w chwili zdiagnozowania choroby, choroba zlokalizowana okołoodbytniczo, stosowanie GKS w momencie wystąpienia objawów oraz wystąpienie objawów o ciężkim nasileniu). Rozważyć MTX jako terapię podtrzymującą tyko u chorych, u których: <ul style="list-style-type: none"> stosowano metotreksat jako terapię indukującą remisję; podjęto próbę zastosowania azatiopryny lub merkaptopuryny jako terapii podtrzymującej, jednak chory nie tolerował tych leków; chory ma przeciwwskazania do stosowania azatiopryny lub merkaptopuryny (np. aktywność metylotransferazy tiopuryny jest niewystraszająca lub odnotowano wcześniejsze epizody zapalenia trzustki); Nie należy stosować standardowych GKS lub budezonidu jako terapii podtrzymującej.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Uwagi AOTM: wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leków anti-TNF.</p> <p>Metodyka przygotowania wytycznych: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów</p> <p>Źródło finansowania: brak danych.</p>
światowe	<p><i>World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease</i></p> <p>D'Haens</p> <p>2010 rok</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach zapalnych jelit. Nie sprecyzowano czy są skierowane do osób dorosłych czy do dzieci.</p> <p>Konwencjonalna indukcja terapii chorób zapalnych jelit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortkosteroidy zapewniają skuteczność w krótkim czasie, jednakże ich stosowanie jest związane ze znaczącą liczbą działań niepożądanych. Należy ograniczać ich długoczasowe stosowanie, które może być zastąpione przez terapie biologiczne (poziom dowodów**: 1b). • Nie wszyscy pacjenci z chorobami zapalnymi jelit wymagają terapii biologicznej (poziom dowodów**: 5). Pacjenci z fibrostenotyczną chorobą Crohna rzadko odnoszą korzyści z terapii biologicznej (poziom dowodów**: 5). • Stan kliniczny pacjentów może decydować, którzy pacjenci z chorobą Crohna otrzymają immunosupresanty i/lub leki anti-TNF we wczesnej fazie choroby (poziom dowodów**: 2c). • Pacjenci z infekcją nie powinni otrzymywać terapii biologicznych do czasu jej wyleczenia. Każdy ropień wymaga drenażu. Należy wykluczyć lub wyleczyć infekcje latentne (np. gruźlica, WZWB, HIV) przed rozpoczęciem terapii biologicznej. Pacjenci, którzy byli szczepieni szczepionkami żywymi nie powinni otrzymywać terapii biologicznej przez 3 miesiące (poziom dowodów**: 5). • Przed rozpoczęciem terapii biologicznej należy wykluczyć latentną gruźlicę. Należy sprawdzić stan zaszczepienia i ewentualnie przeprowadzić dodatkowe szczepienie w razie konieczności (poziom dowodów**: 5). • Pacjenci z nowotworem w wywiadzie (z wyj. nieczerniakowych raków skóry) lub chorobami limfoproliferacyjnymi, ostrą zastoinową niewydolnością serca lub neurologicznymi chorobami demielinizacyjnymi nie powinny być leczeni lekami anti-TNF, jeżeli są dostępne inne opcje leczenia (poziom dowodów**: 5). • Bazując na dostępnych dowodach, sposobach podania leków, wynikach klinicznych, jakości życia i analizach ekonomicznych – pierwsze podanie leków biologicznych w chorobie Crohna powinno być dopasowane do indywidualnego pacjenta, przyjętej praktyki klinicznej i uwarunkowań danego kraju (poziom dowodów**: 2c). • Terapia biologiczna jest wskazana w steroidoopornej, steroidozależnej i/lub odpornej na leczenie immunomodulacyjne zapalnej chorobie jelit u pacjentów opornych na standardowe leczenie (poziom dowodów**: 1b). • Skomplikowane przetoki w chorobie Crohna są wskazaniem dla terapii biologicznej w połączeniu z drenażem (poziom dowodów**: 1b). • Skuteczność inlksymabu w indukcji zamykania przetok jest lepiej udokumentowana niż skuteczność adalimumabu czy certulizumabu pegol (poziom dowodów: 2c). Dostępne dane sugerują, że infliksymab powinien być pierwszą linią leczenia biologicznego pacjentów z chorobą Crohna z przetokami dopóki nie pojawią się nowsze dane (poziom dowodów**: 5). • Wszystkie ogniska zapalne powinny być usunięte przed rozpoczęciem terapii biologicznej (poziom dowodów**: 5). • Infliksymab jest skuteczny w leczeniu odpornej na leczenie, postaci umiarkowanej do ciężkiej choroby Crohna (poziom dowodów**: 1b). Infliksymab może indukować lub podtrzymać remisję i leczenie błony śluzowej. Nie jest pewne, czy leki immunomodulujące podane bez infliksymabu mogą podtrzymać remisję (poziom dowodów**: 4). • Pacjenci przyjęci do szpitala z ostrą postacią choroby Crohna oporną na dożylnie steroidy, inlksymab redukuje konieczność wykonania kolektomii (poziom dowodów**: 2b). • Infliksymab w połączeniu z azatiopryną jest lepszy w indukowaniu remisji i leczeniu błony śluzowej w okresie ponad roku w momencie rozpoczęcia terapii biologicznej u osób opornych na tiopuryny (poziom dowodów**: 1b). Optymalna strategia podtrzymująca po indukcji pozostaje nieznana. • Pacjenci z umiarkowaną do ostrej postaci choroby Crohna, którzy odpowiedzieli na indukcję lekami anti-TNF powinni mieć rozważony ponowny schemat leczenia bez/z lekami immunomodulującymi podawanymi doustnie. Taka terapia jest bardziej skuteczna niż terapia epizodyczna dla podtrzymania odpowiedzi (poziom dowodów**: 1b). • Pacjenci z chorobą Crohna z przetokami, którzy odpowiedzieli na indukcję lekami anti-TNF powinni otrzymać infliksymab lub adalimumab (poziom dowodów** dla infliksymabu: 1b; dla adalimumabu: 2b). • Leczenie skojarzone immunosupresantami i inlksymabem dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna jest bardziej skuteczne niż monoterapia dla pacjentów opornych na obie terapie (poziom dowodów**: 1b dla adalimumabu; certulizumabu pegol: 5). • Ryzyko łączenia terapii immunosupresantami powinno być poddane ocenie, szczególnie u dzieci, młodzieży i osób starszych. • Pacjenci z nowo ujawnioną chorobą Crohna mają większą szansę na odpowiedź terapią anti-TNF niż osoby z chorobą przetrwałą (poziom dowodów**: 3).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z wysokim poziomem białka CRP mają większą szansę na osiągnięcie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie niż osoby z poziomem białka CRP w normie lub obniżonym (poziom dowodów**: 1b). <p>Uwagi AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej adalimumabu. Metodyka przygotowania wytycznych: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów. Źródło finansowania: zadeklarowano brak wsparcia finansowego.</p>
Kanada	Canadian Association of Gastroenterology CAG 2009 rok	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Crohna u dzieci i dorosłych.</p> <p>1. Terapie biologiczne przy zastosowaniu infliksymabu, adalimumabu lub certolizumabu pegol są skuteczne w indukowaniu remisji u chorych z ciągłymi objawami choroby, pomimo zastosowania standardowej terapii (leki immunosupresyjne – antymetabolity purynowe/MTX i/lub kortykosteroidy) – Rekomendacja*** A 96%, B 4%.</p> <p>2. Terapia indukcyjna Postać zwięzająca choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2. i 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku jako terapii indukującej) Adalimumab, s.c., w tygodniu 0. 160 mg, w tygodniu 2., 80 mg Certolizumab 400 mg s.c., w tygodniach 0., 2., 4. <p>Rekomendacja - infliksymab i certolizumab: poziom wysoki; adalimumab: poziom umiarkowany Rekomendacja***: infliksymab: A 84%, B 12%, C 4%; adalimumab i certolizumab: A 84%, B 16%.</p> <p>U chorych ze zwięzającą postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, dodatkowe dawki tego samego leku nie są zalecane. Zmiana terapii na inny inhibitor TNF może być rozważona (indywidualnie u każdego chorego). Rekomendacja*** poziom: niski (A 60%, B 36%, C 4%).</p> <p>U chorych ze zwięzającą postacią choroby, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, na sugerowane wielokrotne dawki terapii indukującej, można rozważyć alternatywne strategie postępowania, które mogą obejmować zwiększenie dawki leku lub zmianę na inny inhibitor TNF (indywidualnie u każdego chorego). Rekomendacja*** poziom: niski (A 64%, B 32%, C 4%).</p> <p>Inhibitory TNF mogą być stosowane u hospitalizowanych chorych ze zwięzającą lub przetokową postacią choroby, w których wskazane jest zastosowanie leku o szybkim początku działania. Rekomendacja*** poziom: umiarkowany (A 68%, B 28%, C 4%). Infliksymab i adalimumab są skuteczne w leczeniu chorych z aktywną przetokową postacią choroby. Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 56%, B 32%, C 12%).</p> <p>3. Terapia indukcyjna Przetokowa postać choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., w tygodniach 0., 2., 6. (nie jest rekomendowane stosowanie pojedynczej dawki leku jako terapii indukującej) Adalimumab, s.c., 160 mg w tygodniu 0., 80 mg w tygodniu 2. <p>Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 68%, B 32%) U chorych z przetokową postacią choroby, nieodpowiadających na sugerowane wielokrotne dawki jednej z terapii indukujących, dalsze postępowanie terapeutyczne powinno być ustalone indywidualnie. Rekomendacja*** poziom: niski (A 36%, B 52%, C 12%).</p> <p>4. Terapia podtrzymująca Chorzy, którzy odpowiedzi na leczenie indukujące remisję:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infliksymab, 5 mg/kg, i.v., co 8 tygodni Adalimumab 40 mg, s.c., co 2 tygodnie; Certolizumab, 400 mg s.c., co 4 tygodnie. <p>Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 72%, B 28%).</p> <ul style="list-style-type: none"> U niektórych chorych może być skutecznie leczona w ramach terapii podtrzymującej wyłącznie lekiem immunosupresyjnym po terapii indukcyjnej przy zastosowaniu inhibitorów TNF. Rekomendacja*** poziom: średni (A 40%, B 44%, C 12%, D 4%). Podczas terapii podtrzymującej infliksymabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie odstępów pomiędzy dawkami leku lub wzrost dawki leku do 10 mg/kg.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Rekomendacja poziom: umiarkowany (A 80%, B 20%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas terapii podtrzymującej adalimumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się cotygodniowe dawkowanie leku. Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 64%, B 36%). • Podczas terapii podtrzymującej certolizumabem w przypadku uzyskania zmniejszonej lub suboptymalnej odpowiedzi na leczenie zaleca się podanie dodatkowej dawki. Rekomendacja*** poziom: bardzo niski (A 16%, B 60%, C 24%). • Podczas terapii podtrzymującej u chorych ze zmniejszoną lub suboptymalną odpowiedzią na leczenie, nietolerujących danego inhibitora TNF leczenie może być kontynuowane po zmianie leku na inny inhibitor TNF. Rekomendacja*** poziom: niski (28%, B 64%, C 4%, D 4%). • U chorych może wystąpić uczulenie na inhibitory TNF, cechujące się wystąpieniem przeciwciał, nadwrażliwością i/lub utratą odpowiedzi klinicznej. Częstość występowania tych zdarzeń można zredukować poprzez: regularne stosowanie terapii podtrzymującej, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) lub w przypadku infl ksymabu, uprzednie leczenie kortykosteroidami. Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 52%, B 44%, C 4%). • Stosowanie w czasie terapii podtrzymującej inh biotrami TNF leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna, MTX) może przynieść chorym korzyści kliniczne. Wielkość uzyskanych korzyści nie jest w chwili obecnej poznana i musi być zrównoważona oceną ryzyka wprowadzenia do terapii dodatkowej immunosupresji. Rekomendacja poziom: niski (A 72%, B 28%). • U chorych, którzy odpowiedzieli na 12 mies. terapii podtrzymującej inhibitorami TNF, korzyści z kontynuowania terapii wydają się przewyższać ryzyko związane z jej przerwaniem. Rekomendacja*** poziom: niski (A 44%, B 52%, C 4%). • Zastosowanie inhibitorów TNF jest przeciwwskazane w następujących sytuacjach: chorzy z istotną klinicznie infekcją bakteryjną i chorzy z niewydolnością serca umiarkowaną do ciężkiej (III i IV klasa NYHA). Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 92%, B 8%). • Chorzy, którzy doświadczyli ciężkiej nadwrażliwości na dany inhibitor TNF nie powinni być ponownie leczeni tym samym lekiem. Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 84%, B 16%). • U chorych z istniejącymi schorzeniami demielinizacyjnymi, ryzyko i korzyści z zastosowania inhibitorów TNF powinny być rozważone podczas konsultacji z neurologiem. Rekomendacja*** poziom: wysoki (A 76%, B 24%). • W czasie terapii inhibitorami TNF przeciwwskazane jest stosowanie żywych atenuowanych szczepionek. Rekomendacja*** poziom: umiarkowany (81%, B 19%). • Każdy chory, u którego rozważa się zastosowanie inhibitorów TNF obecnie lub u którego w przeszłości odnotowano wystąpienie nowotworu (w tym chłoniaka), powinien być leczony po konsultacji z onkologiem. Rekomendacja*** poziom: niski (A 73%, B 27%). • Należy zachować ostrożność przed zastosowaniem inhibitorów TNF u chorych z podejrzeniem ropnia (okołoodbytniczego lub wewnątrzbrzusznego) lub chorych z podejrzaną niedrożnością jelit. Rekomendacja poziom: niski (A 72%, B 16%, C 12%). • Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych z nawracającymi infekcjami bakteryjnymi lub wirusowymi w wywiadzie. Rekomendacja*** poziom: wysoki (60%, B 32%, C 8%). • Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością po konsultacji z odpowiednim specjalistą u chorych z: zakażeniem wirusem HIV, zapaleniem wątroby typu B lub C, osób po przeszczepieniu narządów stosujących wiele leków immunosupresyjnych. Rekomendacja*** poziom: niski (A 80%, B 16%, C 4%). • Inhibitory TNF powinny być stosowane z ostrożnością u chorych planujących ciążę, będących w ciąży lub karmiących piersią. Rekomendacja*** poziom: niski (A 80%, B 20%). <p>Uwagi AOTM: wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej adalimumabu. Metodyka przygotowania wytycznych: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów. Źródło finansowania: zadeklarowano dużą liczbę sponsorów - <i>Canadian Institutes of Health Research Institute of Nutrition, Metabolism and Diabetes</i> i wielu sponsorów przemysłowych. Eksperti nie otrzymywali honorariów.</p>
Wielka Brytania	<i>British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i> BSPGHAN	<p>Wytyczne dotyczą zasad postępowania w chorobach zapalnych jelit u dzieci. Przedstawiono wytyczne odnoszące się do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Indukowanie remisji i leczenie nawrotu choroby</p> <p>Wybór leczenia w większości przypadków powinien mieć miejsce pomiędzy wyłącznie enteralnym żywieniem lub doustnymi gl kokortykosteroidami. Nie są dostępne wystarczające dowody na rekomendowanie innych środków poza badaniami klinicznymi lub w specjalistycznych ośrodkach. Niektóre ośrodki medyczne podają azatioprynę w momencie zdiagnozowania choroby dla osób z postacią ciężką. Azatiopryna zapobiega nawrotom choroby, ale nie jest w pełni skuteczna, gdy podawana jest krócej niż 3 miesiące.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	2008 rok	<p>Wyłączenie enteralne żywienie jest skuteczną pierwszą linią terapii dla małych i dużych zmian w jelitach, indukuje remisję w 60-80% przypadków.</p> <p>Kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizolon jest skuteczną pierwszą linią terapii dla małych i dużych zmian chorobowych; leczenie pełną dawką powinno trwać 2-4 tygodnie do momentu osiągnięcia remisji (z monitorowaniem przynajmniej co 2 tygodnie, do momentu osiągnięcia remisji), a następnie powinno się stopniowo redukować dawkę co 4-8 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie; • należy zapewnić właściwą podaż wapnia i witaminy D, a gdy jest to niewystarczające – wprowadzić suplementację, • w przypadku wystąpienia zapalenia żołądka należy rozważyć podanie inhibitorów pompy protonowej dla zniwelowania nadkwasoty. <p>Inne metody terapii w indukcji</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki: metronidazol ± cyprofloksacyna w przypadku zmian okołoodbytniczych, • aminosalicylany w dużych dawkach (mesalazyną lub sulfalazyną mogą być skuteczne w lekkiej postaci choroby). Mesalazyna podawana miejscowo jest efektywna w zmianach lekkiego stopnia do umiarkowanego w zapaleniu jelit po lewej stronie. Niezbędne jest regularne badanie funkcji nerek i wątroby. • budesonid jest mniej efektywny niż prednizolon w pierwszej linii terapii dla ograniczonych zmian krętniczko-kątnicznych, ale wykazuje mniej efektów ubocznych, • dożylny steroidy u dzieci z chorobą o silnym nasileniu: hydrokortyzon lub metyloprednizolon, • zaleca się natychmiastowe wprowadzenie terapii azatiopryną (po zbadaniu poziomu TPMT) dla osób z chorobą o silnym nasileniu, • leczenie chirurgiczne – w przypadku wystąpienia kompl. kacji (ropień/przetoka), • leczenie enteralne – może być konieczne jako wspomaganie odżywiania dla pacjentów z postacią ostrą choroby z komplikacjami. <p>Choroba nawracająca lub nieodpowiadająca na leczenie</p> <p>U pacjentów, u których nie powiodła się standardowa terapia indukująca sterydami w wysokich dawkach w indukowaniu remisji lub u których podczas kolejnego nawrotu choroby została ona zdiagnozowana jako nieodpowiadająca na leczenie (definiowana także jako aktywna choroba pomimo właściwych dawek sterydów i właściwego czasu trwania terapii) powinno rozważyć się leczenie immunomodulujące, jeżeli leczenie chirurgiczne nie może być pilnie wykonane.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatiopryna lub 6-merkaptopuryna po sprawdzeniu poziomu TPMT, • Metotreksat – remisja osiągana jest zazwyczaj w czasie 4 tygodniowej terapii, jednakże dalsza poprawa może nastąpić w czasie 16 tygodni. • Infliksymab – może być skuteczny u pacjentów, którzy są oporni lub nie tolerują sterydów w połączeniu z lekami immunomodulującymi i u których niemożliwe jest leczenie chirurgiczne. • Leczenie chirurgiczne powinno być rozważone u osób z chorobą ograniczoną do lokalizacji krętniczko-kątnicznej, zwężeniami i przetokami i dla osób, u których nie powiodło się leczenie farmakologiczne. <p>Choroba o innym umiejscowieniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jama ustna – leczenie poprzez wyłączenie żywienie enteralne, sterydy podawane miejscowo i na zmiany chorobowe. Na oporną postać choroby można rozważyć azatioprynę, infliksymab i talidomid. • Żołądek i dwunastnica – inhibitory pompy protonowej wraz ze standardową terapią mogą redukować objawy. • Przetoki i zmiany okołoodbytnicze: metronidazol przez przynajmniej 6 tygodni i cyprofloksacyna są właściwą opcją w przypadku nieskomplikowanych zmian okołoodbytniczych. Azatiopryna lub 6-merkaptopuryna mogą być skutecznym leczeniem przetok okołoodbytniczych i jelitowo-skórnych, ale mają opóźnione działanie. Infliksymab także może być skuteczny w leczeniu przetok okołoodbytniczych i jelitowo-skórnych, ale jego zastosowanie powinno być ograniczone do pacjentów opornych na inne metody. • Leczenie chirurgiczne – drenaż ropnia, usuwanie przetok, umieszczenie setona może być odpowiednie przed leczeniem infl. ksymabem. <p>Podtrzymanie remisji</p> <p>Nie zaleca się stosowania sterydów u pacjentów w okresie remisji. Dla pacjentów steroidozależnych należy podjąć działania w celu odnalezienia innego efektywnego leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podanie azatiopryny lub 6-merkaptopuryny powinno być rozpoczęte jako terapia podtrzymująca w przypadku nawrotów w okresach krótszych niż co 6 miesięcy, 2 lub więcej razy na rok po początkowym sukcesie terapii i u wszystkich pacjentów steroidozależnych. Terapia azatiopryną nie powinna być przerywana w okresie pokwitania i/lub edukacji i powinna być kontynuowana do czasu przejścia dziecka przez lekarza pierwszego kontaktu dla osób dorosłych. • Metotreksat, jeżeli azatiopryna lub 6-merkaptopuryna są nieefektywne lub słabo tolerowane, w połączeniu z kwasem foliowym po każdej dawce celem zmniejszenia efektów ubocznych • Żywienie enteralne – terapia suplementacyjna może zmniejszyć ryzyko nawrotów i poprawić wzrost i stan odżywienia.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • 5-ASA, mesalazyna – mała rola w podtrzymaniu remisji, ale mogą dawać ograniczone korzyści w podawaniu w dużych dawkach w przypadku choroby o łagodnej postaci • Infi ksymb – jeżeli remisja jest indukowana infliksymbem, terapia podtrzymująca infliksymbem może być konieczna. Może istnieć konieczność zwiększenia dawki w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie, a gdy okaże się to skuteczne – powinno powrócić się do niższej dawki. • Inne terapie anty-TNF – u pacjentów początkowo odpowiadających na infliksymb, którzy przestali odpowiadać lub tolerować tę terapię, należy rozważyć alternatywne leki anty-TNF np. adalimumab. Przed rozpoczęciem II linii terapii należy przeprowadzić badanie endoskopowe i radiologiczne, jeśli to niezbędne. • Inne leki. <p>Uwagi AOTM: wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leków anty-TNF. Metodyka przygotowania wytycznych: przegląd (brak danych na temat metodyki przeglądu) Źródło finansowania: brak danych, zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>

Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu nad zaleceniami: kategoria A oznacza pełną akceptację treści danego zalecenia, B – akceptację z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptację z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem oraz E – odrzucenie w całości.

*Poziom rekomendacji: zgodny z <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf> (data dostępu: 01.09.2014 r.)

** Poziom dowodów: 1a – przegląd systematyczny RCT uwzględniający badania diagnostyczne na poziomie homogeniczności wynoszącym 1; 1b – badania z wykorzystaniem kohorty walidacyjnej wysokiej jakości (pojedyncze RCT z wąskim przedziałem ufności); 1c – swoistość jest na tyle wysoka, że dodatni wynik decyduje o rozpoznaniu lub swoistość jest na tyle wysoka, że ujemny wynik decyduje o wykluczeniu rozpoznania; 2a – przegląd systematyczny diagnostycznych badań kohortowych na poziomie homogeniczności wynoszącym >2; 2b – rozpoznawcze badania kohortowe wysokiej jakości (badania kohortowe, w tym RCT niskiej jakości, np. <80% follow-up); 2c – badania nad wynikami (ang. *outcomes research*), badania ekologiczne; 3a – przegląd systematyczny badań porównawczych-przypadków na poziomie 3b lub badań lepszej jakości prowadzonych w grupach jednorodnych (przegląd systematyczny oparty na homogenicznych badaniach porównawczych przypadków); 3b – badanie z innym niż konsekwentny doborem chorych bądź niespełniające wszystkich norm (badania porównawcze przypadków); 4 – badania porównawcze przypadków, spełniające normy w niewielkim zakresie (studia przypadków oraz badania kliniczno-kontrolne przypadków o niskiej jakości); 5 – opinia eksperta bez sprecyzowanej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach „nie-klinicznych”(ang. *bench research*) lub wnioski wyciągane na podstawie wiedzy ogólnej;

*** Dostępna skala w, której oceniano dowód: A – stanowczo się zgadzam, B – zgadzam się z większością twierdzeń, C – zgadzam się z częścią twierdzeń, D – nie zgadzam się z częścią twierdzeń, E – nie zgadzam się z większością twierdzeń, F – zdecydowanie się nie zgadzam; Poziom dowodów – Wysoki – prawdopodobieństwo, że kolejne dowody zmienią przekonanie Komisji jest niewielkie; Umiarkowany – możliwe, że kolejne dowody wpłyną na przekonanie Komisji, co w efekcie może prowadzić do zmiany oceny; Niski – istnieje prawdopodobieństwo, że kolejne dowody wpłyną na zmianę przekonania oraz oceny Komisji; Bardzo niski – ocena jest niepewna

^ A – silna rekomendacja; B – umiarkowanie silna rekomendacja; C1 – rekomenduje się, jednak rekomendacja wydana bez dowodów wysokich jakości; D – nie rekomenduje się stosowania, rekomendacja wydana bez dowodów wysokiej jakości; D – nie rekomenduje się, istniejące dowody wskazują na szkodliwość lub nieefektywność

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	„Leczenie farmakologiczne (sterydoterapia, leki immunomodulujące, 5-ASA, infliximab), leczenie żywieniowe, leczenie chirurgiczne”	„Leczenie biologiczne u osób steroidozależnych wpływa na możliwość zmniejszenia lub odstawienia kortykosteroidów. Terapia sterydowa, aczkolwiek skuteczna, stosowana w dłuższych okresach czyni ogromne spustoszenie w organizmie. Dotyczy to w szczególności dzieci, u których m.in. hamuje wzrastanie oraz mineralizację kośćca. Długotrwała kortykoterapia grozi też rozwinięciem cukrzycy, jaskry, osteoporozy oraz licznych innych poważnych powikłań. Z piśmiennictwa wynika, że leczenie biologiczne powoduje spadek zapotrzebowania na hospitalizację. Alternatywą dla części pacjentów jest żywienie do lub pozajelitowe. Leczenie biologiczne jest także w wielu przypadkach terapią skuteczniejszą niż terapie standardowe (np. w przypadku obecności przetok). Może ono, jak się sądzi, zmienić naturalny bieg choroby prowadzący do inwalidztwa.”	„Krótkookresowo najtańsze jest stosowanie kortykosteroidoterapii, nieskuteczne u osób steroidoopornych. Jednakże w długim okresie takie postępowanie przynosi ogromne szkody zdrowotne i społeczne. Jest to szczególnie ważne u dzieci, gdyż leczenie to zaburza ich rozwój. Może także powodować trudności społeczne, trudności w nauce i prowadzić w okresie rozwojowym do depresji i nieprzystosowania (drastyczna zmiana wyglądu). W przypadku leczenia opornych lub odnawiających się przetok dotychczas stosowane jest wyłonienie stomii, co sprzyja gojeniu się zmian okołoodbytowych. Należy jednak pamiętać, że osoby ze stomią, szczególnie młode, mają obniżoną jakość życia, mniejsze możliwości nauki, później pracy i założenia rodziny. Do kosztów należy też doliczyć refundację zaopatrzenia stomijnego i leczenia chirurgicznego oraz koszty społeczne.”	„Nie ma żadnej metody w 100% skutecznej w leczeniu chLC. Właśnie z tego względu chorzy, a zwłaszcza dzieci, powinny uzyskać szerszy dostęp do nowych metod leczenia, które mogą pomóc tym pacjentom, u których „konwencjonalne” metody nie odniosły skutku.”	„Wytyczne polskich towarzystw naukowych są zgodne ze stanowiskiem wypracowanym przez ECCO (...). Wyjątek stanowią kryteria włączenia do programu oraz ograniczenie czasu jego trwania.”
[REDAKTOWANE]	• „Infliximab – 20%, • leczenie operacyjne – 5-10%”	„Częściowe zastąpienie infliximabu, chociaż lek ten po wykazaniu nieskuteczności działania lub nietolerancji jest odstawiany. Leczenie adalimumabem może ograniczyć wskazania do leczenia operacyjnego.”	„Infliximab”	„Infliximab jest lekiem najskuteczniejszym, natomiast adalimumab zastępuje to leczenie w przypadku jego nieskuteczności.”	-

Źródło: korespondencja z ekspertami

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją*	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatne	0
Infl ksymb	Inflixtra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infl ksymb	1584,36	1663,58	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatne	0
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infl ksymb	2113,8	2219,49	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatne	0
Infl ksymb	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1050.3, blokery TNF - infl ksymb	1436,4	1508,22	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.

*Oznaczenie programów lekowych:

- B.32.: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)
- B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)
- B.35.: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)
- B.36.: Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)
- B.37.: Leczenie niedokrwiistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)
- B.47.: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L 40.0)
- B.55.: Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca w analizie klinicznej, jako komparator dla adalimumabu w danym wskazaniu wskazał infliksymab. Biorąc pod uwagę wskazanie oraz kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego dołączonego do zlecenia MZ, tj. braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, wybór komparatora należy uznać za prawidłowy.

W przypadku wytycznych dotyczących stosowania leków anti-TNF, polskie wytyczne (PTG 2012) rekomendują stosowanie obu leków anti-TNF: adalimumabu i infliksymabu w II linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (u osób dorosłych, brak wytycznych dla dzieci).

Również zagraniczne rekomendacje zalecają stosowanie adalimumabu i infliksymabu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. W rekomendacji NICE z 2012 r. zaznaczono, iż infliksymab jest rekomendowany do stosowania u dzieci w wieku 6-17 r.ż. z ciężką, aktywną chorobą, nieodpowiadającą na leczenie standardowe (w tym GKS, leki immunomodulujące i leczenie żywieniowe) lub tych, którzy nie tolerują terapii standardowej lub jest ona u nich przeciwwskazana.

Ponadto, aktualnie infliksymab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” w populacji dzieci w wieku od 6 do 18 r.ż.

W ocenie Agencji wybór infliksymabu jako komparatora jest prawidłowy.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Infliksymab	<ul style="list-style-type: none"> „W ramach Programu finansowany jest (...) lek biologiczny: infliksymab. Lek ten w Programie stosowany jest zarówno u dzieci (od 6 r.ż.), jak i u dorosłych i stanowi aktualną praktykę kliniczną.” „Oba leki [ADA i INF – dop. AOTM] stosowane są w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania standardowej terapii.” „Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla adalimumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (ciężka postać choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 r.ż.), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest infliksymab.” 	Wybór prawidłowy, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i dane odnośnie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jeden niesponsorowany przegląd systematyczny bez metaanalizy (Billioud 2011). Na podstawie wyników badań dotyczących oceny adalimumabu w leczeniu dzieci z chLC autorzy tego przeglądu określili roczne ryzyko utraty odpowiedzi na ADA na 5,9% na pacjentorok, a roczne ryzyko zwiększenia dawki ADA określono na 51,5% na pacjentorok, co jest wyższym wynikiem niż ryzyko w populacji osób dorosłych. Wyższe ryzyko, zdaniem autorów przeglądu, może być spowodowane wagą pacjentów.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 08.07.2014 r. nie odnaleziono innych badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do AWA.

Tabela 14. Opublikowany przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną adalimumabu we wskazaniu

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Billioud 2011 Źródła finansowania: Brak wsparcia finansowego, Autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów	Cel: Ocena utraty odpowiedzi na leczenie adalimumabem bądź konieczności zwiększenia dawki u dorosłych i dzieci z ChLC, a także ocena skuteczności zwiększenia dawki. Ponadto celem była ocena czynników prognostycznych decydujących o utracie odpowiedzi bądź zwiększeniu dawki.	Populacja: 4 094 chorych w tym 167 dzieci Interwencja: ADA Komparatory: b/d Punkty końcowe: ocena skuteczności ADA Metodyka: badania RCT (podwójnie zaślepione), jednoramienne prospektywne, retrospektywne, jedno- lub wieloramienne Inne: brak	Włączone badania: łącznie 39 badań w tym 4, które dotyczyły jedynie populacji dziecięcej: 2 jednoramienne, retrospektywne, 1 jednoramienne, prospektywne, 1 wieloramienne, retrospektywne Kluczowe wyniki: Na podstawie wyników badań 4 dotyczących oceny adalimumabu w leczeniu dzieci z ChLC przeprowadzono analizę dla adalimumabu. • W dwóch badaniach włączono łącznie 78 chorych, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie, przy okresie obserwacji wynoszącym 68 pacjentolat. Łączny odsetek chorych, który utracił odpowiedź na leczenie adalimumabem wyniósł 5,1% (4)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed: (1966-2010), Digestive Disease Week (2007-2010), American College of Gastroenterology (2007-2010), Colitis Organization (2007-2010), United European Gastroenterology Week (2006-2009).</p>		<p>chorych). Roczne ryzyko utraty odpowiedzi wynosiło zatem 5,9% na pacjentorok.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla 4 badań wyniki analizowano dla okresu obserwacji wynoszącego 97 pacjentolat. Średni odsetek chorych, którzy wymagali zwiększenia dawki adalimumabu wyniósł 29,9%. Roczne ryzyko zwiększenia dawki adalimumabu wynosiło 51,5% na pacjentorok. <p>Wnioski autorów przeglądu: W przypadku chLC u dzieci, stosując różnorodne definicje braku odpowiedzi na leczenie uzyskano wyniki w zakresie od 3,1 do 14,3%. Wyniki należy ostrożnie analizować z uwagi na fakt, iż tylko w 2 badaniach pokazano wyniki dla braku odpowiedzi. Dodatkowo tylko w jednym badaniu przedstawiono wyniki pacjentów, którzy przerwali leczenie i nie wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie. Dawkę ADA zwiększano od 13,3 do 57,1% z obliczonym rocznym ryzykiem na poziomie 51,5% na pacjenta/rok, co jest wyższym wynikiem niż ryzyko w populacji osób dorosłych. Wyższe ryzyko może być spowodowane wagą pacjentów. Potrzebne są dalsze badania w celu zapewnienia bardziej precyzyjnych wyników dotyczących wysokiego poziomu ryzyka w populacji pediatrycznej.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca zastosował 3-etapową selekcję badań i publikacji. W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych: *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* (dostęp przez *Ovid*), *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *National Institutes of Health*, *Current Controlled Trials Register*, *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

W celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano następujące bazy danych: *Medline* – dostęp przez *Pubmed*, *Embase* (dostęp przez *Ovid*), *Cochrane Library*. Sprawdzono też strony internetowe *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w celu odnalezienia doniesień związanych z bezpieczeństwem stosowania leku. Wnioskodawca przeanalizował dodatkowe bazy badań klinicznych tj. *National Institutes of Health* oraz *Current Controlled Trials Register*.

W przypadku 3-go etapu selekcji, dotyczącego odnalezienia badań i publikacji związanych z komparatorem jakim jest infliksymab, wnioskodawca przeszukał takie same bazy jak wymienione i zweryfikowane w celu odnalezienia badań pierwotnych.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych dotyczących badań pierwotnych oraz wtórnych przez wnioskodawcę to 10.06.2013 r., natomiast w przypadku wyszukiwania badań i publikacji związanych z komparatorem (infliksymab) data wyszukiwania to 12.07.2013 r. Przeszukanie baz FDA, URPL oraz EMA nastąpiło w dniu 26.06.2013 r.

W ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego (08.07.2014 r.) zidentyfikowano dodatkową publikację, które powinna zostać włączona do przeglądu wnioskodawcy (badanie opublikowane po dacie ostatniego przeszukania baz informacji medycznej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy). W ramach uzupełnień, wnioskodawca zaktualizował przegląd systematyczny o wspomnianą publikację.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Poniżej w tabeli zostały przedstawione kryteria selekcji w przypadku wyszukiwania przez Wnioskodawcę badań pierwotnych.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub występują przeciwwskazania medyczne lub działania niepożądane do takiego leczenia a bo chorzy z obecnością przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby” ▪ „uwzględniano również doniesienia dotyczące populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci ChLC” 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „niezgodna z (...) kryteriami włączenia, np. dorośli, łagodna postać ChLC”; ▪ nie włączano badań, w których wzięło udział mniej niż 10 chorych w grupie leczonej ADA. 	Kryteria kwalifikacji są zgodne z projektem programu lekowego.
Interwencja	„adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z projektem Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (ChLC) (ICD-10 K50) oraz z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira”	Inna niż adalimumab	Zgodne z wnioskiem refundacyjnym oraz programem lekowym
Komparatory	„infi ksymb o dawkowaniu zgodnym w wyżej określonej populacji z Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego - Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) oraz z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remicade”	Inny niż infliksymb - kryterium ty ko dla bezpośredniego porównania adalimumabu z komparatorem, dla pozostałych badań komparator nie był powodem wykluczenia;	Wybór prawidłowy, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i dane odnośnie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.
Punkty końcowe	„punkty końcowe nie stanowiły powodu wykluczenia publikacji zarówno na poziomie abstraktów, jak i pełnych tekstów”	„nie dotyczy”	Brak
Typ badań	„badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)”	„przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe”	Brak
Inne kryteria	„publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim”	„publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski”	Zgodnie z Wytycznymi AOTM

Wnioskodawca przedstawił również strategię wyszukiwania dla komparatora tj. infliksymabu. Wyszukiwanie objęło 3 podstawowe bazy (Embase, Medline oraz Cochrane). Populacja pacjentów była tożsama z populacją ujętą przez Wnioskodawcę w kryteriach dotyczących badań pierwotnych. Interwencję stanowił

infliksymab, natomiast komparator nie został zdefiniowany i przyjęto, że każda substancja może stanowić komparator. Punkty końcowe, typ badań oraz inne kryteria były analogiczne jak w przypadku wyszukiwania badań pierwotnych.

W przypadku kryteriów wykluczenia interwencje stanowiła inna niż infliksymab. Pozostałe kryteria pokrywały się z kryteriami wykluczenia przedstawionymi w powyższej tabeli.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczącej stosowania adalimumabu w populacji docelowej (ciężka postać ChLC u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 r.ż.) włączono 1 badanie. Ze względu na fakt, że w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych badań oceniających adalimumab w populacji docelowej, włączono również badania w populacji mieszanej (zarówno ciężka, jak i umiarkowana postać choroby). Ponadto w wyniku przeglądu systematycznego dla infliksymabu nie odnaleziono badań dla populacji docelowej (ciężka postać ChLC). Włączono zatem badania oceniające infliksymab w populacji mieszanej tj. z postacią umiarkowaną do ciężkiej.

Do analizy skuteczności adalimumab w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dzieci i młodzieży włączono 1 badanie retrospektywne, jednoramienne *Rosenbach 2010*.

Natomiast do analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży włączono łącznie 10 badań (11 publikacji).

Spośród włączonych badań 2 to badania randomizowane:

- dotyczące adalimumabu: *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*) - wykorzystano pojedyncze ramię;
- dotyczące infliksymabu: *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) - wykorzystano pojedyncze ramię.

Ponadto włączono 8 badań retrospektywnych, jednoramiennych (9 publikacji):

- dotyczących adalimumabu: badanie *Russell 2011* (wraz z publikacją *Malik 2012*) oraz badanie *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*);
- dotyczących infliksymabu: badanie *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Malik 2011*, *Lionetti 2003*, *Sinitsky 2010* oraz *Nobile 2014*.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Z uwagi na obszerność danych, w ramach AWA przedstawiono w tabeli poniżej jedynie charakterystykę włączonych badań dla adalimumabu. Charakterystyka badań włączonych dla infliksymabu jest dostępna w analizie klinicznej wnioskodawcy.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Postać ciężka chLC				
Rosenbach 2010 Źródło finansowania: b/d	Jednoosrodkowe, jednoramiennie retrospektywne Okres obserwacji: follow-up: mediana: 17,3 mies. (zakres: 7; 42 mies.); okres leczenia: mediana 16,4 mies. (zakres: 7; 42 mies.); chorzy leczeni od 2004 do 2007 r. Typ i podtyp badań wg AOTM: IVC	Terapia indukująca: ADA co drugi tydzień w dawce 160 mg/1,73 m ² pierwsza dawka; 80 mg/1,73 m ² druga dawka. Terapia podtrzymująca: ADA 40 mg/1,73 m ² . Leczenie wspomagające: W czasie leczenia ADA 3 chorych (21,4%) stosowało MTX, 1 chory (7,1%) stosował budezonid, 5 chorych (35,7%) stosowało kortykosteroidy (z czego 3 chorych stopniowo odstawiła leki). Po rozpoczęciu leczenia adalimumabem 8 chorych (57,1%) przerwało leczenie kortykosteroidami, u 10 chorych (71,4%) zmniejszono dawkę przyjmowanego wcześniej leku. Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu (dawkę prednizonu zmniejszono o 2,5 mg/tydzień) rozpoczęło się po przyjęciu drugiej dawki indukcyjnej, aż do całkowitego odstawienia leku (zwykle odstawianie leku trwało od 2 do 4 mies.)	Kryteria włączenia: • dzieci i młodzież leczeni w <i>Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Disease, Schneider Children's Medical Center of Israel</i> w latach 2004-2007; • oporna na leczenie ChLC (diagnoza choroby w oparciu o badanie endoskopowe, radiologiczne i kryteria histopatologiczne). Kryteria wykluczenia: brak Liczebność populacji: 14 (6 pacjentów poza wnioskowanym wiekiem 6-17 lat)	• ogólny stan zdrowia chorego; • odpowiedź na leczenie w skali HB; • zmiana masy ciała i wzrostu; • stężenie białka C-reaktywnego; • stężenie hemoglobiny; • stężenie albumin; • profil bezpieczeństwa.
Postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania RCT)				
IMAGINE 1 (Hyams 2012; NCT00409682) Źródło finansowania: Abbott Laboratories	Wielooosrodkowe badanie RCT, randomizacja centralna, kod randomizacji generowany przez sponsora badania. Brak zaślepienia w terapii indukcyjnej, podwójne zaślepienie w terapii podtrzymującej; Okres obserwacji: 4 tygodnie (terapia indukcyjna) + 48 tygodni (terapia podtrzymująca); Typ i podtyp badań wg AOTM: IIA	Interwencja badana: Terapia indukująca (4 tygodnie): • Chorzy o masie ciała ≥40 kg: ADA s.c. w dawce 160 mg (tydzień 0) i 80 mg (tydzień 2.); • Chorzy o masie ciała <40 kg: ADA s.c. w dawce 80 mg (tydzień 0) i 40 mg (tydzień 2.). Terapia podtrzymująca (48 tygodni): Grupa chorych analizowana w niniejszym opracowaniu: wysoka dawka ADA (nie przedstawiano danych dla grupy chorych zrandomizowanych do leczenia niską dawką ADA) • Chorzy o masie ciała ≥40 kg: ADA w dawce 40 mg co drugi tydzień; • Chorzy o masie ciała <40 kg: ADA w dawce 20 mg co drugi tydzień. Chorzy, u których w 12 tygodniu stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie zmieniali terapię z przyjmowanej co drugi tydzień na przyjmowaną raz w tygodniu (dawka pozostawała bez zmian). Po 2 mies. przyjmowania ADA raz w tygodniu w ramach fazy zaślepionej badania, chorzy, u których stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie mogli zostać	Kryteria włączenia: •Wiek od 6 do 17 lat; •Zdiagnozowana i potwierdzona badaniem endoskopowym lub radiologicznym ChLC co najmniej 12 tygodni przed skryningiem; •ChLC o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (wyjściowy PCDAI powyżej 30) pomimo stosowania leczenia kortykosteroidami p.o. (prednizon od 10 do 40 mg/dobę lub jego ekwiwalent, w tym budezonid) w stałej dawce przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu i/lub leku immunomodulującego (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat), którego przyjmowanie zostało rozpoczęte co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie; •Równoczesna terapia nie była wymagana u chorych, którzy w czasie ostatnich 2 lat nie odpowiedzieli lub nie tolerowali kortykosteroidów lub terapii immunomodulującej. •dozwolona terapia skojarzona z aminosalicylanami (jeśli dawka była stała przez co najmniej 4 tyg. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu), antybiotykami stosowanymi w leczeniu ChLC (jeśli dawka była stała przez co najmniej 4 tyg. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu), hormonami wzrostu (jeśli dawka była stała przez co najmniej 12 tyg. Przed rozpoczęciem	Punkty końcowe uwzględnione w analizie: •jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza IMPACT III; •remisja kliniczna w skali PCDAI; •remisja kliniczna w skali CDAI; •odpowiedź (kliniczna) w skali PCDAI; •zmiana masy ciała i wzrostu; •ocena drożnych przetok; •stężenie białka C-reaktywnego; •zgoni; •profil bezpieczeństwa.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>przeniesieni do terapii ratującej (faza otwarta badania), w której przyjmowali ADA w dawce 40 lub 20 mg (odpowiednio chorzy o masie ciała ≥ 40 kg i < 40 kg).</p> <p>Jeśli w trakcie kontynuacji leczenia w otwartej fazie badania stwierdzono zaostrzenie choroby lub kolejne zaostrzenie choroby lub też jednoznaczny brak odpowiedzi na leczenie, terapia była przerywana.</p> <p>Leczenie wspomagające: do 1 mies. terapii chorzy przyjmowali kortykosteroidy w stałej dawce a następnie dawka ta w zależności od stwierdzanej odpowiedzi na leczenie była dostosowywana. Dawka kortykosteroidów mogła zostać zwiększona do dawki początkowej jeśli u chorego stwierdzono zaostrzenie choroby lub brak odpowiedzi na leczenie. Leczenie immunosupresantami mogło zostać zakończone w lub po 6 mies. leczenia w przypadku stwierdzenia odpowiedzi na leczenie i nie mogło być wdrożone ponownie. Inne leki stosowane w leczeniu ChLC mogły być nadal przyjmowane przez chorych w stałej dawce. Rozpoczęcie leczenia kortykosteroidami, immunosupresantami lub innymi lekami nie było dozwolone w trakcie trwania badania. W sytuacji, w której w ocenie badacza chory wymagał zastosowania terapii ratującej niedozwolonej w protokole, chory kończył udział w badaniu.</p> <p>W 6 mies. terapię kortykosteroidami zakończyło 28 chorych (84,8%) a w 12 mies. terapię lekami immunomodulującymi zakończyło 18 chorych (30,0%).</p>	<p>udziału w badaniu);</p> <ul style="list-style-type: none"> •chorzy, którzy uprzednio stosowali INF byli włączani do badania jeśli odpowiedzieli na początkową dawkę INF ≥ 5 mg/kg, przyjęli co najmniej 2 kolejne dawki leku ≥ 5 mg/kg a następnie zakończyli terapię z powodu utraty odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych; •zakończenie terapii INF było wymagane powyżej 8 tyg. Przed rozpoczęciem udziału w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Wcześniejsza terapia inhibitorem TNF-alfa innym niż infiksymb lub jakiegokolwiek inny lek biologiczny będący przedmiotem badań klinicznych w okresie ostatnich 16 tygodni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem udziału w badaniu; •Niedozwolona wcześniejsza ekspozycja na natalizumab <p>Liczebność populacji: 93</p>	
Postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania retrospektywne)				
<p>RESEAT (Rosh 2009)</p> <p>Źródło finansowania: Abbott Laboratories</p>	<p>Wieloośrodkowe retrospektywne, jednoramienne badanie,</p> <p>Okres obserwacji: 12 mies.; dla 91 chorych okres obserwacji wynosił 10,0 mies. (8,6) od momentu rozpoczęcia leczenia ADA, dla 23 chorych uzyskano jedynie dane z początku badania,</p> <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IVC</p>	<p>Terapia indukująca: 160/80 mg u 22 chorych (19,1%); 80/40 mg u 51 chorych 44,3%, 40/40 mg u 17 chorych (14,8%).</p> <p>Terapia podtrzymująca: 40 mg co dwa tygodnie u 101 chorych (87,8%). W czasie okresu obserwacji u 29 chorych (25,2%) zwiększono dawkę ADA, z czego u 27 chorych (93,1%) ADA podano co tydzień zamiast co 2 tyg., a u pozostałych 2 chorych (6,9%), którzy stosowali ADA co tydzień, zwiększono dawkę z 40 mg do 80 mg.</p> <p>Leczenie wspomagające: leki immunomodulujące stosowano przez cały czas trwania badania (Na początku badania leczenie stosowało 62% chorych, po 3 m-cach trwania badania 58%, po 6 m-cach 61%, po 12 m-cach 58%. W grupie stosującej ADA przez mniej niż 2 lata od diagnozy leczenie stosowało 58%, w grupie stosującej ADA przez co najmniej 2 lata od diagnozy leczenie stosowało 64%.).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wiek < 18 r.ż. w chwili przyjęcia pierwszej dawki adalimumabu; •przyjęcie co najmniej jednej dawki adalimumabu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •b/d. <p>Liczebność populacji: 115</p>	<ul style="list-style-type: none"> •remisja (kliniczna) w skali PCDAI; •remisja (kliniczna) w skali PGA •wynik w skali PCDAI; •odpowiedź w skali PCDAI, •odpowiedź (kliniczna) wolna od kortykosteroidów, •odpowiedź (kliniczna) w skali PGA, •zgon •profil bezpieczeństwa

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Russell 2011 (Russel 2011, Malik 2012)</p> <p>Źródło finansowania: b/d</p>	<p>Wieloośrodkowe retrospektywne, jednoramienne badanie, Okres obserwacji: mediana: 0,8 lat (zakres: 0,1-2,8), łącznie 72,5 pacjentolat</p> <p>Typ i podtyp badań wg AOTM: IVC</p>	<p>Publikacja Malik 2012 Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 2 chorych (5,6%), 80mg, a następnie 40 mg u 18 chorych (50,0%), 24 mg/m2 u 9 chorych (25,0%). 7 chorych (19,4) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca Wszyscy chorzy rozpoczęli terapię podtrzymującą. 33 chorych (91,7%) chorych stosowało adalimumab 40 mg i 3 (8,3%) chorych stosowało adalimumab 24 mg/m2. Początkowo wszyscy stosowali leczenie co 2 tygodnie</p> <p>Publikacja Russell 2011 Interwencja badana: adalimumab Terapia indukcyjna ADA 160 mg, następnie 80 mg u 3 chorych (4,2%), 80mg, a następnie 40 mg u 41 chorych (58,6%), 24 mg/m2 u 16 chorych (22,6%). 10 chorych (14,3) otrzymało inne schematy dawkowania. Terapia podtrzymująca 68 chorych (97,1%) chorych rozpoczęło terapię podtrzymującą. 66 chorych (97,1%) chorych stosowało adalimumab co dwa tygodnie, a 2 chorych (2,9%) co tydzień. Dawka inicjująca: 80 mg u 1 chorego (1,5%), 40 mg u 61 chorych (89,7%), 24 mg/m2 u 3 chorych (4,4%), a u pozostałych 3 chorych (4,4%) zastosowano inne schematy dawkowania. U 24 chorych (35,3%) zwiększono dawkę, z czego 4 chorych (5,9%) przyjęło zwiększoną dawkę adalimumabu a u 17 chorych skrócono odstęp między dawkami z dwóch tygodni na jeden tydzień, natomiast u 3 chorych (4,4%) zarówno zwiększono dawkę, jak i skrócono odstęp między dawkami. Stosowanie leków immunosupresyjnych nie miało wpływu na potrzebę zwiększenia dawki (p=0,9). U 19 chorych (79,2%) zwiększono dawkę w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adalimumabem. U 5 chorych (20,8%) z 24, którym zwiększono dawkę, 4 chorych (5,9%) ponownie przyjmowało adalimumab co dwa tygodnie, a u 1 chorego (4,2%) zmniejszono dawkę leku. Mediana przyjętych dawek adalimumabu wyniosła 19 (zakres: 3-103). Całkowita liczba dawek wyniosła 1662.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieswoiste zapalenie jelit; • wiek <18 r.ż. • stosowanie adalimumabu; • co najmniej 4-tyg. Okres obserwacji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. <p>Liczebność populacji: 72</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja (kliniczna) w skali PCDAI; • remisja kliniczna w skali PGA; • wynik w skali PCDAI; • odpowiedź (kliniczna) w skali PCDAI; • odpowiedź w skali PGA; • zmiana masy ciała i wzrostu; • zgony; • profil bezpieczeństwa.

Tabela 17. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Definicja
Remisja (kliniczna)	
IMAGINE 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali PCDAI ≤ 10 punktów; ▪ Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali CDAI < 150 punktów
REACH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja kliniczna definiowana wynikiem w skali PCDAI ≤ 10 punktów;
RESEAT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 pkt. i wynik w skali PCDAI ≤ 10 pkt. (pacjenci z PCDAI > 30 pkt. w chwili podania pierwszej dawki ADA) ▪ Remisja kliniczna definiowana jako poprawa aktywności choroby z łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną – ocena w skali PGA; ▪ Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów definiowana jako poprawa aktywności choroby z łagodnej/umiarkowanej/ciężkiej na nieaktywną – ocena w skali PGA
Russell 2011, Malik 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja kliniczna definiowana jako wynik w skali PCDAI ≤ 10 punktów
Malik 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja definiowana w skali PGA
Sinitsky 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI < 15 punktów
Nobile 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisja definiowana w skali PGA
Odpowiedź (kliniczna) na leczenie	
Rosenbach 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź całkowita (wynik w skali HB < 4) definiowana jako zanik dolegliwości, zmniejszenie wyniku w skali HB do poziomu poniżej 4, przyrost masy ciała, poprawa wskaźników stanu zapalnego; ▪ Odpowiedź częściowa (wynik w skali HB: < 8) definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali HB do poziomu poniżej 8;
IMAGINE 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej
REACH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI o co najmniej 15 punktów względem wartości początkowej; całkowita punktacja ≤ 30 pkt.
RESEAT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 punktów; (pacjenci z PCDAI > 30 pkt. w chwili podania pierwszej dawki ADA) ▪ Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako poprawa aktywności z łagodnej na nieaktywną lub z umiarkowanej/ciężkiej na łagodną bądź nieaktywną w skali PGA
Russell 2011, Malik 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Istotna odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI $\geq 12,5$ punktu; ▪ Odpowiedź na leczenie bez remisji – w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną odpowiedź na leczenie definiowano wg skali PGA ▪ Utrata odpowiedzi na leczenie – w badaniu nie podano dokładnie definicji, ale najprawdopodobniej opisaną odpowiedź na leczenie definiowano wg skali PGA
Chouliaras 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź początkowa na leczenie definiowana jako PCDAI ≤ 10 u chorych z początkową wartością PCDAI między 10 a 30 punktów lub jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 punktów w okresie obserwacji, u chorych z początkową wartością PCDAI > 30 punktów.
Nobile 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie bez remisji – definiowana w skali PGA

Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)	<p>Pediatryczny wskaźnik aktywności choroby (PCDAI) uwzględnia: nasilenie bólów brzucha, biegunki/krwawienia, ograniczenie codziennej aktywności, bolesność palpacyjną jamy brzusznej oraz występowanie zmian okołobytowych i pozajelitowych. Wartości PCDAI < 10 pkt. świadczą o nieaktywnej postaci choroby, 11-25 pkt. – małej, 26-50 - umiarkowanej, a > 51 pkt. o dużej aktywności choroby.</p> <p>Szczegółowy opis skali PCDAI znajduje się w niniejszym raporcie w rozdz. 2.4. <i>Problem zdrowotny</i></p>
Harvey-Bradshaw Index (HBI)	<p>Wskaźnik Harvey'a-Bradshaw'a (HBI) jest uproszczoną wersją skali CDAI, oceniającą wyłącznie aspekty kliniczne w ciągu ostatniej doby, tj.: samopoczucie (od 0 do 4 pkt.), ból brzucha (od 0 do 3 pkt.), liczba luźnych stolców, obecność guza w jamie brzusznej (od 0 do 3 pkt.) oraz powikłania pozajelitowe (plus 1 pkt. za każde powikłanie, np. obecność ropnia, nowa przetoka). Wyższy wynik wskazuje na cięższy przebieg choroby. Wynik 3 i mniej punktów wskazuje na remisję choroby, wynik 8-9 pkt. wskazuje na ciężką postać choroby.</p>
IMPACT III	<p>Kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit (ChLC i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Ogółem można uzyskać od 35 do 75 punktów. Wyższy wskaźnik wskazuje na lepszą jakość życia.</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Odnaleziono tylko 1 badanie, dotyczące wyłącznie postaci ciężkiej ChLc (Rosenbach 2010). Pozostałe badania dotyczyły postaci umiarkowanej i ciężkiej tej choroby.

Jakość badania Rosenbach 2010 oceniono w skalach NICE: 5/8 pkt. oraz NOS: po 3 gwiazdki za dobór próby oraz punkty końcowe.

W badaniach RCT testowano hipotezę *superiority*. Jakość badania IMAGINE 1 i REACH oceniono w skali Jadad na odpowiednio 4 i 2 na 5 możliwych do uzyskania punktów (badanie IMAGINE 1 nie uzyskało 1 punktu, gdyż nie było zaślepienie, natomiast w badaniu REACH przedstawiono jedynie informację o tym, że badanie jest randomizowane oraz dane dotyczące utraty chorych z badania).

Jakość pozostałych badań jednoramiennych oceniano w skali NICE i NOS. W skali NICE uzyskano następującą punktację: Lionetti 2003 - 7/8 pkt.; Russell 2011, Malik 2012, Chouliaras 2010 oraz Hyams 2000 - 6/8 pkt.; Malik 2011 i RESEAT - 5/8 pkt.; Sinitzky 2010 - 4/8 pkt. oraz Nobile 2014 - 4/8 pkt. W skali NOS po 3 gwiazdki za dobór próby oraz punkty końcowe uzyskały niemal wszystkie badania: Russell 2011, Malik 2012, Chouliaras 2010, Hyams 2000, Lionetti 2003, Malik 2011, Sinitzky 2010. Natomiast badanie RESEAT uzyskało trzy gwiazdki za dobór próby i dwie gwiazdki za punkty końcowe. Badanie Nobile 2014 uzyskało po dwie gwiazdki za dobór próby i punkty końcowe.

W badaniu Rosenbach 2010 okres leczenia wynosił 16,4 miesiąca (mediana), natomiast *follow-up* 17,3 miesiąca (mediana). Z kolei w badaniach randomizowanych IMAGINE 1 i REACH okres obserwacji wynosił odpowiednio 52 i 54 tygodnie. Okresy obserwacji w pozostałych badaniach były dość zróżnicowane. Przedstawiono je za pomocą średnich, median oraz zakresów, co znacznie utrudnia porównywanie ich między sobą. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 5,4 roku, natomiast najkrótszy zaledwie 4 tygodnie.

We wszystkich włączonych do analizy badaniach brały udział dzieci i młodzież. W badaniach randomizowanych IMAGINE 1 i REACH wzięli udział chorzy w przedziale wiekowym od 6. do 18 r.ż. W pozostałych badaniach nie zawsze przedstawiano zakres wiekowy, jednak w każdym z nich chorzy nie przekraczali 18 r.ż. (z wyjątkiem badania Hyams 2000, do którego włączano chorych w przedziale wiekowym od 9 do 19 r.ż. oraz badania Rosenbach 2010, do którego włączano chorych w przedziale wiekowym 1,9 do 19,1 r.ż.). Najniższe granice wiekowe odnotowano w badaniu Sinitzky 2010, w którym wzięli udział chorzy w przedziale wiekowym 1,25 do 17,5 lat.

Liczebność populacji we włączonych do analizy badaniach była zróżnicowana. W badaniu Rosenbach 2010 brało udział zaledwie 14 chorych (w tym 3 chorych powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.). Z kolei w badaniach randomizowanych IMAGINE 1 i REACH, liczba chorych wynosiła odpowiednio 93 i 52 osoby. Wśród badań jednoramiennych dotyczących umiarkowanej do ciężkiej postaci ChLc największa liczba chorych wzięła udział w badaniu RESEAT (N=115), natomiast najmniej chorych uczestniczyło w badaniu Sinitzky 2010 (N=16). W pozostałych badaniach jednoramiennych liczba chorych wahała się od 19 w badaniu Hyams 2000 do 72 w badaniu Russell 2011.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „nie odnaleziono publikacji umożliwiających wykonanie porównania bezpośredniego adalimumabu względem infliksymabu;
- zestawienie wyników badań dotyczących adalimumabu i infliksymabu było możliwe tylko w odniesieniu do niewielkiej liczby punktów końcowych;
- do części badań włączano dzieci poniżej 6 r.ż. (badanie Sinitzky 2010, badanie Rosenbach 2010);
- prędkość wzrostu w 6. miesiącu okresu obserwacji była oceniana w badaniu Russell 2011 (publikacja Malik 2012) w grupie chorych stosujących leki immunosupresyjne w chwili rozpoczęcia leczenia adalimumabem, natomiast w badaniu Malik 2011 w grupie chorych stosujących leki immunosupresyjne przed i po rozpoczęciu leczenia infliksymabem. Brak jest danych, czy w badaniu Russell 2011 (publikacja Malik 2012) chorzy nadal stosowali leki immunosupresyjne. Analogiczne ograniczenie zidentyfikowano w przypadku chorych niestosujących leków immunosupresyjnych. W pierwszym z badań oceniano skuteczność adalimumabu, natomiast w drugim skuteczność infliksymabu;
- w badaniu Chouliaras 2010 część chorych mogła mieć niską aktywność choroby, jednak na podstawie publikacji nie jest możliwe stwierdzenie ilu to było chorych (do badania włączano chorych z PCDAI powyżej 10); jedynie w dyskusji przedstawiono dane, zgodnie z którymi PCDAI u 14 chorych mieściło się w zakresie 10-30 (14 chorych), a u 5 chorych wynosiło powyżej 30 punktów;
- w badaniu Hyams 2000 zakres wieku wynosił od 9 do 19 lat, w związku z czym najprawdopodobniej niewielki odsetek uczestników stanowili chorzy powyżej 18 r.ż.;

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

- w badaniu *Lionetti 2003* część chorych mogła mieć w okresie podtrzymującym dłuższe przerwy niż 8 tyg. (maksymalne przerwy wynosiły 12 tyg.);
- w badaniu *Malik 2012* wzięli udział chorzy z różnymi postaciami ChLC (PCDAI mediana 25,0; zakres: 7,5, 65,0);
- w badaniu *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) oceniano odpowiedź kliniczną w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli w 10 tyg. leczenia indukcyjnego, natomiast w badaniu *IMAGINE 1* analizowano wyniki dotyczące odpowiedzi klinicznej w podgrupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na terapię indukcyjną po 4 tyg.;
- w badaniu *RESEAT* wzięły udział dzieci i młodzież z ChLC w różnych stopniach nasilenia, z czego postać umiarkowaną i ciężką w skali PGA stanowiło 64,1% chorych. Nie wszystkie wyniki podane zostały jedynie dla postaci umiarkowanej do ciężkiej;
- w badaniu *Rosenbach 2010* uczestniczyło 3 chorych powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych w wieku poniżej 6 r.ż. (w części wyników uwzględniono również tych chorych);
- w badaniu *Russell 2011* i *Malik 2012* u części chorych stosowano adalimumab w dawce 24 mg/m²;
- w badaniu *Russell 2011* w wynikach dotyczących bezpieczeństwa uwzględniono dwóch chorych bez ChLC;
- w badaniu *Russell 2011* wyniki PCDAI dostępne dla 48 chorych, z czego do badania włączono 1 chorego z remisją i 16 z łagodną postacią choroby;
- w badaniu *Sinitsky 2009* wzięli udział chorzy z wynikiem w skali PCDAI w zakresie 17,5 -57,5 punktów (mediana 31,3 punktów), co oznacza, że część chorych miała postać łagodną choroby;
- w badaniu *Nobile 2014* nie określono nasilenia choroby za pomocą skali PCDAI, jednak z opisu wyników w badaniu wynika, że uczestniczyli też chorzy na ciężką postać choroby;
- w niektórych przypadkach brak dokładnych i wyczerpujących opisów punktów końcowych skutkujący brakiem możliwości jednoznacznego wskazania sposobu analizowania i definicji punktu końcowego”.

Ograniczenia według analityków Agencji:

- W projekcie programu lekowego, jedno z kryterium kwalifikacji do leczenia adalimumabem brzmi następująco: ciężka, czynna postać ChLC - wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 pkt., jednakże w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań, w których zastosowano takie kryterium włączania pacjentów. W jedynym badaniu, uwzględniającym populację dzieci z ciężką, oporną na leczenie postacią chLC (*Rosenbach 2010*), nie było możliwości obliczenia punktacji w skali PCDAI z powodu niepełnych danych laboratoryjnych, w związku z czym zastosowano skalę Harvey-Bradshaw.
- W projekcie programu lekowego kolejne kryterium kwalifikacji do leczenia adalimumabem brzmi następująco: pacjenci z chLC cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 1 badanie *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*), obejmujące pacjentów z drożnymi przetokami. Należy przy tym zauważyć, iż w badaniu podano informację, że pacjenci mieli zarówno przetoki brzuszne jak i przetoki okołoodbytowe. Ponadto liczba pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania była niewielka i wynosiła 16,1% (15 z 93 pacjentów).
- W projekcie programu lekowego odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zmniejszenie PCDAI o 12,5 lub więcej punktów oraz PCDAI niższe niż 30 pkt. W odnalezionych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności adalimumabu definicje odpowiedzi klinicznej były odmienne od tej zawartej w projekcie programu lekowego. W jedynym badaniu dla postaci ciężkiej chLC (*Rosenbach 2010*) odpowiedź na leczenie adalimumabem definiowano przy użyciu skali HB. Z kolei w badaniach *IMAGINE 1* oraz *RESEAT* odpowiedź kliniczną na leczenie definiowano jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 punktów. Jedynie w badaniu *Russell 2011* (wraz z publikacją *Malik 2012*), definicja była najbardziej zbliżona do tej zawartej w projekcie programu lekowego - istotną odpowiedź kliniczną na leczenie definiowano jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI $\geq 12,5$ punktu.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie Wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, była ona czytelna, przejrzysta.

Ponadto przeanalizowano homogeniczność badań włączonych do przeglądu, na podstawie której określono, dla których punktów końcowych możliwe jest zestawienie wyników z poszczególnych badań.

Do oceny homogeniczności badania zestawiono ze sobą na podstawie oceny postaci choroby, okresu obserwacji, punktów końcowych oraz ich definicji, a także metodyki badań. Analizowano pod względem homogeniczności następujące punkty końcowe: remisja w skali PCDAI, remisja w skali PGA, odpowiedź na leczenie w skali PCDAI, wynik w skali PCDAI, odpowiedź na leczenie w skali PGA, zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu, prędkość wzrostu.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

W przypadku postaci ciężkiej chLC było dostępne jedynie badanie *Rosenbach 2010*, dlatego też nie zostało poddane analizie homogeniczności przez Wnioskodawcę.

Szczegółowej ocenie homogeniczności poddano badania RCT tj. badania *IMAGINE 1* i *REACH*. Stwierdzono, że badania są do siebie zbliżone, w związku z czym Wnioskodawca zestawiał ich wyniki.

W przypadku badań retrospektywnych, jednoramiennych w większości przypadków odnotowano znacznie większe różnice niż w przypadku badań randomizowanych, stąd też poziom homogeniczności był wysoki bądź średni w zależności od zestawionych ze sobą badań.

Zidentyfikowano następujące błędy w analizie klinicznej wnioskodawcy:

- w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 32, błędnie podpisano wyniki jako odpowiedź kliniczna – według publikacji *Hyams 2012* wskazane w tej tabeli dane dotyczą pacjentów z remisją kliniczną.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Do analizy skuteczności adalimumab w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dzieci i młodzieży włączono 1 badanie retrospektywne, jednoramienne *Rosenbach 2010*.

Natomiast do analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży włączono łącznie 10 badań (11 publikacji).

Spośród włączonych badań 2 to badania randomizowane:

- dotyczące adalimumabu: *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*) - wykorzystano pojedyncze ramię;
- dotyczące infliksymabu: *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) - wykorzystano pojedyncze ramię.

Ponadto włączono 8 badań retrospektywnych, jednoramiennych (9 publikacji):

- dotyczących adalimumabu: badanie *Russell 2011* (wraz z publikacją *Malik 2012*) oraz badanie *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*);
- dotyczących infliksymabu: badanie *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Malik 2011*, *Lionetti 2003*, *Sinitsky 2010* oraz *Nobile 2014*.

Postać ciężka choroby Leśniowskiego-Crohna

Według autorów badania *Rosenbach 2010*, w którym oceniano ogólny stan zdrowia chorego w czasie 17,3 miesiący (mediana), znaczne ustąpienie dolegliwości, poprawa ogólnego samopoczucia oraz znaczny przyrost masy ciała, wystąpiły u 5 z 14 chorych (przy czym podkreślenia wymaga fakt, że wyniki te uwzględniają także 3 chorych powyżej 18 r.ż. oraz 3 chorych poniżej 6 r.ż.).

❖ Odpowiedź na leczenie w skali HB oraz zmiana masy ciała i wzrostu

Tabela 19. Wyniki na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	ADA	
		n (%)	N
Odpowiedź całkowita	17,3 mies.	5 (62,5)	8*
Odpowiedź częściowa		2 (25)#	
Niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna utrata masy ciała (>10%)	17,3 mies.	10 (71,4)	14**

*uwzględniono jedynie chorych w wieku od 6 do 18 lat; **uwzględniono populację osób powyżej 18. r.ż., a także poniżej 6. r.ż.

jeden chory uzyskał częściową/przejściową odpowiedź, w skali HB uzyskał 10 pkt.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Rosenbach 2010*, oceniono odpowiedź na leczenie za pomocą skali Harvey-Bradshaw (HB). W publikacji zdefiniowano odpowiedź całkowitą, jako zmniejszenie wyniku w skali HB do poziomu poniżej 4 punktów, natomiast odpowiedź częściową zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku do poziomu poniżej 8 punktów. Uzyskanie odpowiedzi całkowitej było związane z zanikiem dolegliwości, przyrostem masy ciała oraz poprawą wskaźników stanu zapalnego.

Wszyscy chorzy leczeni w badaniu uzyskali odpowiedź na terapię ADA. Spośród 8 chorych w wieku od 6 do 18 lat, odpowiedź całkowitą uzyskało 5 pacjentów (62,5%), natomiast odpowiedź częściową 2 pacjentów (25%).

Komentarz analityków Agencji: W publikacji źródłowej przedstawiono wyniki dla 14 chorych w wieku od 1,9 do 19 lat. Odpowiedź całkowitą uzyskało 7 chorych, natomiast odpowiedź częściową 5 chorych (dane te nie

zostały ujęte przez autorów analizy klinicznej, gdyż dotyczyły one populacji niezgodnej z populacją ujętą w proponowanym programie lekowym).

Zmiana masy ciała i wzrostu

Na podstawie badania *Rosenbach 2010* odnotowano również, że niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna jej utrata (>10%) wystąpiła u 10 na 14 chorych (71,4%) w wieku od 1,9 do 19 lat.

Ponadto w analizie wnioskodawcy zawarto informację na temat zmiany wskaźnika mineralnej gęstości kości (z-score), który wyznaczono dla 13 chorych (wyników nie przedstawiono w postaci tabelarycznej). Wyniki uwzględniały populację osób powyżej 18. r.ż., a także poniżej 6. r.ż. Wartość wskaźnika z-score dla masy ciała po terapii ADA korzystnie wzrosła w porównaniu do wartości początkowej ($-1,8 \pm 0,9$ vs $-1,3 \pm 0,9$, $p=0,04$), a różnica pomiędzy wartością początkową i końcową była istotna statystycznie. W przypadku wyniku wskaźnika z-score dla wzrostu po zastosowaniu terapii ADA wynik nie zmienił się w sposób istotny statystycznie w porównaniu z wartością początkową ($-1,8 \pm 0,8$ vs $-1,6 \pm 0,9$).

❖ Badania diagnostyczne

Wszystkie poniższe wyniki uwzględniają chorych w wieku powyżej 18. roku życia, a także poniżej 6. roku życia.

Tabela 20. Badania diagnostyczne na podstawie badania *Rosenbach 2010*

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA				Zmiana względem wartości początkowej (SD)	IS
		Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N		
Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	1 mies.	4,7 (3,4)	14	0,9 (0,7)	14	-3,8 (3,55)	TAK p=0,0015
Stężenie hemoglobiny[g/dl]	1 mies.	10,6 (1,4)	14	11,9 (1,2)	14	1,3 (1,95)	TAK p=0,027
Stężenie albumin[g/dl]	1 mies.	3,3 (0,7)	14	3,7 (0,7)	14	0,4 (b/d)	NIE p=0,7

Stężenie białka C-reaktywnego

Wzrost stężenia białka C-reaktywnego względem wartości początkowej wskazuje na występowanie stanu zapalnego (źródło: *Kosinska 2006*). W badaniu *Rosenbach 2010*, po 1 miesiącu stosowania terapii ADA średnie stężenie białka uległo istotnej statystycznie redukcji (zmiana względem wartości początkowej wyniosła -3,8 mg/dl).

Stężenie hemoglobiny

W badaniu *Rosenbach 2010* oceniono również stężenie hemoglobiny po 1 miesiącu terapii ADA. W analizie wnioskodawcy, wartość prawidłową średniego stężenia hemoglobiny określono na poziomie $\geq 11,5$ g/dl dla dzieci poniżej 16. roku życia (na podstawie publikacji *Kukielka 2004*). Według wyników badania, średnie stężenie hemoglobiny po zastosowaniu ADA wzrosło do prawidłowego poziomu 11,9 g/dl. Zmiana względem wartości początkowej wyniosła 1,3 g/dl i była to zmiana istotna statystycznie.

Stężenie albumin

W analizie wnioskodawcy, na podstawie publikacji *Jarosz 2011*, oceniono iż najniższe możliwe akceptowalne stężenie albumin wynosi 3,5 g/dl. Średnia wartość początkowa wyniosła 3,3 g/dl, natomiast po 1 miesiącu terapii ADA średnie stężenie albumin wzrosło do 3,7 g/dl tj. nastąpił wzrost średniego stężenia o 0,4 g/dl w stosunku do wartości początkowej, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie. Jest to zmiana korzystna dla pacjenta.

Postać umiarkowana do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (badania RCT)

❖ Remisja kliniczna w skali PCDAI

Na podstawie badań *IMAGINE 1* i *REACH* Wnioskodawca przedstawił wyniki dla punktu końcowego: remisja kliniczna w skali PCDAI, definiowana jako wynik ≤ 10 punktów.

Tabela 21. Remisja kliniczna - PCDAI ≤ 10 punktów – badanie *IMAGINE 1* i *REACH*

Badanie (publikacja)	Okres obserw.	Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	N
Remisja kliniczna - PCDAI ≤ 10 punktów					
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	6 mies.	ADA	Remisja kliniczna (ogółem)	36 (38,7)	93
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	7 (16,7)	42
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	29 (56,9)	51
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg.	6 (18,8)	32
	12 mies.	ADA	Wcześniej leczeni INF	27 (62,8)	43
			Wcześniej nieleczeni INF	20 (46,5)	43
			Remisja kliniczna (ogółem)	31 (33,3)	93
			Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	8 (19,0)	42
12,5 mies.	INF	Remisja kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	23 (45,1)	51	
		Remisja kliniczna w chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg., wcześniej nieleczonych INF oraz innymi lekami anty-TNF	29 (55,8)	52	
Remisja kliniczna - PCDAI ≤ 10 (wolna od terapii kortykosteroidami i lekami immunomodulującymi)					
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	6 mies.	ADA	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów	11 (33,3)	33
	12 mies.		Remisja kliniczna wolna od leków immunomodulujących	10 (16,7)	60

Według badania *IMAGINE 1*, w populacji ogólnej, w 6. mies. leczenia adalimumabem 38,7% chorych (36 pacjentów na 93) uzyskało remisję kliniczną, natomiast w 12. mies. stwierdzono ją u 33,3% chorych (31 pacjentów na 93).

Ponadto na podstawie badania *IMAGINE 1*, w 6. miesiącu obserwacji u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tygodniu i byli wcześniej leczeni INF doszło do remisji w przypadku 18,8% chorych (6 pacjentów na 32). Wyższa wartość odsetka remisji wystąpiła w przypadku grupy pacjentów wcześniej nieleczonych INF tj. u 62,8% (27 pacjentów na 43). W odniesieniu do rocznego okresu obserwacji, również częściej występowała remisja w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych INF niż w grupie pacjentów wcześniej leczonych INF. Odsetki wynosiły odpowiednio 46,5% oraz 25%.

W badaniu *REACH*, przedstawiono wyniki dotyczące uzyskania remisji klinicznej u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg., wcześniej nieleczonych INF ani innymi inhibitorami TNF. W okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesięcy, remisja kliniczna wystąpiła u 55,8% pacjentów (29 pacjentów na 52).

Autorzy badania *IMAGINE 1* analizowali również remisję kliniczną w skali PCDAI wolną od kortykosteroidów (w 6. miesięcznym okresie obserwacji) oraz wolną od leków immunomodulujących (w 12. miesięcznym okresie obserwacji). Odsetek chorych, u których wystąpiła remisja w grupie niestosującej kortykosteroidy wyniósł 33,3%. W grupie chorych niestosujących leków immunomodulujących, remisja wystąpiła u 16,7% chorych.

❖ Odpowiedź kliniczna w skali PCDAI

Na podstawie badań *IMAGINE 1* i *REACH* Wnioskodawca przedstawił wyniki dla punktu końcowego związanego z odpowiedzią kliniczną w skali PCDAI. Obniżenie wartości punktowej o co najmniej 15 pkt. w stosunku do wartości początkowej w podanej skali definiowano jako odpowiedź kliniczną.

Tabela 22. Odpowiedź kliniczna na podstawie skali PCDAI- badanie *IMAGINE 1* i *REACH*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)	6 mies.	ADA	Odpowiedź kliniczna (ogółem)	55 (59,1)	93
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	20 (47,6)	42
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	35 (68,6)	51
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg.	18 (56,3)	32
			Wcześniej leczeni INF	32 (74,4)	43

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Punkt końcowy	n (%)	N
	12 mies.	ADA	Odpowiedź kliniczna (ogółem)	39 (41,9)	93
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej leczonych INF	11 (26,2)	42
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych wcześniej nieleczonych INF	28 (54,9)	51
			Odpowiedź kliniczna w podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg	10 (31,3)	32
			Wcześniej leczeni INF	25 (58,1)	43
			Wcześniej nieleczeni INF		
REACH (Hyams 2007)	12,5 mies.	INF	Odpowiedź kliniczna u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg., wcześniej nieleczeni INF oraz innymi lekami anty-TNF	33 (63,5)	52

Według badania *IMAGINE 1*, odpowiedź kliniczną w populacji ogólnej uzyskano u 59,1% chorych (55 pacjentów na 93) po 6 miesiącach stosowania ADA oraz u 41,9% (39 pacjentów na 93) chorych po 12 miesiącach leczenia ADA. W podziale na podgrupy pacjentów w zależności od wcześniejszego leczenia uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi klinicznej w grupie chorych nieleczonych wcześniej INF w porównaniu do grupy pacjentów leczonych INF zarówno po 6 jak i po 12 miesiącach terapii ADA (odpowiednio po 6 mies. 68,6 % vs 47,6% oraz po 12 mies. 54,9% vs 26,2%).

Również w grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną ADA w 4 tyg., uzyskano wyższy odsetek odpowiedzi klinicznej w grupie chorych wcześniej nieleczonych INF w porównaniu do chorych leczonych INF zarówno po 6 jak i po 12 miesiącach terapii ADA (odpowiednio po 6 mies. 74,4% vs 56,3% oraz po 12 mies. 58,1% vs 31,3%).

Ponadto w badaniu *REACH*, w 12,5 miesięcznym okresie obserwacji, odpowiedź kliniczną u chorych stosujących INF, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną INF w 10 tyg., wcześniej nieleczonych INF ani innymi lekami anty-TNF odnotowano u 63,5% pacjentów.

❖ Ocena drożnych przetok/ ocena dynamiki wzrostu / badania diagnostyczne

Tabela 23. Ocena drożnych przetok/ zmiana dynamiki wzrostu z uwzględnieniem płci i wieku względem wartości początkowych/ zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) względem wartości początkowych - badanie *IMAGINE 1*

Badanie <i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)				
Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		
Ocena drożnych przetok		n (%)	N	IS
12 mies.	Remisja przetok	6 (40,0)	15	-
	Poprawa definiowana jako redukcja liczby drożnych przetok o co najmniej 50% stwierdzona w czasie 2 kolejnych wizyt	6 (40,0)	15	-
Dynamika wzrostu z uwzględnieniem płci i wieku		Zmiana względem wartości początkowej, średnia (SD)	N	IS
6 mies.	Zmiana dynamiki wzrostu z uwzględnieniem płci i wieku (wskaźnik z-score)	1,75 (5,29)*	68	TAK p=0,008
12 mies.		2,44 (6,03)*	68	TAK p=0,001
Stężenie białka C-reaktywnego (CRP)		Mediana zmiany (IQR) [%]	N	IS
1 mies.	Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych [mg/dl]	-74,59 (-89,43; -38,55)	92	TAK p<0,001
6 mies.		-57,67 (-92,98; -1,92)	92	TAK p=0,002
12 mies.		-62,63 (-93,07; 1,44)	92	TAK p=0,010

*wartość początkowa wynosiła -0,37; IQR – interquartile range

W analizie Wnioskodawcy, na podstawie badania *IMAGINE 1* wskazano odsetek chorych, u których wystąpiła remisja przetok oraz poprawa definiowana jako redukcja liczby drożnych przetok o co najmniej 50% stwierdzoną w czasie 2 kolejnych wizyt pacjenta w 12. miesięcznym okresie obserwacji. Pod uwagę brano jedynie pacjentów, u których na początku badania stwierdzono obecność co najmniej jednej drożnej przetoki. Remisja przetok oraz poprawa została odnotowana u takiego samego odsetka chorych tj. 40%.

Kolejnym punktem końcowym ocenianym na podstawie badania *IMAGINE 1* była dynamika wzrostu (wskaźnik z-score). Okres obserwacji wynosił 6 i 12 miesięcy. Zmiana dynamiki wzrostu oceniana była z uwzględnieniem płci oraz wieku w porównaniu z wartościami z początku badania. Średnia zmiana po 6. miesiącach leczenia wyniosła 1,75, a po 12. miesiącach leczenia ADA wyniosła 2,44 (wartość początkowa wynosiła -0,37). W obu przypadkach okresów obserwacji różnice między wartościami początkowymi, a wartościami końcowymi były istotne statystycznie i były one korzystne dla pacjenta.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące punktu końcowego: zmiana stężenia białka C-reaktywnego po 1., 6., i 12. mies. po zastosowaniu terapii ADA. We wszystkich analizowanych okresach obserwacji odnotowano spadek średniego stężenia białka C-reaktywnego (jest to zmiana korzystna dla pacjenta). W każdym z analizowanych okresów obserwacji, różnice między stężeniem CRP w porównaniu z wartościami początkowymi były istotne statystycznie.

❖ Jakość życia

Jakość życia w badaniu *IMAGINE 1* była oceniana na podstawie kwestionariusza IMPACT III gdzie zakres punktowy jaki mógł uzyskać chory wynosił od 35 pkt. do 175 pkt. Okres obserwacji wynosił 6 oraz 12 miesięcy.

W przypadku 6 mies. okresu obserwacji doszło do wzrostu wyniku punktowego według kwestionariusza IMPACT III średnio o 23,7 pkt, natomiast w 12 mies. okresie obserwacji wartość punktowa wzrosła średnio o 24,25 pkt. po zastosowaniu leczenia ADA. Wzrost punktacji sugeruje polepszenie jakości życia chorych stosujących terapię ADA.

Postać umiarkowana do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (badania retrospektywne)

❖ Remisja w skali PCDAI

Remisja w skali PCDAI została oceniona w 3 badaniach włączonych do analizy klinicznej Wnioskodawcy. W badaniu *Sinitsky 2010* oceniono skuteczność INF, a w pozostałych dwóch (*RESEAT*, *Russell 2011*) ocenianą interwencją był ADA.

Tabela 24. Remisja w skali PCDAI - badanie *Russell 2011/ RESEAT/ Sinitsky 2010*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
Remisja kliniczna ogółem					
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyn ku w skali PCDAI ≥ 15 punktów w okresie obserwacji i wyn k w okresie obserwacji PCDAI $\leq 10\#$	3 mies.	ADA	8 (32,0)	25
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 punktów w okresie obserwacji i wyn k w okresie obserwacji PCDAI $\leq 10\#$	6 mies.	ADA	6 (40,0)	15
<i>Russell 2011 (Malik 2012)</i>	Remisja kliniczna definiowana jako wynik w skali PCDAI ≤ 10	6 mies.	ADA	14 (73,7)	19
<i>Sinitsky 2010</i>	Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI <15	6 mies.	INF	9 (69,2)	13
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Remisja kliniczna definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥ 15 punktów w okresie obserwacji i wyn k w okresie obserwacji PCDAI $\leq 10\#$	12 mies.	ADA	10 (83,3)	12
<i>Sinitsky 2010</i>	Remisja definiowana jako wynik w skali PCDAI <15	12 mies.	INF	10 (83,3)	12
Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów					
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów definiowana jako zmniejszenie wyn ku w skali PCDAI ≥ 15 punktów w okresie obserwacji i wynik w okresie obserwacji PCDAI $\leq 10\#$	3 mies.	ADA	7 (28,0)	25
		6 mies.		5 (33,3)	15
		12 mies.		10 (83,3)	12

dla chorych z PCDAI >30 w chwili podania pierwszej dawki adalimumabu

W odniesieniu do punktu końcowego remisja kliniczna, w badaniach oceniających terapię z zastosowaniem ADA, odsetek chorych, u których uzyskano remisję w 6 - miesięcznym okresie obserwacji wynosił 40% (6 na 15 pacjentów) i 73,7% (14 na 19 pacjentów), natomiast w badaniu oceniającym terapię z zastosowaniem INF w takim samym okresie obserwacji, remisja wystąpiła u 69,2% chorych (9 na 13 pacjentów). Z kolei dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies. odsetek chorych z remisją był taki sam u chorych leczonych ADA, jak i u chorych leczonych INF i wynosił 83,3% (10 na 12 pacjentów).

W przypadku punktu końcowego remisja kliniczna wolna od kortykosteroidów, odsetek remisji po zastosowaniu ADA wynosił 83,3% w 12 miesiącu okresu obserwacji, natomiast w 6. miesiącu remisję osiągnęło 33,3% chorych.

❖ **Remisja w skali PGA**

Remisję w skali *Physician Global Assessment* (PGA) oceniano w 2 badaniach dotyczących ADA (*RESEAT* oraz *Russell 2011*) oraz w 2 badaniach dla INF (*Malik 2011* oraz *Nobile 2014*). Wyniki w postaci tabelarycznej dostępne są w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 41.

Odsetek uzyskanych remisji w 6. miesiącu obserwacji u chorych stosujących ADA wahał się od 42,9 % do 58,2% w zależności od badania, natomiast u chorych stosujących INF wyniósł 35,7%. W dłuższym okresie obserwacji tj. 12. miesięcznym, remisję odnotowano u ok. 41 - 49% pacjentów leczonych ADA oraz u 36% pacjentów stosujących INF.

Remisję wolną od kortykosteroidów u chorych stosujących ADA, w 6. miesięcznym okresie obserwacji zanotowano u 27,3 - 33,3% pacjentów, natomiast 12. miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów wahał się w przedziale od 20,7% do 42,4%.

Na podstawie badania *Russell 2011* został oceniony także punkt końcowy związany z brakiem remisji definiowanej w skali PGA w 1., 6. i 12. miesiącu. Odsetek chorych, u których nie wystąpiła remisja wahał się w tych okresach od 17,2 do 25,7%.

Ponadto w analizie wnioskodawcy, na podstawie badań *RESEAT* i *Russell 2011* przedstawiono wyniki dotyczące remisji w skali PGA z podziałem na podgrupy chorych w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania ADA, jaki upłynął od rozpoznania choroby. Na podstawie badania *RESEAT*, przedstawiono także wyniki dotyczące uzyskania remisji wolnej od kortykosteroidów w zależności od czasu rozpoczęcia leczenia ADA. Dodatkowo na podstawie badania *Russell 2011*, przedstawiono remisję w zależności od stosowania leczenia skojarzonego schematem ADA + leki immunosupresyjne vs. ADA w czasie 12 miesięcy. Wspomniane wyniki dostępne są w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 42. oraz tabeli 43.

❖ **Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI**

Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI oceniano na podstawie trzech badań jednoramiennych, z których jedno (badanie *Chouliaras 2010*) dotyczyło infliksymabu.

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI - badanie *RESEAT*, *Russell 2011* oraz *Chouliaras 2010*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	n (%)	N
Odpowiedź na leczenie ogółem					
<i>Chouliaras 2010</i>	Odpowiedź początkowa na leczenie definiowana jako PCDAI ≤ 10 u chorych z początkową wartością PCDAI między 10 a 30 pkt lub jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥15 punktów w okresie obserwacji, u chorych z początkową wartością PCDAI > 30	2,3 mies.	INF	18 (85,7)	21
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥15 punktów w okresie obserwacji #	3 mies.	ADA	21 (84,0)	25
		6 mies.	ADA	15 (100,0)	15
		12 mies.	ADA	11 (91,7)	12
<i>Russell 2011</i>	Istotna odpowiedź kliniczna na leczenie definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥12,5	12 mies.	ADA	25 (59,5)	42
Odpowiedź na leczenie wolna od kortykosteroidów					
<i>RESEAT (Rosh 2009)</i>	Odpowiedź kliniczna na leczenie wolna od kortykosteroidów definiowana jako zmniejszenie wyniku w skali PCDAI ≥15 punktów w okresie obserwacji #	3 mies.	ADA	16 (64,0)	25
		6 mies.	ADA	12 (80,0)	15
		12 mies.	ADA	11 (91,7)	12

#dla chorych z PCDAI>30 w chwili podania pierwszej dawki ADA;

Dla okresu obserwacji 2,3 mies. w przypadku terapii INF oraz 3 mies. w przypadku terapii ADA, uzyskano zbliżone odsetki odpowiedzi na leczenie tj. odpowiednio 85,7% oraz 84,0%. Dla pozostałych okresów obserwacji tj. 6 i 12 miesięcy, dostępne były jedynie wyniki dla leczenia zastosowaniem ADA.

Według badania *Rosh 2009*, po 6 miesiącach leczenia odpowiedź kliniczna wystąpiła u wszystkich chorych (15 pacjentów), a po 12 miesiącach u niemal wszystkich chorych (91,7%, tj. 11 na 12 pacjentów) leczonych ADA. Z kolei według badania *Russell 2011*, istotną odpowiedź kliniczną uzyskano u ponad połowy chorych (59,5%, tj. 25 na 42 pacjentów).

Autorzy badania *RESEAT* ocenili także odpowiedź na leczenie wolną od kortykosteroidów po 3., 6. i 12. miesiącach. Odsetek chorych, u których uzyskano taką odpowiedź zwiększył się wraz z czasem, należy jednak zauważyć, iż jednocześnie zmalała także liczba pacjentów stosujących terapię ADA tj. z 25 pacjentów w 3. mies. do 12 pacjentów w 12. miesiącu. Odpowiedź na leczenie wystąpiła po 3 mies. u 16 z 25 pacjentów (64,0%), po 6 mies. u 12 z 15 pacjentów (80,0%) oraz po 12. mies. u 11 z 12 pacjentów (91,7%).

❖ **Wynik w skali PCDAI**

Wyniki w skali PCDAI oceniano w 5 badaniach jednoramiennych, z czego 3 dotyczyły infliksymabu, a 2 adalimumabu.

Tabela 26. Wynik w skali PCDAI na podstawie badań Russell 2011 (publikacja Malik 2012), Russell 2011, RESEAT (publikacja Rosh 2009), Hyams 2000, Lionetti 2003 i Sinitsky 2010

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Interwencja	Wartość początkowa średnia (SD)	N	Wartość końcowa średnia (SD)	N	Zmiana względem wartości początkowej	IS
Russell 2011	1 mies.	ADA	37,5 (7,5-65)*	48#	15,0 (0-45)*	42#	-22,5	b/d
Lionetti 2003	1 mies.	INF	41,2 (21,0)	22	16,2 (15,0)	22	-25,0	TAK p<0,01
Hyams 2000	1 mies.	INF	42,1 (13,7)	19	10,0 (5,6)	19	-32,1	TAK p<0,0001
Lionetti 2003	2,3 mies.	INF	41,2 (21,0)	22	13,8 (12,0)	22	-27,4	TAK p<0,01
Hyams 2000	2,8 mies.	INF	42,1 (13,7)	19	26,8 (16,4)	19	-15,3	TAK p<0,01
RESEAT (Rosh 2009)	3 mies.	ADA	25,0 (15,0)**	92	15,0 (13,0)	67	-10,0	b/d
Russell 2011 (Malik 2012)	6 mies.	ADA	25,0 (7,5; 65)***	19	10,0 (0; 55)***	19	-15,0	TAK p=0,0001
	6 mies.##		27,5 (7,5; 65)	12	6,25 (0; 55)	12	-21,25	TAK p=0,001
RESEAT (Rosh 2009)	6 mies.		25,0 (15,0)**	92	10,0 (9,0)	44	-15,0	b/d
Sinitsky 2010	6 mies.	INF	31,1 (18-58)*	16	16,3 (0-33)*	16	-14,8	b/d
RESEAT (Rosh 2009)	12 mies.	ADA	25,0 (15,0)**	92	11,0 (12,0)	34	-14,0	b/d
Russell 2011 (Malik 2012)	12 mies.##		27,5 (7,5; 65)***	12	5,0 (0; 37,5)***	12	-22,5	TAK p=0,0005

*mediana (zakres), **zakres=0-62,5, ***mediana (10. i 90. centyl),

na początku badania dla 48 chorych posiadało wyniki w skali PCDAI w tym: u 1 chorego była remisja, 16 chorych miało postać łagodną, 31 chorych postać umiarkowaną-ciężką; po 1 m-cu wśród 42 chorych: u 10 chorych wystąpiła remisja, 24 chorych miało łagodną postać choroby, 8 chorych postać umiarkowaną-ciężką;

w publikacji dla tego punktu końcowego, dla okresu obserwacji wynoszącego 6 mies. przedstawiono również inne dane, tj. mediana (zakres) na początku udziału w badaniu wynosiła 27,5 (7,5; 65) a po 6. miesiącach 6,25 (0; 55), p=0,001; Byli to chorzy, dla których wynik PCDAI był dostępny zarówno w 6., jak i 12. miesiącu.

We wszystkich przedstawionych w powyższej tabeli badaniach odnotowano spadek punktacji w skali PCDAI, co jest zmianą korzystną dla pacjenta.

Po 1 miesiącu wyniki w skali PCDAI oceniano w badaniach Russell 2011, Hyams 2000 oraz Lionetti 2003. Zmiana wyniku względem wartości początkowej uzyskana w badaniu Russell 2011 dotyczącym stosowania ADA, była najniższa (spadek punktacji o 22,5 pkt.). Różnice między wartością początkową a wartością końcową w dwóch pozostałych badaniach oceniających INF były istotne statystycznie (spadek punktacji o 25,0 i 32,1 pkt.).

Również po ok. 3 miesiącach obserwacji najniższą zmianę wyniku w skali PCDAI zaobserwowano w czasie leczenia ADA (wg badania RESEAT spadek punktacji o 10 pkt.). Zmiany w punktacji w porównaniu z wartościami początkowymi w badaniach oceniających INF (Lionetti 2003 oraz Hyams 2000) były istotne statystycznie (spadek punktacji o 27,4 i 15,3 pkt.).

W 6. miesiącu obserwacji spadek punktacji w skali PCDAI względem wartości początkowych wyniósł od 15 do 21,25 pkt. w przypadku terapii ADA i 14,8 pkt. w przypadku terapii INF. Wyniki uzyskane na podstawie badania Russell 2011 były wynikami istotnymi statystycznie. W przypadku wyników analizowanych na podstawie badań RESEAT oraz Sinitsky 2010 z uwagi na brak danych nie określono istotności statystycznej.

W 12. miesiącu obserwacji zarówno w badaniu Russell 2011 jak i RESEAT odnotowano spadek punktacji w skali PCDAI, co wskazuje na korzystne działanie terapii z zastosowaniem ADA (spadek punktacji odpowiednio o 22,5 i 14 pkt.). Według badania Russell 2011 różnica między wartością początkową, a wartością końcową była istotna statystycznie, a w przypadku badania RESEAT z uwagi na brak danych nie określono istotności statystycznej.

❖ **Odpowiedź na leczenie w skali PGA**

Odpowiedź na leczenie w skali PGA oceniano w 2 badaniach dotyczących adalimumabu (*RESEAT* oraz *Russell 2011*) oraz 2 dotyczących infliksymabu (*Malik 2011* oraz *Nobile 2014*). Wyniki w postaci tabelarycznej dostępne są w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 46.

Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ADA wyniósł od 65,2 do 71,4% w zależności od analizowanego okresu obserwacji (3, 6 bądź 12 mies.). Z kolei Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie INF wyniósł 75% w 6. miesięcznym okresie obserwacji.

Odsetek chorych, stosujących ADA, u których odnotowano odpowiedź na leczenie bez remisji wynosił od 20 do 50% w zależności od analizowanego okresu obserwacji (1, 6 bądź 12 mies.), przy czym najniższy odsetek uzyskano w 6. miesiącu okresu obserwacji. Natomiast odsetek chorych stosujących INF, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie bez remisji w 12. miesiącu wyniósł 48%.

Wśród pacjentów stosujących ADA, odsetek odpowiedzi na leczenie wolnej od kortykosteroidów w 3., 6. i 12 mies. wynosił odpowiednio 50,0, 57,1 i 63,6% chorych.

Ponadto w analizie wnioskodawcy, na podstawie wyników badania *RESEAT* przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi klinicznej na leczenie w skali PGA w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania ADA, jaki upłynął od rozpoznania choroby. Przedstawiono także wyniki dotyczące odpowiedzi klinicznej wolnej od kortykosteroidów, również w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania ADA od rozpoznania choroby. Wspomniane wyniki dostępne są w analizie klinicznej wnioskodawcy w tabeli 47.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy włączono badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu:

- *Rosenbach 2010* - postać ciężka chLC (badanie jednoramienne, retrospektywne),
- *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012* i *NCT00409682*) - postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badanie RCT),
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) oraz *Russell 2011* - postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania jednoramienne, retrospektywne).

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej Agencji uwzględniono wyniki z badania *REACH* (*Hyams 2007*), dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu.

Postać ciężka chLC (badanie jednoramienne, retrospektywne)

Według autorów badania *Rosenbach 2010* w czasie okresu obserwacji 17,3 miesiąca (mediana) nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, ostrych lub opóźnionych reakcji nadwrażliwości ani znacznego nasilenia bólu w miejscu podania ADA. Nie odnotowano także powikłań dermatologicznych, neurologicznych czy też infekcyjnych (poza jednym przypadkiem - u dorosłego pacjenta doszło do wystąpienia ropnia w obrębie jamy brzusznej).

Postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania RCT)

Według wyników badania *IMAGINE 1*, w czasie 11 mies. (+70 dni) nie odnotowano żadnego zgonu. Zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 92,5% chorych. Zdarzenia niepożądane przypuszczalnie związane z lekiem (w ocenie badacza) wystąpiły u 41,9% pacjentów. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu stanowiły 20,4%. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: zakażenia – 60,2%, hematologiczne zdarzenia niepożądane – 9,7%, reakcje w miejscu podania leku – 9,7% oraz reakcje alergiczne – 6,5%. W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano wystąpienia chłoniaków ani nowotworów. Ponadto nie odnotowano także wystąpienia przypadków choroby demielinizacyjnej, zastoinowej niewydolności serca oraz zespołu toczniopodobnego.

Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa stosowania adalimumabu - *IMAGINE 1*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
<i>IMAGINE 1</i> (<i>Hyams 2012</i>)	11 mies.*	Zdarzenia niepożądane ogółem	86 (92,5)	93
		Zdarzenia niepożądane przypuszczalnie związane z lekiem (w ocenie badacza)	39 (41,9)	93
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	19 (20,4)	93

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA	
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hematologiczne zdarzenia niepożądane	9 (9,7)	93
		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ogółem	56 (60,2)	93
			Zakażenia oportunistyczne (z wykluczeniem gruźlicy)	1 (1,1)	93
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Chłoniaki	0 (0,0)	93
			Nowotwory	0 (0,0)	93
		Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	6 (6,5)	93
		Zaburzenia układu nerwowego	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	93
		Zaburzenia serca	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	93
		Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą	4 (4,3)	93
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zespół toczeniopodobny	0 (0,0)	93
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	9 (9,7)	93

* analizowane po 1 do 12 mies. plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku;

Według wyników badania *IMAGINE 1*, w czasie 11 mies. (+70 dni), ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 23,7% chorych leczonych ADA. W ocenie badacza 1,1% mógł być związany ze stosowaniem ADA. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: ChLC – 12,9%, ciężkie infekcje – 5,4% oraz niedokrwistość – 4,3%.

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa stosowania ADA – badanie *IMAGINE 1* (publikacja Hyams 2012 i NCT00409682)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy		ADA		
				n (%)	N	
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012, NCT00409682)	11 mies.*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*		22 (23,7)	93	
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)		Ciężkie zdarzenia niepożądane co najmniej możliwie związane z lekiem (w ocenie badacza)		1 (1,1)	93	
<i>IMAGINE 1</i> (Hyams 2012)		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ciężkie infekcje ogółem		5 (5,4)	93
<i>IMAGINE 1</i> (NCT00409682)			Ropień w obrębie jamy brzusznej		1 (1,1)	93
			Ropień w okolicach odbytu		1 (1,1)	93
			Ropień gruczołu Bartholina		0 (0,0)	93
			Zapalenie żołądka i jelit		1 (1,1)	93
			Grypa H1N1		1 (1,1)	93
			Histoplazmoza rozsiana		1 (1,1)	93
			Szkarlatyna		0 (0,0)	93
			Ropień zęba		0 (0,0)	93
			Infekcja wirusowa		0 (0,0)	93
		Infekcja pętlami Yersinia		0 (0,0)	93	
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		4 (4,3)	93
		Zaburzenia psychiczne	Choroba psychosomatyczna		1 (1,1)	93
		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ChLC		12 (12,9)	93
			IBD**		0 (0,0)	93
			Ostre zapalenie trzustki		0 (0,0)	93
			Niedrożność jelita cienkiego		1 (1,1)	93
		Wyniki badań laboratoryjnych	Nieregularny rytm serca		0 (0,0)	93
	Urazu, zatrucia i komplikacje proceduralne	Złamanie kości twarzy		0 (0,0)	93	

* analizowane po 1. do 12. mies. plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku; **IBD - nieswoiste zapalenia jelit (ang. Inflammatory Bowel Disease)

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy, na podstawie wyników badania *IMAGINE 1* przedstawiono wyniki związane z występowaniem innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych. Zdarzenia te odnotowano u 74,2% chorych. Do najczęściej obserwowanych innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane można zaliczyć: ból głowy – 17,2% chorych, ChLC – 11,8% chorych, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności oraz gorączka – po 10,8% chorych.

Tabela 29. Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane – badanie *IMAGINE 1* (zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		
			n (%)	N	
IMAGINE 1 (NCT00409682)	11 mies.*	Zdarzenia niepożądane ogółem (z wykluczeniem ciężkich)	69 (74,2)	93	
		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	9 (9,7)	93
			Zapalenie gardła	7 (7,5)	93
			Zapalenie gardła wywołane bakteriami typu <i>Streptococcus</i>	2 (2,15)	93
			Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (10,75)	93
			Zakażenie wirusowe	4 (4,3)	93
			Zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych	5 (5,4)	93
			Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	Brodawczak skóry	5 (5,4)
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	3 (3,23)	93
		Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	1 (1,1)	93
			Ból głowy	16 (17,2)	93
		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	9 (9,7)	93
			Ból jamy ustnej i gardła	9 (9,7)	93
			Wodnisty wyciek z nosa	3 (3,2)	93
		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ból w obrębie jamy brzusznej	9 (9,7)	93
			Ból w nadbrzuszu	7 (7,5)	93
			ChLC	11 (11,8)	93
			Biegunka	8 (8,6)	93
			Nudności	10 (10,75)	93
			Wymioty	6 (6,45)	93
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	5 (5,4)	93
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	8 (8,6)	93
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	5 (5,4)	93
			Ból w miejscu podania	2 (2,15)	93
			Reakcja w miejscu podania	5 (5,4)	93
			Ból	5 (5,4)	93
			Gorączka	10 (10,75)	93
Wyniki badań laboratoryjnych	Podwyższone stężenie ALT	2 (2,15)	93		

* analizowane po 1. do 12 mies. plus 70 dni po przyjęciu przez chorych ostatniej dawki leku;

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej Agencji uwzględniono wyniki z badania *REACH* (Hyams 2007), dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu.

W badaniu *REACH* (Hyams 2007), w 54 tygodniu, w całej populacji (pacjenci poddani randomizacji w 10. tygodniu oraz pacjenci niezrandomizowani) zdarzenia niepożądane odnotowano u 94,6% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19,6% pacjentów. Natomiast w populacji pacjentów zrandomizowanych zdarzenia te odnotowano u odpowiednio 94,2% oraz 14,6 % pacjentów.

W badaniu *REACH*, u 17,5% zrandomizowanych pacjentów wykazano jedną lub więcej reakcji związanych z infuzją. Nie stwierdzono ciężkich reakcji związanych z infuzją, a u 2 uczestników badania *REACH*

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

wykazano niezaliczaną do ciężkich reakcję anafilaktyczną. Ponadto u 3 (2,9%) badanych dzieci stwierdzono przeciwciała przeciw infliksymabowi

W badaniu REACH infekcje stwierdzono u 56,3% randomizowanych uczestników badania leczonych infliksymabem. Odnotowano 3 przypadki zapalenia płuc (w tym 1 ciężki) i 2 przypadki pólpaśca (obydwa nie były ciężkie).

Tabela 30. Bezpieczeństwo stosowania infliksymabu na podstawie badania REACH (Hyams 2007)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	INF – populacja zrandomizowana w 10 tyg.		INF – populacja całkowita	
			n (%)	N	n (%)	N
Hyams 2007	13,5 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	97 (94,2)	103	106 (94,6)	112
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do braku kontynuacji w badaniu	6 (5,8)	103	12 (10,7)	112
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	15 (14,6)	103	22 (19,6)	112
		Infekcje	58 (56,3)	103	61 (54,5)	112
		Ciężkie infekcje	7 (6,8)	103	9 (8,0)	112
		Zwężenie światła jelita	1 (1,0)	103	3 (2,7)	112
		Reakcje związane z podaniem (wlewem)	18 (17,5)	103	19 (17,0)	112
		Zapalenie płuc	3 (2,9)	103	3 (2,7)	112
		Półpasiec	2 (1,9)	103	2 (1,8)	112

Postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania jednoramienne, retrospektywne)

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania ADA w analizie klinicznej wnioskodawcy zostały przedstawione na podstawie 2 badań jednoramiennych, retrospektywnych tj. badania RESEAT (publikacja Rosh 2009) i Russell 2011 dla postaci umiarkowanej do ciężkiej.

W badaniu RESEAT nie odnotowano zgonów, natomiast w badaniu Russell 2011 wystąpiły 2 zgony (2,8%). Zgony te były spowodowane posoczną związaną z cewnikiem centralnym żylnym, która doprowadziła do szoku septycznego.

W badaniu RESEAT oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie 12 miesięcy. W tym czasie najczęstszym zdarzeniem był zabieg chirurgiczny (9,6% chorych), z czego usunięcie jelita spowodowane czynną postacią chLC miało miejsce u 6,1% chorych. Ponadto do 3 miesiąca badania hospitalizowano 11,9% chorych, od 3 do 6 miesiąca 9,8%, a w ostatnim okresie badania (6-12 miesiąc) 15,8% chorych. W badaniu tym nie odnotowano przypadków występowania nowotworu złośliwego.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane - badanie RESEAT

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		
			n (%)	N	
RESEAT (Rosh 2009)	12 mies.	Infekcje i infestacje	Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)	115
			Powikłania infekcyjne ogółem	2 (1,7)	115
			Leczone zapalenie zatok prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	115
			Niedrożność okrężnicy wraz z ropniem*	1 (0,9)	115
	12 mies.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nowotwór złośliwy	0 (0,0)	115
			Procedury medyczne i chirurgiczne	Zabieg chirurgiczny ogółem	11 (9,6)
	0-3 mies.	Procedury medyczne i chirurgiczne	Usunięcie jelita spowodowane czynną postacią ChLC	7 (6,1)	115
			Zabieg chirurgiczny ogółem:	5 (4,3)	115
			a) Usunięcie jelita	2 (1,7)	115
			b) Dekolostomia	2 (1,7)	115
	0-3 mies.	Procedury medyczne i chirurgiczne	c) Biopsja płuca**	1 (0,9)	115
			Zabieg chirurgiczny ogółem:	5 (4,3)	115
			a) Umieszczenie setonu	1 (0,9)	115
	3-6 mies.	Procedury medyczne i chirurgiczne	b) Usunięcie jelita#	4 (3,5)	115
			Hospitalizacja	10 (11,9)	84
	0-3 mies.	Hospitalizacja		5 (9,8)	51
	3-6 mies.			6 (15,8)	38
6-12 mies.					

* u chorego, u którego nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki leku, po usunięciu prawej części jelita grubego po 10 tygodniach leczenia; ** biopsja potwierdziła zajęcie płuc przez ChLC; # u 2 chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki leku; u 1 chorego, u którego stwierdzono utratę odpowiedzi na leczenie;

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

W badaniu Russell 2011, na które powołuje się Wnioskodawca, wszystkie punkty końcowe były oceniane w 12. miesięcznym okresie obserwacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5,6% chorych. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból w miejscu wstrzyknięcia pojawiający się u 41,7% chorych.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane - badanie Russell 2011

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
Russell 2011	12 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (5,6)	72
		Zakażenie <i>Clostridium Difficile</i> o ciężkim nasileniu wymagające hospitalizacji	1 (1,4)	72
		Ropień w okolicy stomii**	1 (1,4)	72
		Ból w miejscu wstrzyknięcia***	30 (41,7)	72
		Pogorszające się zapalenie okrężnicy#	2 (2,8)	72
		Neutropenia i limfopenia#	2 (2,8)	72
		Wieloukładowy rozstrój (duszność, zmęczenie, zapalenie stawów) #	1 (1,4)	72
		Przejściowa utrata wzroku#	1 (1,4)	72
		Nudności wraz z bólem#	1 (1,4)	72
		Choroba wirusowa dróg oddechowych#	1 (1,4)	72
		Krwawienie z błony śluzowej stomii#	1 (1,4)	72
		Wysypka#	1 (1,4)	72
		Zanokcica#	1 (1,4)	72

** wraz z towarzyszącymi przetokami, wymagający przedłużonej hospitalizacji;

*** żaden chory pomimo odczuwanego bólu nie przerwał leczenia;

niegroźne zdarzenia niepożądane niezwiązane z bólem w miejscu wstrzyknięcia, łącznie u 11 chorych (15,7%);

zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, łącznie u 8 chorych (11,4%), u 4 chorych (50,0%) prowadzące do trwałego przerwania leczenia.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira (adalimumab)

„Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.”

„Na ogół, typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów”.

Według ChPL, do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Humira występujących bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zaliczono:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki); zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich, zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej, zakażenia dróg rodnych, zakażenia dróg moczowych, zakażenia grzybicze i zakażenia stawów;
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak skóry z wyjątkiem czerniaka, nowotwór łagodny;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, niedokrwistość, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi;
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, alergie;

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zwiększenie stężenia lipidów, hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie;
- zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, parestezje, migrena, ucisk korzenia nerwowego;
- zaburzenia oka: pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek i powiek, obrzęk oka;
- zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy;
- zaburzenia serca: tachykardia;
- zaburzenia nacyniowe: nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: astma, duszność kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: bóle brzucha, nudności i wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy, pokrzywka, siniaczenie, zapalenie skóry, łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: zaburzenia czynności nerek, krwiomocz;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia), bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka;
- badania diagnostyczne: zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: zaburzenia gojenia.

Źródło: ChPL Humira (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 09.2013 r.)

W wyniku przeszukiwania w dniu 12.08.2014 r. stron internetowych URPL oraz FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii, które nie zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira. Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących wnioskowanej technologii.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Remicade (infliksymab)

„W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych leku, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Remicade 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, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją”.

„ Po wprowadzeniu do obrotu, w grupie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z infliksymabem w populacji dziecięcej zgłaszano spontanicznie między innymi: chłoniaki T-komórkowe wątroby i śledziony, przejściowe zaburzenia enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoprzeciwciał”.

Źródło: ChPL Remicade ze strony <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 07.07.2014 r.)

4. 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.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Do niniejszego opracowania włączono 6 analiz ekonomicznych odnalezionych przez wnioskodawcę oraz w wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 22.07.2014 r.. Publikacje dotyczą oceny opłacalności stosowania adalimumabu względem infliksymabu z uwzględnieniem dorosłych z postacią umiarkowaną ciężką choroby Leśniowskiego-Crohna (nie odnaleziono analiz ekonomicznych z populacją odpowiadającą brzmieniu wnioskowanego programu lekowego).

Tabela 33. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><i>Bodger 2009</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Welsh Office for Research and Development for Health and Social Care</p>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADA ▪ INF ▪ standardowe leczenie 	<p>Analiza użyteczności kosztów.</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego.</p> <p>Źródło danych o skuteczności: badania ACCENT 1 i CHARM</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p>	<p>Koszt terapii INF trwającej rok oszacowano na ok. 50,3 tys. funtów brytyjskich (254,4 tys. zł), a terapii trwającej 2 lata oszacowano na ok. 58,2 tys. funtów (294,4 tys. zł). Dla ADA oszacowania analogicznych kosztów wyniosły odpowiednio ok. 46,7 tys. funtów (236,2 tys. zł) oraz 53,1 tys. funtów (268,6 tys. zł). Jednocześnie model wskazuje, że QALY chorych leczonych ADA jest wyższy od QALY chorych, wobec których stosuje się INF, zarówno w przypadku terapii rocznej jak i 2-letniej.</p> <p>Wartości współczynnika ICUR wyniosła dla porównania INF vs standardowe leczenie 19 050 funtów/QALY (1 rok) i 21 300 funtów/QALY (2 lata), zaś dla porównania ADA vs standardowe leczenie wyniosła 7 190 funtów/QALY (1 rok) i 10 310 funtów/QALY (2 lata).</p> <p>Autorzy publikacji zauważają, że wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływa pozytywnie na ocenę efektywności kosztowej obu substancji leczniczych dla terapii rocznej i dwuletniej.</p>
<p><i>Blackhouse 2012</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> jeden z autorów analizy otrzymał honorarium od firmy Abbott Pharma za badanie niezwiązane z publikacją oraz był konsultantem firmy Centocor Ortho Biotech Services</p>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADA ▪ INF ▪ Opieka podstawowa 	<p>Analiza użyteczności kosztów</p> <p>Perspektywa: b.d.</p> <p>Źródło danych o skuteczności: badania ACCENT 1, CLASSIC 1, GAIN i CHARM</p> <p>Horyzont czasowy: 5-lat</p>	<p>Koszt dla terapii INF oszacowano na ok. 54,1 tys. dolarów (165,7 tys. zł), natomiast dla ADA na ok. 45,5 tys. dolarów (139,1 tys. zł).</p> <p>Wartość QALY dla ADA oszacowano na 2,701, natomiast dla INF 2,721.</p> <p>Wartość wskaźnika ICUR dla porównania INF względem ADA oszacowano na 451 165 dolarów/QALY (1 382 tys. zł).</p>
<p><i>Dretzke 2011</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NICE</p>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADA ▪ INF 	<p>Analiza: użyteczności kosztów</p> <p>Perspektywa: b.d.</p> <p>Źródło danych o skuteczności: 11 RCT</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p>	<p>Według autorów publikacji, w terapii indukcyjnej leczenia ciężkiej postaci chLC zarówno ADA i INF są kosztowo-efektywne w porównaniu do standardowej terapii w odniesieniu do progu efektywności-kosztowej ustalonego przez NICE.</p> <p>Terapia ADA jest kosztowo-efektywna w leczeniu umiarkowanej postaci chLC w porównaniu do terapii standardowej.</p> <p>Terapia INF nie jest kosztowo-efektywna w leczeniu indukcyjnym umiarkowanej postaci chLC.</p> <p>Żaden lek nie był kosztowo efektywny w terapii podtrzymującej umiarkowanej do ciężkiej postaci chLC.</p>
<p><i>Kaplan 2007</i></p> <p><u>Źródła</u></p>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADA ▪ INF 	<p>Analiza: użyteczności kosztów</p>	<p>Analiza dotyczyła porównania efektywności-kosztowej ADA i zwiększonej dawki INF (10 mg/kg). Według autorów publikacji, terapia INF w zwiększonej dawce</p>

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<u>finansowania:</u> Autorzy analizy otrzymywali honoraria od firm farmaceutycznych			Perspektywa: b.d. Źródło danych o skuteczności: RCT GAIN, ACCENT 1, CHARM Horyzont czasowy: 1 rok	powoduje uzyskanie wyższego QALY (0,79 QALY.) niż terapia ADA (0,76 QALY). Inkrementalny współczynnik k kosztów-użyteczności dla porównania INF vs ADA oszacowano na 332 tys. dolarów/QALY.
<i>Tang 2012</i> <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADA ▪ INF ▪ certolizumab pegol ▪ natalizumab 	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa płatnika publicznego. Źródło danych o skuteczności: badania CHARM i ACCENT 1 Horyzont czasowy: 1 rok	Analiza dotyczyła pacjentów z umiarkowaną-ciężkiej postacią chLC. Dla terapii opartej na INF średnia kosztów całkowitych wyniosła 22 686 dolarów (69 494 zł) przy QALY równym 0,796. Dla terapii ADA koszt ten wyniósł 27 561 dolarów (84 428 zł) za terapię przy wartości QALY na poziomie 0,799.
<i>Yu 2009</i> <u>Źródła finansowania:</u> Abbott Group Inc., Abbott Laboratories	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADA ▪ INF 	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa płatnika publicznego. Źródło danych o skuteczności: badania CHARM i ACCENT 1 Horyzont czasowy: 56 tyg.	Analiza dotyczyła pacjentów z umiarkowaną-ciężkiej postacią chLC. Pacjenci leczeni ADA osiągnęli wyższą wartość wskaźnika QALY o około 0,014 (ADA 0,865; INF 0,851). Koszt terapii ADA (34,2 tys. dolarów; 104,8 tys. zł) był średnio o 4 852 dolarów (14 863 zł) niższy niż koszt terapii INF (39,0 tys. dolarów; 119,5 tys. zł).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), w terapii finansowanej w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (...)”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-konsekwencji i analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

W ramach analizy kosztów-użyteczności wyznaczono iloraz kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych i uzyskanych wyników zdrowotnych, wyrażony jako współczynnik CUR (ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności).

Porównywane interwencje

- model A - ADA (postać ciężka choroby, badanie jednoramienne *Rosenbach 2010*),
- model B – ADA vs INF (postać umiarkowana-ciężka choroby, badania randomizowane *Hyams 2012* dla ADA i *Hyams 2007* dla INF),
- model C – ADA vs INF (postać umiarkowana-ciężka, badania retrospektywne *Rosh 2009* dla ADA; *Sinitsky 2010* dla INF).

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach - perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

- model A – ADA: 12,57 miesiąca
- model B – ADA: 52 tygodnie; INF: 54 tygodnie,
- model C – ADA: 12 miesięcy (52 tygodnie); INF: 12 miesięcy (52 tygodnie).

Dyskontowanie

- analiza podstawowa – stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych,
- analiza wrażliwości – stopa dyskontowa:
 - ✓ 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych,
 - ✓ 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
 - ✓ 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie wnioskodawcy wzięto pod uwagę następujące kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leków, koszt podania leków, koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania.

Nie uwzględniano kosztów pośrednich oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Model

Ze względu na brak możliwości wykonania metaanalizy, analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o 3 modele deterministyczne wykonane *de novo* w arkuszu Excel - model A (postać ciężka choroby; badanie jednoramienne *Rosenbach 2010*), model B (postać umiarkowana-ciężka choroby – badania RCT) oraz model C (postać umiarkowana-ciężka choroby – badania retrospektywne).

Uwzględniono następujące stany zdrowia:

- model A:
 - ✓ odpowiedź całkowita (remisja) – wynik HBI ≤ 3 pkt.,
 - ✓ odpowiedź częściowa – wynik HBI 4-8 pkt.,
 - ✓ odpowiedź przemijająca – wynik HBI ≥ 9 pkt.,
- model B:
 - ✓ dla terapii ADA - remisja kliniczna po 4, 26, 52 tyg. oraz odpowiedź kliniczna po 4, 26 i 52 tyg.,
 - ✓ dla terapii INF – remisja kliniczna po 10, 30 i 54 tyg. oraz odpowiedź kliniczna po 10, 30 i 54 tyg.
- model C:
 - ✓ dla terapii ADA – remisja po 3, 6 i 12 mies. oraz odpowiedź po 3,6 i 12 mies.,
 - ✓ dla terapii INF – remisja po 2, 8 tyg. i 6 mies. oraz odpowiedź po 2,3 mies.

Źródła danych dotyczących wielkości efektu klinicznego pochodzą z publikacji włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy, dane odnośnie wartości użyteczności pochodzą z wykonanego w ramach analizy ekonomicznej przeglądu systematycznego badań, dane dotyczące kosztów pochodzą z Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. oraz obliczeń własnych wnioskodawcy.

W ramach analizy ekonomicznej dla każdego z modeli wykonano jednokierunkowe analizy wrażliwości, w ramach których testowano wpływ: zmiany stóp dyskontowych oraz wpływ zmian wyników w zależności od zmiany parametrów wejściowych na wartości minimalne i maksymalne dotyczące: zmian kosztów podania ADA, zmian wartości użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia, zmian odsetków pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia, zmian masy ciała chorych, czasu leczenia i in. Wykonano też dla każdego z modeli wielokierunkową analizę wrażliwości.

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Model	Wartość		Źródło
Koszt podania ADA	A	104 zł		<ul style="list-style-type: none"> • Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r., • Uzgodniony z MZ Projekt Programu Lekowego, • Obliczenia własne wnioskodawcy
	B			
	C			
Koszt podania INF	A	nd		nd
	B	520 zł		<ul style="list-style-type: none"> • Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r., • Uzgodniony z MZ Projekt Programu Lekowego, • Obliczenia własne wnioskodawcy
	C			
Wartości użyteczności	A	Użyteczność dla HDI ≤ 3 pkt	0,83	
		Użyteczność dla HDI 4-8 pkt.	0,55	
		Użyteczność dla HDI ≥ 9 pkt.	0,55	
	B, C	Użyteczność remisja kliniczna	0,89	• <i>Saito 2013</i>

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Parametr	Model	Wartość		Źródło		
Efekty terapii	A	Użyteczność odpowiedź kliniczna		0,77		
		Użyteczność brak odpowiedzi klinicznej		0,40		
		Odsetek pacjentów z efektem terapii HDI ≤4 pkt. (≤3 pkt.)		62,5%		
	A	Odsetek pacjentów z efektem terapii HDI 5-8 pkt (4-8 pkt)		25,0%	• Rosenbach 2010	
		Odsetek pacjentów z efektem terapii HDI ≥ 9 pkt.		12,5%		
		Odsetki pacjentów		ADA		INF
	B	Remisja kliniczna (ADA – 4 tyg.; INF – 10 tyg.)		27,7%	58,9%	• Hyams 2012 • Hyams 2007
		Remisja kliniczna (ADA – 26 tyg.; INF – 30 tyg.)		38,7%	59,6%	
		Remisja kliniczna (ADA – 52 tyg.; INF – 54 tyg.)		33,3%	55,8%	
		Odpowiedź kliniczna (ADA – 4 tyg.; INF – 10 tyg.)		82,4%	88,4%	
		Odpowiedź kliniczna (ADA – 26 tyg.; INF – 30 tyg.)		59,1%	73,1%	
		Odpowiedź kliniczna (ADA – 52 tyg.; INF – 54 tyg.)		41,9%	63,5%	
	C	ADA				• Rosh 2009 (ADA), • Sinitsky 2010 (INF), • Chouliaras 2010 (INF)
		Remisja 3 mies.		32,0%		
		Remisja 6 mies.		40,0%		
Remisja 12 mies.		83,3%				
Odpowiedź 3 mies.		84,0%				
Odpowiedź 6 mies.		100,0%				
Odpowiedź 12 mies.		91,7%				
INF						
Remisja 2 tyg.		50,0%				
Remisja 8 tyg.		71,4%				
Remisja 6 mies.		69,2%				
Remisja 12 mies.		83,3%				
Odpowiedź 2,3 mies.		85,7%				
Masa ciała	A	Udział dzieci > 40 kg: 62,5%		• Założenie wnioskodawcy na podstawie wieku chorych w publikacji Rosenbach 2010 oraz danych z NCT00409682 2012		
	B	Masa ciała		ADA	INF	• Hyams 2012 (ADA) • Hyams 2007 (INF)
		Udział dzieci >40 kg		65,6%	-	
C	Masa ciała przyjmujących INF: 40,0 kg		-		45,0 kg	
Czas do poprawy stanu u chorych, u których nastąpi poprawa	A	8,50 tyg.		• Założenie wnioskodawcy („średnia czasu, po którym w modelowaniu skuteczności adalimumabu w terapii chorych z postacią umiarkowaną-cieźką (dla badań randomizowanych i retrospektywnych) następuje widoczna zmiana stanu zdrowia”)		
	A	13 tyg.		• Założenie wnioskodawcy za zaakceptowanym przez MZ projektem programu lekowego („przyjęto, że stwierdzenie braku odpowiedzi może nastąpić po zakończeniu terapii indukcyjnej, czyli po 13 tygodniach”).		
Moment zaprzestania terapii w przypadku braku odpowiedzi (HDI ≥ 9 pkt)	A	13 tyg.		• Założenie wnioskodawcy za zaakceptowanym przez MZ projektem programu lekowego („przyjęto, że stwierdzenie braku odpowiedzi może nastąpić po zakończeniu terapii indukcyjnej, czyli po 13 tygodniach”).		
Długość horyzontu czasowego	A	12,57 mies.		• Średnia długość terapii u		

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Parametr	Model	Wartość	Źródło
Czas trwania leczenia (podawanie ADA) w programie lekowym	A	12,57 mies.	chorych <18 oraz >6 lat z publikacji <i>Rosenbach 2010</i>
Liczba fiolek/ampułkostrzykawek. podanych w 1 podaniu terapii inicjującej	C	2,29	• <i>Rosh 2009</i>
Liczba fiolek/ampułkostrzykawek. podanych w 2 podaniu terapii inicjującej	C	1,24	• <i>Rosh 2009</i>
Liczba fiolek/ampułkostrzykawek. podanych w kolejnych tygodniach terapii podtrzymującej	C	1,12	• <i>Rosh 2009</i>
Liczba infuzji INF	C	7	• <i>Chouliaras 2010</i>

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Największym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu”,
- „Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że odnaleziono tylko jedno badanie, w którym chorzy mieli ciężką postać choroby Leśniowskiego-Crohna (analiza ma na celu dostarczenie oceny opłacalności adalimumabu w populacji chorych z postacią ciężką choroby Leśniowskiego-Crohna). Odnalezione badanie dotyczyło tylko adalimumabu. W odnalezionym badaniu dla postaci ciężkiej dawka adalimumabu ustalana była na podstawie powierzchni ciała chorych (w publikacji nie było informacji o powierzchni ciała poszczególnych chorych, bądź wartości średniej) – założono, że takie same efekty uzyska się stosując dawkowanie wskazywane przez ChPL i proponowany Program lekowy – drobne różnice w dawkowaniu nie powinny wpływać na wysokość kosztów gdyż z uwagi na fakt, że w każdym z tych przypadków pokrywa się koszt całej napoczętej fiołki / ampułkostrzykawki adalimumabu. Liczba chorych w odnalezionym badaniu była bardzo mała”,
- „Nawet odnalezione badanie dotyczące chorych z postacią ciężką (dla adalimumabu) przeprowadzono tylko wśród kilkunastu chorych, z czego tylko ośmioro spełniało kryterium wieku tj. od 6 do ukończenia 18 roku życia”,
- „Nie odnaleziono żadnego badania, które oceniałoby skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu u chorych z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Z tego powodu konieczne było wykonanie modelowania również na podstawie badań, w których leczono chorych z postacią umiarkowaną-ciężką”,
- „Przyjęto, że wykorzystanie danych z badań dla populacji chorych z postacią umiarkowaną-ciężką może doprowadzić do uzyskania wyniku przedstawiającego relację opłacalności adalimumabu i infliksymabu, który będzie zbliżony do wyniku dla populacji z postacią ciężką (przy innych wartościach współczynników CUR, relacja bardziej/mniej opłacalny powinna zostać zachowana – z konserwatywnym pominięciem faktu, że skuteczność infliksymabu w postaci ciężkiej nie została potwierdzona badaniami”,
- „Wyniki odnalezionych badań nie mogły zostać poddane metaanalizie, dlatego zdecydowano o wykonaniu trzech modeli (A), (B), (C), opartych o wyniki badań, które w sposób możliwie najpełniejszy a przy tym alternatywny dostarczały danych o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii”,
- „Przyjęto, że odnalezione publikacje dotyczące jakości życia dorosłych chorych mogą zostać wykorzystane w celu oszacowania jakości życia chorych u dzieci (w modelu B i C) ze względu na podobieństwo skali PCDAI i CDAI”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2 perspektywy: NFZ oraz NFZ+ pacjent.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Z uwagi na brak badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie adalimumabu z infliksymabem, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie założono uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego ani porównywalności efektów zdrowotnych porównywanych technologii.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Przyjęto następujące horyzonty czasowe - dla modelu A: 12,57 miesiąca, dla modelu B dla ADA: 52 tyg., dla INF: 54 tyg., dla modelu C dla ADA: 12 mies. (52 tyg.), dla INF: 12 mies. (52 tyg.). Są one zgodne z horyzontami obserwacji w badaniach włączonych do AKL. Wnioskodawca uzasadnia przyjęcie takiego postępowania następująco: „ekstrapolacja wyników [poza ww. horyzonty czasowe – dop. AOTM] byłaby obciążona bardzo dużą niepewnością”.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Horyzonty czasowe dla poszczególnych modeli (A, B lub C) są zgodne z horyzontami przedstawionymi w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych argumentując to następująco: „ciężkie działania niepożądane, dla których można wyznaczyć schematy leczenia nie występują częściej niż w 10% badanych przypadków. W związku z tym nie analizowano tej kategorii kosztów (...)”. Pominięto także koszty pośrednie (np. koszty utraconej produktywności rodziców chorych dzieci). W opinii AOTM takie założenie należy uznać za zasadne.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił informację o wykonaniu walidacji wewnętrznej modelu polegającej na ocenie poprawności otrzymywanych wyników po wprowadzeniu każdej zmiennej wprowadzanej do modelu oraz wartości skrajnych. W celu przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu przez AOTM, sprawdzono zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz sprawdzono zgodność wartości wejściowych w kalkulatorach z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.

Założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem na dzień złożenia wniosku, a wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i efektywności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Humira (adalimumab) nad produktami leczniczymi obecnie refundowanymi w ramach wnioskowanego programu lekowego - Remicade, Remsima i Inflectra (infliksymab), w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią, w związku z czym nie spełnia wymogu określonego w § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie konsekwencji zdrowotnych w modelach A, B i C obliczonych na podstawie modelowania odsetków pacjentów osiągających określone stany zdrowotne i wartości użyteczności tych stanów zdrowia, odnalezione wskutek przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Według oszacowań wnioskodawcy, w modelu A (skuteczność terapii określona na podstawie badania jednoramiennego *Rosenbach 2010*) pacjenci z postacią ciężką choroby Leśniowskiego-Crohna leczeni adalimumabem uzyskują efekt zdrowotny wynoszący 0,756 QALY. W modelu B pacjenci z postacią umiarkowaną-ciężką leczeni adalimumabem (skuteczność terapii określona na podstawie RCT *Hyams 2012*) uzyskują efekt zdrowotny wynoszący 0,656 QALY, zaś leczeni infliksymabem (skuteczność terapii określona na podstawie RCT *Hyams 2007*) uzyskują wyższy efekt wynoszący 0,716 QALY. W modelu C (skuteczność terapii określona na podstawie badań retrospektywnych), pacjenci z postacią umiarkowaną-ciężką leczeni adalimumabem uzyskują efekt zdrowotny wynoszący 0,754 QALY, zaś leczeni infliksymabem uzyskują lepsze efekty zdrowotne, wynoszące 0,788 QALY.

Tabela 36. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w poszczególnych modelach dla porównania ADA z INF w odpowiednich horyzontach czasowych

Efekty zdrowotne	Model	Horyzont czasowy	ADA	INF
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	A	• ADA: 12,57 mies.	0,756	nd
	B	• ADA: 52 tyg., • INF: 54 tyg.	0,656	0,716
	C	• ADA: 12 mies. (52 tyg.), • INF: 12 mies. (52 tyg.).	0,754	0,788

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów dla porównania terapii adalimumabem i infliksymabem w poszczególnych modelach.

Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania ADA z INF w odpowiednich horyzontach czasowych, bez RSS (z RSS)

Model	Kategoria kosztów	ADA bez RSS (z RSS)	INF
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
A	koszt leków	66 988,03 zł (58 615,38 zł)	-
	koszt podania leków		
	koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania		
B	koszt leków	48 094,07 zł (42 173,56 zł)	44 051,42 zł
	koszt podania leków		
	koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania		
C	koszt leków	74 535,00 zł (65 159,23 zł)	27 563,08 zł
	koszt podania leków		
	koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania		

Ze względu na brak badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących ADA z INF u pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, przedstawiono dla tej postaci wyłącznie koszty stosowania adalimumabu (model A). Całkowite koszty stosowania adalimumabu u pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie danych zawartych w jednoramiennym badaniu *Rosenbach 2010* w horyzoncie czasu 12,57 miesiąca w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta), rozumiane jako koszty adalimumabu, podania adalimumabu oraz koszty diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania określono na 66 988,03 zł w wariacie bez RSS (wariant z RSS: 58 615,38 zł).

Dla postaci umiarkowanej-ciężkiej chLC przedstawiono porównanie kosztów stosowania ADA i INF:

- całkowite koszty stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych zawartych w RCT *Hyams 2012* (model B) w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 48 094,07 zł w wariacie bez RSS (wariant z RSS: 42 173,56 zł), zaś całkowite koszty stosowania infliksymabu w modelu B (RCT *Hyams 2007*) w horyzoncie czasu 54 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 44 051,42 zł (założono brak obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka na infliksymabu),
- całkowite koszty stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych z badań retrospektywnych (model C) w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 74 535,00 zł w wariacie bez RSS (wariant z RSS: 65 159,23 zł), zaś całkowite koszty stosowania infliksymabu w modelu C na podstawie badań retrospektywnych w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 27 563,08 zł (założono brak obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka na infliksymabu).

W tabeli poniżej przedstawiono iloraz oszacowanych kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych i uzyskanych efektów zdrowotnych w postaci współczynnika CUR (ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-żyteczności).

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywie wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, bez RSS (z RSS)

Postać choroby Leśniowskiego- Crohna	Ciężka	Umiarkowana-ciężka			
		A	B		C
		ADA badanie jednoramienne	ADA badanie randomizowane	INF badanie randomizowane	ADA badania retrospektywne
Wyniki zdrowotne (QALY)	0,756	0,656	0,716	0,754	0,788
Koszty [zł]	66 988,03 zł (58 615,38 zł)	48 094,07 zł (42 173,56 zł)	44 051,42 zł	74 535,00 zł (65 159,23 zł)	27 563,08 zł
CUR [zł/QALY]	88 631,85 zł (77 553,99 zł)	73 338,36 zł (64 310,21 zł)	61 508,52 zł	98 873,55 zł (86 436,23 zł)	34 960,29 zł

Model A - postać ciężka chLC

Według modelu wnioskodawcy, wartość współczynnika kosztów-użyteczności CUR (ang. *cost-utility ratio*) dla adalimumabu u pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie danych zawartych w jednoramiennym badaniu *Rosenbach 2010* w horyzoncie czasu 12,57 miesiąca w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) wynosi 88 631,85 zł/QALY w wariancie bez RSS i 77 553,99 zł/QALY w wariancie z RSS.

Model B - postać umiarkowana-ciężkaj chLC

Według modelu wnioskodawcy, współczynnik kosztów-użyteczności stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych zawartych w RCT *Hyams 2012* w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 73 338,36 zł/QALY w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS: 64 310,21 zł/QALY), współczynnik kosztów-użyteczności infliksymabu (RCT *Hyams 2007*) w horyzoncie czasu 54 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 61 508,52 zł/QALY (założono brak obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka dla infliksymabu).

Model C - postać umiarkowana-ciężkaj chLC

Według modelu wnioskodawcy, współczynnik kosztów-użyteczności stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych z badań retrospektywnych w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 98 873,55 zł/QALY w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS: 86 436,23 zł/QALY). Współczynnik CUR infliksymabu na podstawie badań retrospektywnych w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 34 960,29 zł/QALY (założono brak obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka dla infliksymabu).

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji, w związku z czym nie spełnia § 5 ust 2 pkt 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

Oszacowania wynikające z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Mając na uwadze fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzących wyższości adalimumabu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (tj. infliksymabem), kalkulację ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, wyznaczono tak aby współczynnik CUR (stosunek kosztów do efektów) adalimumabu nie był wyższy od współczynnika CUR infliksymabu. Analizę progową wykonano dla 4 wariantów:

- porównanie leczenia ADA w ciężkiej postaci chLC z badania jednoramiennego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badania randomizowanego – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 61 508,52 zł/QALY) wynosi 2 566,29 zł bez RSS (z RSS: 2 901,38 zł);
- porównanie leczenia ADA w ciężkiej postaci chLC z badania jednoramiennego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań retrospektywnych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 34 960,29 zł/QALY) wynosi 1 311,75 zł bez RSS (z RSS: 1 646,84 zł);
- porównanie leczenia ADA w umiarkowanej-ciężkiej postaci chLC z badania randomizowanego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań randomizowanych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 61 508,52 zł/QALY) wynosi 3 162,05 zł bez RSS (z RSS: 3 497,15 zł);
- porównanie leczenia ADA w umiarkowanej-ciężkiej postaci chLC z badań retrospektywnych z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań retrospektywnych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 34 960,29 zł/QALY) wynosi 1 157,90 zł bez RSS (z RSS: 1 493,00 zł).

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla parametrów, których zmiana powoduje wzrost bądź spadek wartości współczynnika CUR o 5% w stosunku do wartości oszacowanej w ramach scenariusza podstawowego.

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wartości CUR w perspektywie wspólnej i perspektywie płatnika, bez RSS (z RSS)

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	CUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości CUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego CUR [zł/opakowanie]	CUR dla INF względem, którego przeliczono cenę progową [zł/QALY]
Model A – badanie jednoramienne dla adalimumabu w chLC postać ciężka CUR w analizie podstawowej = 88 631,85 zł/QALY c (77 553,99 zł/QALY z RSS)					
Podanie ADA	520,00 zł	102 575,56 (91 497,70)	+16% (+18%)	1 907,37 (2 242,47) 652,84 (987,94)	61 508,52 34 960,29
Odsetek efektów terapii HBI 5-8 (4-8)	60,36%	96 373,32 (84 317,19)	+9% (+9%)	2 334,14 (2 669,24) 1 181,41 (1 516,51)	61 508,52 34 960,29
Odsetek efektów terapii HBI >=9	0%	93 541,57 (81 812,73)	+6% (+5%)	2 418,29 (2 753,39) 1 233,39 (1 568,48)	61 508,52 34 960,29
Moment zaprzestania terapii w przypadku braku odpowiedzi (HBI >=9)	52 tyg.	95 814,71 (83 804,15)	+8% (+8%)	2 352,75 (2 687,85) 1 195,63 (1 530,73)	61 508,52 34 960,29
Długość horyzontu czasowego	5 mies.	213 453,65 (186 774,65)	+141% (+141%)	866,60 (1 201,69) 345,68 (680,78)	61 508,52 34 960,29
Odsetek efektów terapii HBI 5-8 (4-8)	0%	79 983,71 (69 998,70)	-10% (-10%)	2 879,40 (3 214,50) 1 487,56 (1 822,65)	61 508,52 34 960,29
Odsetek efektów terapii HBI >=9	47,86%	78 786,31 (69 013,86)	-11% (-11%)	2 922,47 (3 257,57) 1 500,35 (1 835,45)	61 508,52 34 960,29
Długość horyzontu czasowego	24 mies.	47 077,61 (41 193,50)	-47% (-47%)	5 131,85 (5 466,95) 2 769,96 (3 105,06)	61 508,52 34 960,29
Czas trwania leczenia w programie lekowym	5 mies.	43 770,49 (38 517,92)	-51% (-50%)	5 615,80 (5 950,90) 2 969,95 (3 305,04)	61 508,52 34 960,29
Dawkowanie ADA w PL – minimalne wg ChPL		82 136,64 (71 942,39)	-7% (-7%)	2 788,72 (3 123,82) 1 425,45 (1 760,55)	61 508,52 34 960,29
Model B – ADA, postać umiarkowana-ciężka, badania randomizowane CUR w analizie podstawowej = 73 338,36 zł/QALY bez RSS (64 310,21 zł/QALY z RSS)					
Podanie ADA	520,00 zł	84 109,13 (75 080,98)	+15% (+17%)	2 537,53 (2 872,63)	61 508,52
Utility - Remisja kliniczna	0,80	76 829,99 (67 372,00)	+5% (+5%)	3 242,88 (3 577,98)	65 897,26
Utility – Brak odpowiedzi klinicznej	0,18	85 236,43 (74 743,59)	+16% (+16%)	2 993,39 (3 328,49)	68 106,59
Utility – Brak odpowiedzi klinicznej	0,62	64 355,10 (56 432,81)	-12% (-12%)	3 300,93 (3 636,03)	56 075,95
Dawkowanie ADA w PL – minimalne wg ChPL		65 646,82 (57 665,03)	-10% (-10%)	3 576,59 (3 911,68)	61 508,52
Model C – ADA, postać umiarkowana-ciężka, badania retrospektywne CUR w analizie podstawowej = 98 873,55 zł/QALY (86 436,23 zł/QALY)					
Podanie ADA	520,00 zł	113 773,23 (101 335,91)	+15% (+17%)	530,78 (865,87)	34 960,29
Utility - Remisja kliniczna	0,80	104 333,53 (91 209,40)	+6% (+6%)	1 202,86 (1 537,95)	38 017,86
Utility – Brak odpowiedzi klinicznej	0,18	104 543,28 (91 392,77)	+6% (+6%)	1 151,15 (1 486,25)	36 795,46
Odpowiedź 6 miesięcy ADA	74,2%	103 806,80 (90 748,93)	+5% (+5%)	1 087,97 (1 423,07)	34 960,29
Liczba fiolek/ampułkostrzykawk podanych w 1 podaniu terapii inicjującej	4	103 793,80 (90 687,13)	+5% (+5%)	1 098,76 (1 433,86)	34 960,29
Liczba fiolek/ampułkostrzykawk podanych w kolejnych tyg. terapii inicjującej	2	162 421,47 (141 339,07)	+64% (+64%)	683,09 (1 018,18)	34 960,29
Utility - Remisja kliniczna	0,98	93 956,62 (82 137,80)	-5% (-5%)	1 119,64 (1 454,73)	32 357,92

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	CUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości CUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego CUR [zł/opakowanie]	CUR dla INF względem, którego przeliczono cenę progową [zł/QALY]
Utility – Brak odpowiedzi klinicznej	0,62	93 787,16 (81 989,66)	-5% (-5%)	1 164,01 (1 499,11)	33 299,48
Liczba fiolek/ampułkostrzykawk podanych w kolejnych tyg. terapii inicjującej	1	90 064,93 (78 825,94)	-9% (-9%)	1 281,36 (1 616,45)	34 960,29

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, zmiana wartości CUR dla produktu leczniczego Humira o przynajmniej 40% w stosunku do analizy podstawowej dla poszczególnych modeli ma miejsce w zależności od zmiany następujących założeń:

- skrócenie długości horyzontu czasowego z 12,57 miesiąca w analizie podstawowej do 5 miesięcy w analizie wrażliwości w modelu A powoduje wzrost wartości CUR adalimumabu o 141%. Cena progowa, przy której CUR produktu leczniczego Humira (postać ciężka chLC) nie będzie wyższy niż CUR infliksymabu (postać umiarkowana-ciężka chLC) wynosi 866,60 zł (z RSS: 1 201,69 zł) bądź 345,68 zł (z RSS: 680,78 zł), w zależności od rodzaju badań uwzględnionych dla infliksymabu;
- wydłużenia horyzontu czasowego z 12,57 miesiąca w analizie podstawowej na 24 miesiące w analizie wrażliwości w modelu A powoduje spadek wartości CUR adalimumabu o 47%. Cena progowa, przy której CUR produktu leczniczego Humira (postać ciężka chLC) nie będzie wyższy niż CUR infliksymabu (postać umiarkowana-ciężka chLC) wynosi 5 131,85 zł (z RSS: 5 466,95 zł) bądź wynosi 2 769,96 zł (z RSS: 3 105,06 zł), w zależności od rodzaju badań uwzględnionych dla infliksymabu;
- skrócenia czasu trwania leczenia w programie lekowym z 12,57 miesiąca w analizie podstawowej na 5 miesięcy w analizie wrażliwości w modelu A powoduje spadek wartości CUR adalimumabu o 51% (z RSS o 50%). Cena progowa, przy której CUR produktu leczniczego Humira (postać ciężka chLC) nie będzie wyższy niż CUR infliksymabu (postać umiarkowana-ciężka chLC) wynosi 5 615,80 zł (z RSS: 5 950,90 zł) bądź 2 969,95 zł (z RSS: 3 305,04 zł), w zależności od rodzaju badań uwzględnionych dla infliksymabu;
- zwiększenie liczby fiolek/ampułkostrzykawk podanych w kolejnych tygodniach w terapii inicjującej z 1,12 w analizie podstawowej na 2 w analizie wrażliwości w modelu C powoduje wzrost wartości CUR adalimumabu o 64%. Cena progowa, przy której CUR produktu leczniczego Humira (badania retrospektywne, postać umiarkowana-ciężka chLC) nie będzie wyższy niż CUR infliksymabu (badania retrospektywne, postać umiarkowana-ciężka chLC) wynosi 683,09 zł (z RSS: 1 018,18 zł).

Ponadto wnioskodawca przedstawił też wyniki wielokierunkowych analiz wrażliwości dla modeli A, B i C, w ramach których uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników CUR w jednokierunkowych analizach wrażliwości w modelach A, B i C (wyniki w tabeli poniżej). W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, że wzrost wartości CUR dla adalimumabu będzie miał miejsce w modelu B i C, zaś wzrost wartości CUR dla infliksymabu – w modelu C.

Tabela 40. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej i perspektywie płatnika, bez RSS (z RSS)

Model	Interwencja	Wartość współczynnika CUR z analizy podstawowej [zł/QALY]	Wartość współczynnika CUR w analizie wrażliwości [zł/QALY]	Wartość minimalna współczynnika CUR w analizie wrażliwości [zł/QALY]	Wartość maksymalna współczynnika CUR w analizie wrażliwości [zł/QALY]
A	ADA	88 631,85 (77 553,99)	73 146,81 (63 497,47)	28 809,86 (24 665,92)	189 740,14 (138 564,01)
B	ADA	73 338,36 (64 310,21)	73 612,25 (64 678,63)	51 083,40 (45 108,15)	103 693,31 (89 201,58)
B	INF	61 508,52	58 035,31 (58 454,24)	26 703,92 (25 781,90)	90 956,44 (87 904,66)
C	ADA	98 873,55 (86 436,23)	103 117,77 (90 203,36)	80 904,14 (69 927,59)	192 827,39 (169 593,29)
C	INF	34 960,29	62 882,29 (61 865,49)	7 629,44 (8 430,61)	195 898,76 (179 198,04)

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5. 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.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat (do ukończenia 18 roku życia) z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna”.

Populacja i wielkość sprzedaży

W analizie wnioskodawcy, podstawą do obliczeń były założenia dotyczące liczebności pacjentów:

- prawdopodobną populację docelową wskazaną we wniosku oszacowano na podstawie miesięcznych danych otrzymanych od wnioskodawcy, dotyczących rocznych wartości kontraktów NFZ zawartych z oddziałami pediatrycznymi w Polsce, związanych z wykonaniem świadczeń oraz kosztów leków (INF) w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w 2013 r. Minimalną i maksymalną populację oszacowano na podstawie minimalnej i maksymalnej wartości kontraktów ze wszystkich okresów. Założono brak trendu wzrostowego w kolejnych latach ze względu na brak przedmiotowych danych.

Komentarz analityków: w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania populacji docelowej w oparciu o nieopublikowane dane, przy czym nie przekazano do Agencji wykorzystywanych źródeł, co skutkuje brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych. Nie wyjaśniono, na jakiej podstawie wybierano placówki do zestawienia kosztów leczenia infliksymabem, a należy zauważyć, że w 2013 r. kontrakt z NFZ na realizację programu leczenia chLC miały też inne placówki, niewymienione w danych od wnioskodawcy - np. szpital w Piotrkowie Trybunalskim (z oddziałem pediatrycznym), który nie został uwzględniony w przekazanym zestawieniu.

Źródło: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/ListaSwiadczeniodawcow.aspx?ROK=2014&OW=05&PROD=%25PROGRAM+LEKOWY+-+LECZENIE+CHOROBY+LE%25%9ANIOWSKIEGO-CROHNA+%28CHLC%29%25&ZO=False&UG=False> (data dostępu: 29.08.2014 r.);

- populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na podstawie danych dotyczących zarejestrowanych i refundowanych wskazań leku Humira;
- populację, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie komunikatów NFZ dotyczących wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii oraz obliczeń wnioskodawcy;
- populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano przy założeniu przejęcia 50% udziałów w rynku przez ADA populacji docelowej.

Tabela 41. Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji – na podstawie BIA

Populacja	Oszacowanie	Źródło
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	Wariant prawdopodobny: Wariant minimalny: Wariant maksymalny:	<ul style="list-style-type: none"> Dane od wnioskodawcy
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	od 9 714 do 10 714	<ul style="list-style-type: none"> Protokół nr 65 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 18 czerwca 2014 roku, Okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r., Dane z AWA AOTM: AOTM-OT-4351-25/2012
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 426	<ul style="list-style-type: none"> Komunikat DGL: Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2012) Komunikat DGL: Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2013, styczeń-kwiecień 2014), Obliczenia wnioskodawcy
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	Wariant prawdopodobny: Wariant minimalny: Wariant maksymalny:	<ul style="list-style-type: none"> Założenie wnioskodawcy: przejęcie 50% rynku populacji docelowej.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane przekazane Agencji przez NFZ dotyczące liczby dzieci w wieku 6-18 r.ż. leczonych w ramach programu terapeutycznego/lekowego: leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w latach 2011-2014.

Tabela 42. Liczba dzieci w wieku 6-18 r.ż. leczonych w ramach programu lekowego/terapeutycznego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w latach 2011-2014

Finansowanie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10: K50) w populacji 6-18 r. ż.	Rok			
	2011	2012	2013	2014*
Liczba pacjentów otrzymujących INF	171	197	190	129

* dane za 2014 r. przekazane przez NFZ nie zawierały doprecyzowania jakiego okresu dotyczą.

Źródło: korespondencja z NFZ

Według opinii [REDAKTOWANE], szacunkowa liczba osób, które kwalifikowałyby się do leczenia adalimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego to 150 osób. Natomiast według opinii [REDAKTOWANE], w każdym roku w Polsce można przewidywać ok. 100-150 dzieci z chLC (w wieku 0-18 lat) ze wskazaniem do leczenia biologicznego, przy czym ok. 20-30% może wymagać leczenia adalimumabem.

Źródło: korespondencja z ekspertami

Perspektywa

Analizę wykonano w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku 2015 r. do końca 2016 r.

Kluczowe założenia

- Scenariusz „istniejący” – założono, że lek Humira nie jest refundowany w omawianym wskazaniu. We wskazaniu tym refundowany jest infliksymab.
- Scenariusz „nowy” - założono, że adalimumab w omawianym wskazaniu, podobnie jak infliksymab, będzie finansowany wśród dzieci i młodzieży w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wydawany pacjentom bezpłatnie.

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- kategoria odpłatności: bezpłatnie (lek stosowany w ramach programu lekowego) – zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji,
- kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej: „1050.1, blokery TNF – adalimumab” – zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji,
- zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu – założono 50% przejmowanie udziałów w rynku przez wnioskowany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku,
- przekroczenie całkowitego budżetu na refundację, w rozumieniu ustawy o refundacji i zwrotu środków finansowych do NFZ – założono brak przekroczenia całkowitego budżetu na refundację, gdyż „w 2012 r. wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację. Ponadto, zgodnie z planem finansowym NFZ na 2014 r. budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014 jest wyższy niż na rok 2013.”

Źródło: Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 r.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania leczenia.

Nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych, argumentując to faktem, iż „nie występują częściej niż w 10% badanych przypadków” oraz kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności), podając argumentację iż: „ze względu na specyfikę badanej populacji (dzieci i młodzież), które z tytułu choroby nie ponoszą żadnych kosztów alternatywnych (związanych np. z pracą) i niezależnie od stanu zdrowia pozostają pod opieką dorosłych”.

Komentarz analityków Agencji: uwzględnione kategorie kosztów są tożsame z kosztami uwzględnionymi w ramach analizy ekonomicznej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Pierwsze założenie przyjęte w (...) analizie dotyczyło wyznaczenia populacji na podstawie otrzymanych (...) wartości kontraktów jednostek pediatrycznych. Nie brano pod uwagę dzieci leczonych na innych oddziałach, jednak założono, że jest to pomijalny odsetek”,
- „Kolejnym założeniem, jakie zostało przyjęte jest wybór schematu dawkowania adalimumabu. Porównano dawkowanie przedstawione w ChPL Humira i Programie lekowym adalimumabu w przypadku dorosłych i rozpoznano algorytm wyboru dawkowania. Do wyznaczenia dawkowania dla dzieci i młodzieży zastosowano analogiczny algorytm”,
- „Do schematów dawkowania wykorzystano dane z badań włączonych do Analizy klinicznej, dotyczące czasu leczenia adalimumabem i infliksymabem oraz wagi chorych. Wszystkie dane dotyczyły pacjentów w wieku poniżej 18 lat z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Wnioskowana populacja nie obejmuje chorych poniżej 6 roku życia oraz chorych z umiarkowaną postacią choroby. Z braku bardziej wiarygodnych danych postanowiono jednak przyjąć te wartości”,

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Patrz komentarz pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	2-letni horyzont czasu
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Dane aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono przejęcie 50% rynku, ze względu na fakt, że „nie udało się znaleźć odpowiednich danych a dane sprzedażowe oraz dane refundacyjne nie są odpowiednie (wnioskowane technologie mają różne wskazania, trudno zatem określić na ich podstawie udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych w leczeniu chLC)”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży nie są spójne z danymi NFZ - patrz uwaga pod tabelą.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego – dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	<ul style="list-style-type: none"> Uwzględnione kategorie kosztów są tożsame z kosztami uwzględnionymi w ramach analizy ekonomicznej. Nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych, argumentując to faktem, iż „nie występują częściej niż w 10% badanych przypadków” oraz kosztów pośrednich (kosztów utraconej produktywności), podając argumentację: „ze względu na specyfikę badanej populacji (dzieci i młodzież), które z tytułu choroby nie ponoszą żadnych kosztów alternatywnych (związanych np. z pracą) i niezależnie od stanu zdrowia pozostają pod opieką dorosłych”.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Założono brak przekroczenia całkowitego budżetu na refundację – patrz podrozdz. <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.</i>
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Zdaniem AOTM największe zastrzeżenia budzi sposób szacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej (patrz komentarz pod tabelą).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	<p>W modelu przyjęto błędnie liczbę podań w trakcie leczenia dla infliksymabu – według modelu jest to 9,52 podań w ciągu roku, natomiast według analityków Agencji jest to 8 podań w ciągu roku. Zmiana liczby podań infliksymabu na 8 podań/rok skutkuje wzrostem populacji docelowej [] pacjentów w wariancie podstawowym.</p> <p>Dodatkowo w opinii analityków Agencji zarówno dla adalimumabu jak i infliksymabu, liczba podań w roku powinna być przedstawiona jako liczba całkowita.</p>

Oszacowanie populacji docelowej – uwagi analityków Agencji

Wątpliwości analityków Agencji budzi poprawność oszacowania populacji docelowej w analizie wpływu na budżet. Przede wszystkim w modelu przyjęto błędnie liczbę podań w trakcie leczenia dla infliksymabu – według modelu jest to 9,52 podań w ciągu roku, natomiast według analityków Agencji jest to 8 podań w ciągu roku. Zmiana liczby podań infliksymabu na 8 podań/rok (w opinii analityków Agencji liczba podań w roku powinna być przedstawiona jako liczba całkowita) skutkuje wzrostem populacji docelowej [] pacjentów w wariancie prawdopodobnym.

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy populacja docelowa została wyznaczona na podstawie niepublikowanych miesięcznych danych, dotyczących rocznych wartości kontraktów NFZ zawartych z oddziałami pediatrycznymi w Polsce, związanych z wykonaniem świadczeń oraz kosztów leków (tj. infliksymabu) w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w 2013 r., przy czym należy zaznaczyć, że nie przekazano do Agencji wykorzystywanych źródeł, co skutkuje brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych. Dodatkowo nie wyjaśniono, na jakiej podstawie wybierano placówki do zestawienia kosztów leczenia infliksymabem, a należy zauważyć, że w 2013 r. kontrakt z NFZ na realizację programu leczenia chLC miały też inne placówki, niewymienione w danych od wnioskodawcy - np. szpital w Piotrkowie Trybunalskim (z oddziałem pediatrycznym), który nie został uwzględniony w przekazanym zestawieniu.

Źródło: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/ListaSwiadczeniodawcow.aspx?ROK=2014&OW=05&PROD=%25PROGRAM+LEKOWY+-+LECZENIE+CHOROBY+LE%C5%99ANIOWSKIEGO-CROHNA+%28CHLC%29%25&ZO=False&UG=False> (data dostępu: 29.08.2014 r.)

Poza tym w analizie wnioskodawcy populację chorych na chLC, w której adalimumab może być stosowany, wyznaczono na podstawie *Okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.*, które stanowi załącznik do *Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.* Zgodnie z dokumentem, autorzy analizy wnioskodawcy ustalili, że przynajmniej 138 pacjentów było w wieku poniżej 18 roku życia i leczeni byli w poradniach lub oddziałach dla dzieci. Powyższe stwierdzenie potwierdza wątpliwości analityków Agencji odnośnie wiarygodności przyjętej przez wnioskodawcę populacji docelowej wynoszącej zaledwie [] pacjentów w wariancie prawdopodobnym. Jednocześnie należy zauważyć, że dane z ww. *Okresowego sprawozdania NFZ* podane są zbiorczo dla dorosłych i dzieci, jako liczba osób, którym udzielono świadczeń w ramach obowiązującego programu lekowego z podziałem na

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

poszczególne oddziały, poradnie oraz pracownie endoskopii. Wnioskodawca założył, że liczba leczonych dzieci w ramach obowiązującego programu jest równa liczbie osób, którym udzielono świadczeń w poradni gastroenterologicznej dla dzieci, oddziale gastroenterologicznym dla dzieci i oddziale pediatrycznym. W pracowniach endoskopii w 2013 r. udzielono świadczeń 50 osobom (bez rozróżnienia, czy były to osoby dorosłe czy dzieci) - wnioskodawca nie brał tych danych pod uwagę. Należy także zauważyć, iż nie jest jasne, czy sprawozdano unikatowe, niepowtarzające się numery PESEL osób, którym udzielono świadczeń, czy też istnieje możliwość wielokrotnego sprawozdawania korzystania ze świadczeń przez jedną osobę np. w danym roku wielokrotnie na oddziale pediatrii.

Źródło: Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.

Ponadto według danych przekazanych przez NFZ, w 2013 r. w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” infliksymabem dzieci i młodzieży w wieku 6-18 r.ż., leczonych było 190 osób, co znacznie odbiega od oszacowań wnioskodawcy.

Źródło: korespondencja z NFZ

Należy również zaznaczyć, że według opinii ██████████ szacunkowa liczba osób, które kwalifikowałyby się do leczenia adalimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego to 150 osób. Natomiast według opinii ██████████, w każdym roku w Polsce można przewidywać ok. 100-150 dzieci z chLC (w wieku 0-18 lat) ze wskazaniem do leczenia biologicznego, przy czym ok. 20-30% może wymagać leczenia adalimumabem.

Mając na uwadze powyższe przeprowadzono obliczenia własne Agencji (patrz rozdział 5.3.2. Obliczenia własne Agencji niniejszego raportu) z uwzględnieniem następujących założeń:

- liczba podań na rok dla infliksymabu: 8,
- liczba podań na rok adalimumabu: 27,
- populacja pacjentów w programie lekowym 100 – 150 (na podstawie opinii eksperta),
- populacja pacjentów w programie lekowym: 190 (na podstawie danych NFZ).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	od 9 714 do 10 714
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1 i 2: Wariant prawdopodobny: ██████ Wariant minimalny: ██████ Wariant maksymalny: ██████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 426
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1 i 2: Wariant prawdopodobny: 0 Wariant minimalny: 0 Wariant maksymalny: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1 i 2: Wariant prawdopodobny: ██████ Wariant minimalny: ██████ Wariant maksymalny: ██████

W powyższej tabeli przedstawiono oszacowania wielkości populacji na podstawie analizy wnioskodawcy. Uwagi odnośnie wiarygodności tychże oszacowań przedstawiono w niniejszym raporcie w rozdziale 5.2. Ocena metodyka analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono tabelę z wynikami scenariusza istniejącego oraz tabelę z wynikami dla scenariusza nowego, a także wyniki scenariusza inkrementalnego.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz w perspektywie wspólnej

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Koszt INF	1 737 781,25 zł	1 737 781,25 zł
	Koszt podania INF	217 870,71 zł	217 870,71 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	123 552,00 zł	123 552,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	2 079 203,96 zł	2 079 203,96 zł
WARIANT PRAWDOPODOBNY	Koszt INF	2 014 246,45 zł	2 014 246,45 zł
	Koszt podania INF	252 531,96 zł	252 531,96 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	143 208,00 zł	143 208,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	2 409 986,41 zł	2 409 986,41 zł
WARIANT MAKSYMALNY	Koszt INF	2 093 236,50 zł	2 093 236,50 zł
	Koszt podania INF	262 435,18 zł	262 435,18 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	148 824,00 zł	148 824,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	2 504 495,68 zł	2 504 495,68 zł

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywie wspólnej, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów		Rok 1 bez RSS (z RSS)	Rok 2 bez RSS (z RSS)
WARIANT MINIMALNY	Koszt ADA	1 440 444,27 zł* (1 244 485,08 zł)	1 440 444,27 zł* (1 244 485,08 zł*)
	Koszt podania ADA	61 980,29 zł	61 980,29 zł
	Koszt INF	868 890,62 zł	868 890,62 zł
	Koszt podania INF	108 935,36 zł	108 935,36 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	123 552,00 zł	123 552,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	2 603 802,54 zł (2 407 843,35 zł)	2 603 802,54 zł* (2 407 843,35 zł*)
WARIANT PRAWDOPODOBNY	Koszt ADA	1 669 605,86 zł* (1 442 471,34 zł)	1 669 605,86 zł* (1 442 471,34 zł*)
	Koszt podania ADA	71 840,79 zł	71 840,79 zł
	Koszt INF	1 007 123,22 zł	1 007 123,22 zł
	Koszt podania INF	126 265,98 zł	126 265,98 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	143 208,00 zł	143 208,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	3 018 043,85 zł (2 790 909,33 zł)	3 018 043,85 zł* (2 790 909,33 zł*)
WARIANT MAKSYMALNY	Koszt ADA	1 735 080,60 zł (1 499 038,84 zł)	1 735 080,60 zł* (1 499 038,84 zł*)
	Koszt podania ADA	74 658,07 zł	74 658,07 zł
	Koszt INF	1 046 618,25 zł	1 046 618,25 zł
	Koszt podania INF	131 217,59 zł	131 217,59 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	148 824,00 zł	148 824,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	3 136 398,52 zł (2 900 356,76 zł)	3 136 398,52 zł* (2 900 356,76 zł*)

*wnioskodawca przedstawił w wersji papierowej BIA i w modelu w wersji elektronicznej, bez podania uzasadnienia, koszt ADA w 2 roku refundacji jako połowę kosztu ADA w roku 1, przy czym koszty łączne nie uległy zmianie. Ze względu na brak uzasadnienia takiego postępowania, Agencja uznała, iż koszty ADA w 2 roku są równe kosztom w roku pierwszym po objęciu refundacją.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywie wspólnej

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Koszt ADA	+1 669 605,86 zł (+1 442 471,34 zł)	+1 669 605,86 zł* (+1 442 471,34 zł*)
	Koszt podania ADA	+71 840,79 zł	+71 840,79 zł
	Koszt INF	-1 007 123,22 zł	-1 071 23,22 zł
	Koszt podania INF	-126 265,98 zł	-126 265,98 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	+608 057,44 zł (+380 922,92 zł)	+608 057,44 zł (+380 922,92 zł)

*wnioskodawca przedstawił w wersji papierowej BIA i w modelu elektronicznym, bez podania uzasadnienia, koszt ADA w 2 roku refundacji jako połowę kosztu ADA w roku 1, przy czym koszty łączne nie uległy zmianie. Ze względu na brak uzasadnienia takiego postępowania, Agencja uznała, iż koszty ADA w 2 roku są równe kosztom w roku pierwszym po objęciu refundacją.

Według modelu wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Humira nie spowoduje wzrostu kosztów po stronie pacjenta, gdyż założono brak partycypowania pacjenta w kosztach uczestniczenia w programie lekowym. Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Humira spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie prawdopodobnym w wysokości ok. 608 tys. zł w wariantcie bez RSS i 381 tys. zł w wariantcie z RSS. Zastosowanie instrumentu podziału ryzyka spowoduje obniżenie kosztów płatnika publicznego o ok. 227 tys. zł. Przy założeniu, że adalimumab przejmie 50% rynku infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu, obniżeniu o połowę w stosunku do scenariusza istniejącego ulegną koszty infliksymabu (zmniejszenie o kwotę ok. 1,0 mln zł) i podania infliksymabu (zmniejszenie o kwotę ok. 126 tys. zł). Zwiększeniu ulegną natomiast koszty adalimumabu (zwiększenie o kwotę ok. 1,7 mln zł bez RSS i 1,4 mln w wariantcie z RSS) i podania adalimumabu (zwiększenie o kwotę 71 tys. zł).

Poniżej przedstawiono wyniki scenariuszów skrajnych.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne, w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywie wspólnej

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Koszt ADA	+1 440 444,27 zł (+1 244 485,08 zł)	+1 440 444,27 zł* (+1 244 485,08 zł*)
	Koszt podania ADA	+61 980,29 zł	+61 980,29 zł
	Koszt INF	-868 890,63 zł	-868 890,63 zł
	Koszt podania INF	-108 935,35 zł	-108 935,35 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	+524 598,58 zł (+328 639,38 zł)	+524 598,58 zł* (+328 639,38 zł*)
WARIANT MAKSYMALNY	Koszt ADA	+1 735 080,60 zł (+1 499 038,84 zł)	+1 735 080,60 zł* (+1 499 038,84 zł*)
	Koszt podania ADA	+74 658,07 zł	+74 658,07 zł
	Koszt INF	-1 046 618,25 zł	-1 046 618,25 zł
	Koszt podania INF	-131 217,59 zł	-131 217,59 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	+631 902,83 zł (+395 861,07 zł)	+631 902,83 zł (+395 861,07 zł)

*wnioskodawca przedstawił w wersji papierowej BIA i w modelu elektronicznym, bez podania uzasadnienia, koszt ADA w 2 roku refundacji jako połowę kosztu ADA w roku 1, przy czym koszty łączne nie uległy zmianie. Ze względu na brak uzasadnienia takiego postępowania, Agencja uznała, iż koszty ADA w 2 roku są równe kosztom w roku pierwszym po objęciu refundacją.

Według modelu wnioskodawcy, wyniki scenariuszy skrajnych wskazują na zwiększenie kosztów płatnika publicznego ponoszonych w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach ocenianego programu lekowego:

- w wariantcie minimalnym o ok. 525 tys. zł bez uwzględnienia RSS i o ok. 329 tys. zł w wariantcie z zastosowaniem RSS.
- w wariantcie maksymalnym o ok. 632 tys. zł bez uwzględnienia RSS i o ok. 396 tys. zł w wariantcie z zastosowaniem RSS.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt, iż oszacowania przedstawione w analizie wnioskodawcy, dotyczące prognozowanej liczebności pacjentów włączanych do leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna odbiegają od oszacowań AOTM w tym zakresie, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych.

W obliczeniach skorzystano z modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, w którym na potrzeby obliczeń zmieniono oszacowania dotyczące wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia adalimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego, a także zmieniono liczbę podań na rok infliksymabu i adalimumabu na odpowiednio 8 i 27 podań/rok. Zdecydowano o przedstawieniu oszacowań w wariantach:

- **wariant 1:** zgodnie z opinią eksperta, wedle której 100-150 dzieci rocznie może wymagać leczenia biologicznego. Przyjęto minimalne oszacowanie jako 100 osób.
- **wariant 2:** zgodnie z opinią eksperta, wedle której 100-150 dzieci rocznie może wymagać leczenia biologicznego. Przyjęto maksymalne oszacowanie jako 150 osób.
- **wariant 3:** zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w 2013 r. 190 dzieci było leczonych infliksymabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Ograniczeniem oszacowania przedstawionego w wariantach 1 i 2, jest fakt, iż ekspert oszacował liczbę dzieci w wieku od 0 do 18 r.ż., zaś kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego spełniają dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 r.ż. Docelowa liczba dzieci spełniających kryteria włączenia do programu w oszacowaniu eksperta może być zatem niższa.

Wyniki obliczeń własnych przedstawiono w postaci:

- scenariusza istniejącego - w ramach którego założono wyłączną refundację infliksymabu w omawianym wskazaniu (brak refundacji adalimumabu);
- scenariusza nowego - założono, że adalimumab w omawianym wskazaniu, podobnie jak infliksymab, będzie finansowany wśród dzieci i młodzieży w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wydawany pacjentom bezpłatnie; założono 50% przejęcie rynku przez adalimumab;
- scenariusza inkrementalnego – różnica kosztów pomiędzy scenariuszem istniejącym oraz scenariuszem nowym.

Przyjęto założenie wnioskodawcy dotyczące braku partycypowania w kosztach leczenia pacjenta, ze względu na dostępność obu leków (infliksymabu i adalimumabu) w programie lekowym, stąd koszty w perspektywie pacjenta są zerowe w każdym ze scenariuszów i ich nie przedstawiono. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna są tożsame (brak partycypowania w kosztach pacjenta). Założono brak instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla infliksymabu, zaś wyniki dla adalimumabu uwzględniają zaproponowany RSS. Założono brak trendu wzrostowego populacji docelowej w kolejnych latach, stąd wyniki nie ulegają zmianie w pierwszym i drugim roku horyzontu analizy.

Dodatkowo poprawiono przyjętą błędnie liczbę podań w trakcie leczenia dla infliksymabu – według modelu wnioskodawcy jest to 9,52 podań w ciągu roku, natomiast według analityków Agencji jest to 8 podań w ciągu roku. Dodatkowo, w opinii analityków Agencji, zarówno dla adalimumabu jak i infliksymabu liczba podań w roku powinna być przedstawiona jako liczba całkowita. Przedstawione zastrzeżenia poprawiono w modelu w ramach obliczeń własnych AOTM.

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji według AOTM.

Tabela 49. Oszacowanie populacji w ocenie AOTM: scenariusz istniejący i scenariusz nowy

Warianty	Rok 1		Rok 2	
Scenariusz istniejący				
Wariant 1	100		100	
Wariant 2	150		150	
Wariant 3	190		190	
Scenariusz nowy				
Warianty	ADA	INF	ADA	INF
Wariant 1	50	50	50	50
Wariant 2	75	75	75	75
Wariant 3	95	95	95	95

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Poniżej przedstawiono wyniki scenariusza istniejącego, wyniki dla scenariusza nowego, a także wyniki dla scenariusza inkrementalnego. Założono brak instrumentu dzielenia ryzyka dla infliksymabu.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet w oszacowaniu AOTM: scenariusz istniejący w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz w perspektywie wspólnej

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
WARIANT 1	Koszt INF	3 318 100,84 zł	3 318 100,84 zł
	Koszt podania INF	416 000,00 zł	416 000,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	280 800,00 zł	280 800,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	4 014 900,84 zł	4 014 900,84 zł
WARIANT 2	Koszt INF	4 977 151,26 zł	4 977 151,26 zł
	Koszt podania INF	624 000,00 zł	624 000,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	421 200,00 zł	421 200,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	6 022 351,26 zł	6 022 351,26 zł
WARIANT 3	Koszt INF	6 304 391,59 zł	6 304 391,59 zł
	Koszt podania INF	790 400,00 zł	790 400,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	533 520,00 zł	533 520,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	7 628 311,59 zł	7 628 311,59 zł

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywie wspólnej, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
WARIANT 1	Koszt ADA	3 263 996,74 zł (2 819 960,00 zł)	3 263 996,74 zł (2 819 960,00 zł)
	Koszt podania ADA	140 400,00 zł	140 400,00 zł
	Koszt INF	1 659 050,42 zł	1 659 050,42 zł
	Koszt podania INF	208 000,00 zł	208 000,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	280 800,00 zł	280 800,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	5 552 247,15 zł (5 108 210,42 zł)	5 552 247,15 zł (5 108 210,42 zł)
WARIANT 2	Koszt ADA	4 895 995,10 zł (4 229 940,00 zł)	4 895 995,10 zł (4 229 940,00 zł)
	Koszt podania ADA	210 600,00 zł	210 600,00 zł
	Koszt INF	2 488 575,63 zł	2 488 575,63 zł
	Koszt podania INF	312 000,00 zł	312 000,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	421 200,00 zł	421 200,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	8 328 370,73 zł (7 662 315,63 zł)	8 328 370,73 zł (7 662 315,63 zł)
WARIANT 3	Koszt ADA	6 201 593,80 zł (5 357 924,00 zł)	6 201 593,80 zł (5 357 924,00 zł)
	Koszt podania ADA	266 760,00 zł	266 760,00 zł
	Koszt INF	3 152 195,80 zł	3 152 195,80 zł
	Koszt podania INF	395 200,00 zł	395 200,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	533 520,00 zł	533 520,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	10 549 269,59 zł (9 705 599,80 zł)	10 549 269,59 zł (9 705 599,80 zł)

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywie wspólnej

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
WARIANT 1	Koszt ADA	3 263 996,74 zł (2 819 960,00 zł)	3 263 996,74 zł (2 819 960,00 zł)
	Koszt podania ADA	140 400,00 zł	140 400,00 zł
	Koszt INF	-1 659 050,42 zł	-1 659 050,42 zł
	Koszt podania INF	-208 000,00 zł	-208 000,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	1 537 346,32 zł (1 093 309,58 zł)	1 537 346,32 zł (1 093 309,58 zł)
WARIANT 2	Koszt ADA	4 895 995,10 zł (4 229 940,00 zł)	4 895 995,10 zł (4 229 940,00 zł)
	Koszt podania ADA	210 600,00 zł	210 600,00 zł
	Koszt INF	-2 488 575,63 zł	-2 488 575,63 zł

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
	Koszt podania INF	-312 000,00 zł	-312 000,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	2 306 019,47 zł (1 639 964,37 zł)	2 306 019,47 zł (1 639 964,37 zł)
WARIANT 3	Koszt ADA	6 201 593,80 zł (5 357 924,00 zł)	6 201 593,80 zł (5 357 924,00 zł)
	Koszt podania ADA	266 760,00 zł	266 760,00 zł
	Koszt INF	-3 152 195,79 zł	-3 152 195,79 zł
	Koszt podania INF	-395 200,00 zł	-395 200,00 zł
	Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt działań niepożądanych	0,00 zł	0,00 zł
	Łącznie	2 920 958,00 zł (2 077 288,20 zł)	2 920 958,00 zł (2 077 288,20 zł)

Objęcie refundacją produktu leczniczego Humira nie spowoduje wzrostu kosztów po stronie pacjenta, gdyż założono brak partycypowania pacjenta w kosztach uczestniczenia w programie lekowym. Według obliczeń własnych Agencji, objęcie refundacją produktu leczniczego Humira spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych:

- według wariantu 1: w wysokości około 1,5 mln zł bez RSS i 1,1 mln zł z uwzględnieniem RSS,
- według wariantu 2: w wysokości około 2,3 mln zł bez RSS i 1,6 mln zł z uwzględnieniem RSS,
- według wariantu 3: w wysokości około 2,9 mln zł bez RSS i 2,1 mln zł z uwzględnieniem RSS.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Otrzymane opinie ekspertów - [REDAKTOR] i [REDAKTOR] zawierały następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

- „Warunki włączenia do terapii są zbyt restrykcyjne, co bez względu na liczbę preparatów dodanych do programu nie wpłynie na zwiększenie dostępu do leczenia, który jest najtrudniejszy ze wszystkich krajów UE. Tak późne włączanie chorych do leczenia biologicznego zmniejsza jego skuteczność generując niepotrzebne koszty społeczne. Jest to szczególnie ważne u dzieci, które powinny być leczone skutecznie, aby umożliwić im normalny rozwój”
- „Wiele do życzenia pozostawiają (...) drakońskie kryteria włączenia do terapii dzieci. W myśl kryteriów zawartych w obecnym, jak i poprzednich programach, znajduje się wymóg osiągnięcia 51 pkt w skali PCDAI, tymczasem leczenie biologiczne powinno być dostępne od 31 pkt. Za absolutne minimum uznaję 40 pkt w ww. skali”
- „Program nadal nie uwzględnia też faktu, że u niewielkiej części chorych, szczególnie dzieci, u których przebieg choroby jest cięższy, a rokowania gorsze, leczenie tylko przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z szybkim zaostrzeniem, terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 8 tygodniach przerwy. Nie jest to metoda stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie, po jakim czasie należy przerwać terapię biologiczną nadal pozostaje otwarte”
- „W badaniach diagnostycznych jako badanie obowiązkowe przy kwalifikacji wymieniono kolonoskopię. Nie powinno być to badanie obligatoryjne, gdyż wykonywanie go u pacjentów ze zmianami w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub wyłącznie w jelicie cienkim oraz w przypadku przetok okołodbytowych, mija się z celem. Generuje to dodatkowe koszty i jest niepotrzebnym obciążaniem pacjenta. Ponieważ u dzieci kolonoskopię wykonuje się w znieczuleniu ogólnym stanowi to dodatkowy argument przemawiający za usunięciem obligatoryjności tego badania przed włączeniem do programu. Należy wspomnieć, że badaniem nieinwazyjnym oceniającym postępy leczenia jest badania kalprotektyny w kale. Niestety badanie to nie jest finansowane przez NFZ jako odrębna procedura medyczna”
- „Wskazania stanowią uzupełnienia wskazań do leczenia infliximabem i wynikają z analizy kosztów leczenia. Podstawowym ograniczeniem jest wiek stosowania terapii, gdyż szczególnie u małych dzieci spotykane są bardzo ciężkie przebiegi choroby (są to pojedynczy pacjenci w skali roku)”
- „Należy pozostawić decyzji lekarza ewentualne modyfikacje dawkowania leku zależnie od sytuacji klinicznej.”

Źródło: korespondencja z ekspertami

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, śsspz i wyrobów medycznych polega na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika obecnie refundowanego produktu leczniczego – Thromboreductin (anagrelid) w grupie limitowej „1053.0 Anagrelidum”. Odpowiednikiem tym jest produkt Xagrid (anagrelid). Wskutek tego „podstawę limitu finansowania wyznaczać będzie cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, równa nie więcej niż 75% urzędowej ceny zbytu leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu”.

Uwaga analityków Agencji: wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat upływu terminu ochrony patentowej dla produktu Thromboreductin. Produkt Xagrid jest zarejestrowany centralnie.

Źródło:

• http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000480/WC500056557.pdf (data dostępu: 25.08.2014 r.)

• http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-01-09_thromboreductin_spc.pdf (data dostępu: 25.08.2014 r.)

Tabela 53. Wyniki inkrementalnej analizy wpływu na budżet (BIA) w perspektywie NFZ oraz oszczędności wynikające z zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania

Inkrementalne koszty programu lekowego bez RSS (z RSS)		
Scenariusz	1 rok	2 rok
minimalny	524 598,58 zł (328 639,38 zł)	524 598,58 zł* (328 639,38 zł*)
prawdopodobny	608 057,44 zł (380 922,92 zł)	608 057,44 zł* (380 922,92 zł*)
maksymalny	631 902,83 zł (395 861,07 zł)	631 902,83 zł* (395 861,07 zł*)
Łączna suma uwolnionych środków [PLN]		
Rozwiązanie	1 rok	2 rok
Objęcie refundacją odpowiednika produktu leczniczego Thromboreductin – produktu Xagrid	4 438 551,06 zł	4 881 421,70 zł
Inkrementalne oszczędności wynikające z zaproponowanego rozwiązania		
Scenariusz	1 rok	2 rok
minimalny	3 913 952,48 zł (4 109 911,68 zł)	4 356 823,12 zł (4 552 782,32 zł)
prawdopodobny	3 830 493,62 zł (4 057 628,14 zł)	4 273 364,25 zł (4 500 498,78 zł)
maksymalny	3 806 648,23 zł (4 042 689,99 zł)	4 249 518,86 zł (4 485 560,63 zł)

*wnioskodawca przedstawił w wersji papierowej BIA i w modelu elektronicznym, bez podania uzasadnienia, koszt ADA w 2 roku refundacji jako połowę kosztu ADA w roku 1, przy czym koszty łączne nie uległy zmianie. Ze względu na brak uzasadnienia takiego postępowania, Agencja uznała, iż koszty ADA w 2 roku są równe kosztom w roku pierwszym po objęciu refundacją

Analiza racjonalizacyjna, podobnie jak analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w horyzoncie 2 lat (lata 2015-2016). Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań jest wyższa niż oszacowany przez wnioskodawcę w BIA wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym ze scenariuszów, prowadzi też do generowania oszczędności w wysokości co najmniej (wariant maksymalny) 3 806 648,23 zł w 1 roku i 4 249 518,86 zł w 2 roku refundacji, przy założeniu braku RSS dla wnioskowanej technologii.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Jedynie polskie wytyczne (PTG 2012) odnoszące się do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych (brak wytycznych dla dzieci) rekomendują stosowanie dwóch leków anty-TNF: adalimumabu i infliksymabu w II linii leczenia chLC o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (jednak nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leków anty-TNF).

Wytyczne zagraniczne Prescrire 2014 r., NICE 2012 r., Ueno 2013 r., ECCO/ESPGHAN 2014 r., CAG 2009 r. i D'Haens 2010 r. rekomendują stosowanie – w przypadku niepowodzenia terapii glikokortykosteroidami – leków immunomodulujących i anty-TNF (adalimumabu, infliksymabu lub certolizumabu pegol). Jedynie wytyczne Prescrire 2014 r. wymieniają nazwę handlową adalimumabu – preparat Humira.

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG)</p> <p>2012 rok</p> <p>Polska</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, rozpoznawania i leczenia farmakologicznego oraz chirurgicznego choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych.</p>	<p>Konsensus ekspertów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wytyczne rekomendują stosowanie dwóch leków anti-TNF: adalimumabu i infliksymabu w II linii leczenia choroby o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej.
<p>Prescrire</p> <p>2014 r.</p> <p>Francja</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Publikacja dotyczy dróg podania leków biologicznych w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży</p>	<p>Brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> Podskórne podanie adalimumabu jest korzystniejsze od dożylnego podania infliksymabu w niektórych przypadkach. W publikacji wymieniono nazwę handlową Remicade (infl ksymbab), nie podano konkretnej nazwy handlowej adalimumabu, jednakże w bibliografii publikacji jest odniesienie do produktu leczniczego Humira.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</p> <p>2012 rok</p> <p>Wielka Brytania</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, młodzieży i osób dorosłych. W wytycznych podkreślono, że ze względu na brak badań u dzieci i młodzieży praktyka pediatryczna oraz wytyczne bazują na ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych wśród osób dorosłych.</p>	<p>Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów</p>	<ul style="list-style-type: none"> Infliksymbab i adalimumab, zgodnie z ich zarejestrowanym wskazaniem, są rekomendowane w leczeniu <u>dorosłych</u> chorych z ciężką, aktywną postacią choroby nieodpowiadających na standardowe leczenie (leczenie immunosupresyjne i/lub GKS) lub chorych nietolerujących leczenia standardowego lub tych, u których jest ono przeciwwskazane. W wytycznych podkreślono jednak, że ze względu na brak badań u dzieci i młodzieży praktyka pediatryczna oraz wytyczne bazują na ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych wśród osób dorosłych. Wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leków anti-TNF.
<p>Guidelines Project Group of the Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan i the Guidelines Committee of the Japanese Society of Gastroenterology (Ueno)</p> <p>2013 rok</p> <p>Japonia</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niektórzy z autorów przeglądów otrzymywali wynagrodzenie od firm farmaceutycznych, zadeklarowano sponsorowanie przeglądu przez firmy farmaceutyczne.</p>	<p>Wytyczne dotyczą zasad postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jednak nie sprecyzowano konkretnej populacji. W wytycznych podano jednakże, iż część odnosząca się do postępowania w specjalnych sytuacjach jest skierowana wyłącznie dla dorosłych, zaś nie ujmuje dzieci. Uznano zatem, że wytyczne te, prócz sytuacji specjalnych, odnoszą się również do populacji dzieci.</p>	<p>Przegląd literatury (b.d. na temat metodyki przeglądu) i konsensus ekspertów</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku niepowodzenia indukcji remisji infliksymbabem, adalimumab może być skuteczny w indukcji i łagodzeniu objawów. Wytyczne nie wymieniają konkretnej nazwy handlowej leków anti-TNF.
<p>European Crohn's and Colitis Organisation/European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ECCO/ESPGHAN)</p> <p>2014 rok</p> <p>Europa</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Crohna u dzieci i dorosłych.</p>	<p>Przegląd literatury (brak danych nt. metodyki przeglądu) i konsensus ekspertów</p>	<p>Terapia anti-TNF jest rekomendowana w indukcji i podtrzymaniu remisji u dzieci z przewlekłą aktywną zwyżającą postacią chLC pomimo wcześniejszej zoptymalizowanej terapii immunomodulującej oraz indukcji remisji u dzieci z aktywną oporną na steroidy chLC a także jako pierwotna terapia indukująca i podtrzymująca u dzieci z aktywną chorobą z przetokami okołodbytniczymi w połączeniu z odpowiednim leczeniem chirurgicznym. Należy stosować regularne a nie epizodyczne leczenie anti-TNF w podtrzymaniu remisji u pacjentów odpowiadających na terapię indukcyjną lekami anti-TNF.</p>

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Canadian Association of Gastroenterology (CAG) 2009 rok Kanada <u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano dużą liczbę sponsorów - <i>Canadian Institutes of Health Research Institute of Nutrition, Metabolism and Diabetes</i> i wielu sponsorów przemysłowych. Eksperti nie otrzymywali honorariów	Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Crohna u dzieci i dorosłych.	Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.	<ul style="list-style-type: none"> Wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej adalimumabu Inhibitory TNF mogą być stosowane u hospitalizowanych chorych ze zwężającą lub przetokową postacią choroby, w których wskazane jest zastosowanie leku o szybkim początku działania, w terapii indukującej w przetokowej postaci choroby oraz w terapii podtrzymującej, jeśli remisja została osiągnięta za pomocą leków anty-TNF. Wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej adalimumabu
World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease (D'Haens) 2010 rok światowe <u>Źródła finansowania:</u> zadeklarowano brak wsparcia finansowego	Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach zapalnych jelit. Nie sprecyzowano czy są skierowane do osób dorosłych czy do dzieci.	Przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.	<ul style="list-style-type: none"> Wytyczne rekomendują stosowanie infliksymabu i adalimumabu w steroidoopornej, steroidozależnej i/lub odpornej na leczenie immunomodulacyjne zapalnej chorobie jelit u pacjentów opornych na standardowe leczenie. Wytyczne nie wymieniają nazwy handlowej adalimumabu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (AWMSG 2013, SMC 2013 oraz HAS 2013) odnoszące się do terapii adalimumabem u dzieci i młodzieży z ciężką, czynną postacią chLC. Wszystkie rekomendacje były rekomendacjami pozytywnymi.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG (Walia), 2013	Ciężka, czynna postać chLC u dzieci i młodzieży (6-17 lat)	<p><u>Rekomendacja: pozytywna.</u> <u>Oceniane wskazanie:</u> Adalimumab (Humira) jest zalecany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (od 6 do 17 r.ż.), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, leki z grupy kortykosteroidów i leki immunomodulujące lub u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> brak</p>
HAS (Francja), 2013	Ciężka, czynna postać chLC u dzieci i młodzieży (6-17 lat).	<p><u>Rekomendacja: pozytywna.</u> <u>Oceniane wskazanie:</u> Humira jest zalecany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 r.ż., którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowe, wliczając leczenie kortykosteroidami i lekami immunomodulującymi oraz leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną bądź u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> Częstość występowania choroby Crohna zwiększa się zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Choroba charakteryzuje się wysoką zapadalnością, występowaniem zaostrzeń, przewlekłością, występowaniem powikłań (zwężenia, perforacje oraz ropnie brzuszne i miednicze) oraz koniecznością leczenia chirurgicznego. Choroba jest przyczyną znaczącej redukcji jakości życia i ma znaczący wpływ na psychikę, stan zdrowia i funkcjonowanie społeczne chorego. Choroba Crohna stanowi umiarkowany problem zdrowia publicznego. Liczba przypadków choroby u dzieci jest mała. Optymalizacja postępowania leczniczego w chorobie Crohna, również u dzieci, jest potrzebą zdrowia publicznego o ustalonym priorytecie. Biorąc pod uwagę istnienie komparatora (produkt Remicade) i nie porównawczych danych klinicznych produktu Humira vs Remicade, nie oczekuje się, iż produkt Humira wykaże dodatkowy wpływ na zachorowalność i śmiertelność. Jest możliwe, że Humira ze względu na drogę podania zmniejszy obciążenie systemu opieki zdrowotnej i poprawi jakość życia pacjentów w porównaniu z osobami leczonymi Remicade, jednakże nie ma na to dowodów. Odpowiedź produktu Humira, jako dodatkowego alternatywnego leczenia, na określone</p>

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		potrzeby zdrowia publicznego będzie więc bardzo ograniczona. Nie oczekuje się, że produkt Humira dostarczy dodatkowych korzyści dla zdrowia publicznego w tym wskazaniu. Biorąc powyższe pod uwagę, Komitet uznaje, że aktualne korzyści ze stosowania produktu Humira we wskazaniu: „leczenie ciężkiej aktywnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię włączając kortykosteroidy, leki immunomodulujące i pierwotną terapię żywieniową lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do innych terapii” są znaczne. Komitet rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w tym wskazaniu w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym.
SMC (Szkocja), 2013	Ciężka, czynna postać chLC u dzieci i młodzieży (6-17 lat).	<u>Rekomendacja: pozytywna.</u> <u>Oceniane wskazanie:</u> Humira jest zalecana w ramach leczenia ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 r.ż., u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, leczenie kortykosteroidami oraz lekami immunomodulującymi bądź u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> brak

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Polska	PTG 2012	+			Dotyczy osób dorosłych, choroba w postaci umiarkowana-ciężka, brak konkretnej nazwy handlowej adalimumabu.
Francja	Prescrire 2014	+			Brak określenia ciężkości choroby i populacji, wytyczne wymieniają nazwę handlową adalimumabu – preparat Humira.
Wielka Brytania	NICE 2010	+			Postać ciężka choroby, osoby dorosłe z zastrzeżeniem, że wytyczne bazują na ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych wśród osób dorosłych, brak konkretnej nazwy handlowej adalimumabu.
Japonia	Ueno 2013	+			Dotyczy osób dorosłych i dzieci, brak określenia ciężkości choroby, brak konkretnej nazwy handlowej adalimumabu.
Europa	ECCO/ESPGHAN 2014	+			W II linii leczenia, brak określenia ciężkości choroby, brak konkretnej nazwy handlowej adalimumabu.
Kanada	CAG 2009	+			U dzieci i młodzieży ze zwięzającą lub przetokową postacią choroby, brak określenia ciężkości choroby, brak konkretnej nazwy handlowej adalimumabu.
Świat	D'Haens 2010				Brak sprecyzowania populacji i ciężkości choroby, brak konkretnej nazwy handlowej adalimumabu.
Rekomendacje refundacyjne					
Walia	AWMSG 2013	+			-
Francja	HAS 2013	+			-
Szkocja	SMC 2013	+			-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Postaci produktu leczniczego Humira (adalimumab)	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Belgia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	75%	b.d.	nie
Bułgaria	fiolka	brak dostępności	nd	nd	nd
	ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Cypr	fiolka i ampułkostrzykawka	brak dostępności	nd	nd	nd
Chorwacja	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Czechy	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Dania	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Estonia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Finlandia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	Roczny limit dopłaty do leczenia przez pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%.		nie
Francja	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	65-100%	b.d.	nie
Grecja	fiolka i ampułkostrzykawka	brak dostępności	nd	nd	nd
Hiszpania	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Holandia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Irlandia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Islandia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Litwa	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Luksemburg	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Lichtenstein	fiolka i ampułkostrzykawka	brak dostępności	nd	nd	nd
Łotwa	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Malta	fiolka	brak dostępności	nd	nd	nd
	ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Niemcy	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Norwegia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Portugalia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Rumunia	fiolka	brak dostępności	nd	nd	nd
	ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Słowacja	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Słowenia	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Szwajcaria	fiolka	tak	100%	b.d.	nie
	ampułkostrzykawka	brak dostępności	nd	nd	nd
Szwecja	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Węgry	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Wielka Brytania	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie
Włochy	fiolka i ampułkostrzykawka	tak	100%	b.d.	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Humira (adalimumab) w postaci fiolki jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA, zaś w postaci ampułkostrzykawki jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W Finlandii roczny limit dopłaty do leczenia przez pacjenta lekiem Humira w postaci fiolki i ampułkostrzykawki wynosi 675,39 Euro, zaś po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

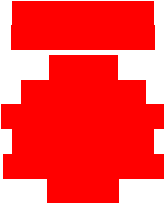
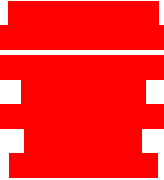
Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**), zaś w Grecji lek w obu prezentacjach nie jest dostępny. We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. W żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), data dostępu: 11.08.2014 r. Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski.

11. Opinie ekspertów

Tabela 58. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Leczenie biologiczne preparatami anti-TNFα, w tym adalimumabem, należy obecnie do standardów terapeutycznych w ciężkiej i umiarkowanej postaci chLC także u dzieci. Skuteczność adalimumabu w leczeniu opornej na standardową terapię chLC została potwierdzona w wielu publikacjach naukowych. Przedstawiony program pozwoli na leczenie biologiczne grupy, która nie odpowiada na leczenie infl ksymbem lub występują przeciwwskazania do tego leku. Adalimumab powinien stanowić dostępną alternatywę do dotychczas stosowanych leków.”</p>	-	<p>„Uważam, że finansowane leczenie chLC adalimumabem u dzieci i młodzieży, tak samo jak infliksymbem, jest zgodne ze standardami leczenia chLC obowiązującymi w Europie i z zaleceniami towarzystw naukowych. Należy pamiętać, że celem terapii biologicznej jest, oprócz uzyskania remisji, także poprawa jakości życia pacjentów i ich normalne funkcjonowanie w społeczeństwie. Leczenie, aczkolwiek kosztowne i niepozbawione działań niepożądanych, jest dla wielu najmłodszych chorych szansą na kontynuowanie nauki i normalne funkcjonowanie w grupie rówieśniczej (...).”</p>
	<p>„Skuteczne działanie w chorobie Crohna, wygoda podawania, możliwość zastąpienia infliximabu w przypadku uczulenia na ten lek lub utraty działania.”</p>	<p>„Wysoki koszt, częstsze podawania niż infliximabu.”</p>	<p>„Należy dokonać analizy kosztowej porównawczej z infliximabem, jednakże nawet w przypadku znacznie wyższego kosztu terapii konieczne jest pozostawienie wskazań do sytuacji klinicznych gdy pacjent nie toleruje leczenia infliximabem. Poważnym ograniczeniem zakresu wskazań jest wiek >6 lat, gdyż obecnie coraz ciężiej rozpoznawane są ciężkie przebiegi choroby Leśniowskiego-Crohna u małych dzieci. Liczba wskazań nadal jest mała natomiast leczenie może być ratującym życie.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie 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.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w dwóch prezentacjach: roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 5909990005031 oraz roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 5909990005055 we wskazaniu stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, natomiast deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie zostały uzupełnione w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych w następującym zakresie:

- analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia),
- analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust 2 pkt 4 rozporządzenia),
- w związku faktem, iż analiza ekonomiczna nie spełnia § 5 ust 2 pkt 2 oraz pkt 4 rozporządzenia, niespełniony jest także § 5 ust 5 rozporządzenia.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny. Mogą obejmować wszystkie warstwy ściany całego przewodu pokarmowego. Według danych przekazanych przez NFZ liczba osób w wieku 6-18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10: K50 wyniosła w 2013 r. ponad 2,6 tys., zaś liczba wszystkich zarejestrowanych przypadków w 2013 r. – ponad 28 tys.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla preparatu Humira w populacji dzieci w wieku od 6 do 18 r.ż. z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazano infliksymab. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, obecnie zalecane jest stosowanie adalimumabu i infliksymabu w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. W rekomendacji NICE z 2012 r. zaznaczono, iż infliksymab jest rekomendowany do stosowania u dzieci w wieku 6-17 r.ż. z ciężką, aktywną postacią choroby, nieodpowiadającą na leczenie standardowe (w tym GKS, leki immunomodulujące i leczenie żywieniowe) lub tych, którzy nie tolerują terapii standardowej lub jest ona u nich przeciwwskazana. Ponadto, aktualnie infliksymab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” w populacji dzieci w wieku od 6 do 18 r.ż.

Mając na uwadze powyższe wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących adalimumab z infliksymabem. Odnaleziono tylko jedno badanie dotyczące terapii adalimumabem w ciężkiej postaci chLC, w którym uczestniczyła niewielka liczba chorych (8 osób), stanowiących populację docelową tj. dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 r.ż. Nie odnaleziono żadnego badania dla infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży chorych na ciężką, czynną postać chLC, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W związku z powyższym, do analizy wnioskodawcy włączano badania oceniające adalimumab bądź infliksymab w populacji pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej chLC.

Do analizy skuteczności adalimumab w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dzieci i młodzieży włączono 1 badanie retrospektywne, jednoramienne *Rosenbach 2010*.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Natomiast do analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży włączono łącznie 10 badań (11 publikacji).

Spośród włączonych badań 2 to badania randomizowane:

- dotyczące adalimumabu: *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*) - wykorzystano pojedyncze ramię;
- dotyczące infliksymabu: *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) - wykorzystano pojedyncze ramię.

Ponadto włączono 8 badań retrospektywnych, jednoramiennych (9 publikacji):

- dotyczących adalimumabu: badanie *Russell 2011* (wraz z publikacją *Malik 2012*) oraz badanie *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*);
- dotyczących infliksymabu: badanie *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Malik 2011*, *Lionetti 2003*, *Sinitsky 2010* oraz *Nobile 2014*.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników dla terapii adalimumabem bądź infliksymabem dla wybranych punktów końcowych.

Postać ciężka choroby Leśniowskiego-Crohna

Według wyników badania *Rosenbach 2010*, w okresie 17,3 mies. (mediana) wszyscy chorzy leczeni adalimumabem uzyskali odpowiedź na terapię. Spośród 8 chorych w wieku od 6 do 18 lat, odpowiedź całkowitą, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku w skali Harvey-Bradshaw (HB) do poziomu poniżej 4 punktów, uzyskało 5 pacjentów (62,5%), natomiast odpowiedź częściową, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku do poziomu poniżej 8 punktów, uzyskało 2 pacjentów (25%). Jeden chory uzyskał częściową/przejsiową odpowiedź, a w skali HB uzyskał 10 pkt.

Na podstawie badania *Rosenbach 2010* w 17,3 mies. (mediana) okresie obserwacji, odnotowano również, że niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna jej utrata (>10%) wystąpiła u 10 na 14 chorych (71,4%) w wieku od 1,9 do 19 lat. Ponadto według wyników tego badania (wyniki uwzględniały populację osób powyżej 18. r.ż., a także poniżej 6. r.ż), wartość wskaźnika mineralnej gęstości kości (z-score) dla masy ciała po terapii adalimumabem korzystnie wzrosła w porównaniu do wartości początkowej ($-1,8 \pm 0,9$ vs $-1,3 \pm 0,9$, $p=0,04$), a różnica pomiędzy wartością początkową i końcową była istotna statystycznie. Natomiast w przypadku wyniku wskaźnika z-score dla wzrostu wynik nie zmienił się w sposób istotny statystycznie w porównaniu z wartością początkową ($-1,8 \pm 0,8$ vs $-1,6 \pm 0,9$).

Postać umiarkowana do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (badania RCT)

Remisja kliniczna w skali PCDAI

Na podstawie badań *IMAGINE 1* i *REACH* przedstawiono wyniki dla punktu końcowego: remisja kliniczna w skali PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*), definiowana jako wynik ≤ 10 punktów.

Według badania *IMAGINE 1*, w populacji ogólnej, w 6. mies. leczenia adalimumabem 38,7% chorych (36 pacjentów na 93) uzyskało remisję kliniczną, natomiast w 12. mies. stwierdzono ją u 33,3% chorych (31 pacjentów na 93).

W badaniu *REACH* oceniającym skuteczność infliksymabu, przedstawiono wyniki dotyczące uzyskania remisji klinicznej u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną infliksymabem w 10 tyg., wcześniej nieleczonych infliksymabem ani innymi inhibitorami TNF. Wynik badania wskazuje, iż w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesięcy, remisja kliniczna wystąpiła u 55,8% pacjentów (29 pacjentów na 52).

Odpowiedź kliniczna w skali PCDAI

Na podstawie badań *IMAGINE 1* i *REACH* przedstawiono także wyniki dla punktu końcowego związanego z odpowiedzią kliniczną w skali PCDAI, definiowaną jako obniżenie wartości punktowej o co najmniej 15 pkt. w stosunku do wartości początkowej w podanej skali.

Według badania *IMAGINE 1*, w populacji ogólnej, odpowiedź kliniczną uzyskało 59,1% chorych (55 pacjentów na 93) po 6 miesiącach stosowania adalimumabu oraz u 41,9% chorych (39 pacjentów na 93) po 12 miesiącach tej terapii.

W badaniu *REACH*, w 12,5 miesięcznym okresie obserwacji, odpowiedź kliniczną u chorych stosujących infliksymab, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną infliksymabem w 10 tyg., wcześniej nieleczonych infliksymabem ani innymi inhibitorami TNF odnotowano u 63,5% pacjentów (33 pacjentów na 52).

Ocena drożnych przetok

Na podstawie badania *IMAGINE 1* wskazano odsetek chorych, u których wystąpiła remisja przetok oraz poprawa definiowana jako redukcja liczby drożnych przetok o co najmniej 50% stwierdzoną w czasie 2 kolejnych wizyt pacjenta w 12. miesięcznym okresie obserwacji. Pod uwagę brano jedynie pacjentów, u

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

których na początku badania stwierdzono obecność co najmniej jednej drożnej przetoki. Remisja przetok oraz poprawa została odnotowana u takiego samego odsetka chorych tj. 40%.

Jakość życia

Jakość życia w badaniu *IMAGINE 1* była oceniana na podstawie kwestionariusza IMPACT III gdzie zakres punktowy jaki mógł uzyskać chory wynosił od 35 pkt. do 175 pkt. W przypadku 6 mies. okresu obserwacji doszło do wzrostu wyniku punktowego według kwestionariusza IMPACT III średnio o 23,7 pkt, natomiast w 12. miesiącu okresie obserwacji wartość punktowa wzrosła średnio o 24,25 pkt. po zastosowaniu leczenia adalimumabem. Wzrost punktacji sugeruje polepszenie jakości życia chorych stosujących terapię adalimumabem.

Postać umiarkowana do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (badania jednoramienne, retrospektywne)

Remisja w skali PCDAI

Na podstawie wyników badań *RESEAT* oraz *Russell 2011* oceniających terapię z zastosowaniem adalimumabu, przedstawiono wyniki dla remisji klinicznej, definiowanej jako wynik w skali PCDAI ≤ 10 . Odsetek chorych, u których uzyskano remisję w 6. miesięcznym okresie obserwacji wynosił 40% (6 na 15 pacjentów) i 73,7% (14 na 19 pacjentów). Z kolei w badaniu *Sinitsky 2010* oceniającym terapię z zastosowaniem infliksymabu remisję definiowano jako wynik w skali PCDAI < 15 . W badaniu tym, w 6. miesięcznym okresie obserwacji, remisja wystąpiła u 69,2% chorych (9 na 13 pacjentów). Natomiast dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies. odsetek chorych z remisją był taki sam u chorych leczonych adalimumabem, jak i u chorych leczonych infliksymabem i wynosił 83,3% (10 na 12 pacjentów).

Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI

Odpowiedź na leczenie w skali PCDAI oceniano na podstawie trzech badań jednoramiennych (*RESEAT*, *Russell 2011* oraz *Chouliaras 2010*), z których jedno (badanie *Chouliaras 2010*) dotyczyło infliksymabu.

Dla okresu obserwacji 2,3 mies. w przypadku terapii infliksymabem oraz 3 mies. w przypadku terapii adalimumabem, uzyskano zbliżone odsetki odpowiedzi na leczenie tj. odpowiednio 85,7% oraz 84,0%. Dla pozostałych okresów obserwacji tj. 6 i 12 miesięcy, dostępne były jedynie wyniki dla leczenia zastosowaniem adalimumabem.

Według badania *Rosh 2009*, po 6 miesiącach leczenia odpowiedź kliniczna wystąpiła u wszystkich chorych (15 pacjentów), a po 12 miesiącach u niemal wszystkich chorych (91,7%, tj. 11 na 12 pacjentów) leczonych adalimumabem. Z kolei według badania *Russell 2011*, istotną odpowiedź kliniczną uzyskano u ponad połowy chorych (59,5%, tj. 25 na 42 pacjentów).

Wynik w skali PCDAI

Wyniki w skali PCDAI oceniano w 5 badaniach jednoramiennych, z czego 2 dotyczyły infliksymabu, a 3 adalimumabu. We wszystkich badaniach odnotowano spadek punktacji w skali PCDAI, co jest zmianą korzystną dla pacjenta.

Po 1 miesiącu wyniki w skali PCDAI oceniano w badaniach *Russell 2011*, *Hyams 2000* oraz *Lionetti 2003*. Zmiana wyniku względem wartości początkowej uzyskana w badaniu *Russell 2011* dotyczącym stosowania adalimumabu, była najniższa (spadek punktacji o 22,5 pkt.). Różnice między wartością początkową a wartością końcową w dwóch pozostałych badaniach oceniających infliksymab były istotne statystycznie (spadek punktacji o 25,0 i 32,1 pkt.).

Również po ok. 3 miesiącach obserwacji najniższą zmianę wyniku w skali PCDAI zaobserwowano w czasie leczenia ADA (wg badania *RESEAT* spadek punktacji o 10 pkt.). Zmiany w punktacji w porównaniu z wartościami początkowymi w badaniach oceniających INF (*Lionetti 2003* oraz *Hyams 2000*) były istotne statystycznie (spadek punktacji o 27,4 i 15,3 pkt.).

W 6. miesiącu obserwacji spadek punktacji w skali PCDAI względem wartości początkowych wyniósł od 15 do 21,25 pkt. w przypadku terapii adalimumabem i 14,8 pkt. w przypadku terapii infliksymabem. Wyniki uzyskane na podstawie badania *Russell 2011* były wynikami istotnymi statystycznie. W przypadku wyników analizowanych na podstawie badań *RESEAT* oraz *Sinitsky 2010* z uwagi na brak danych nie określono istotności statystycznej.

W 12. miesiącu obserwacji zarówno w badaniu *Russell 2011* jak i *RESEAT* odnotowano spadek punktacji w skali PCDAI, co wskazuje na korzystne działanie terapii z zastosowaniem adalimumabu (spadek punktacji odpowiednio o 22,5 i 14 pkt.). Według badania *Russell 2011* różnica między wartością początkową, a wartością końcową była istotna statystycznie, a w przypadku badania *RESEAT* z uwagi na brak danych nie określono istotności statystycznej.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, do analizy bezpieczeństwa włączono badania dotyczące adalimumabu:

- *Rosenbach 2010* - postać ciężka chLC (badanie jednoramienne, retrospektywne),
- *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012* i *NCT00409682*) - postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badanie RCT),
- *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*) oraz *Russell 2011* - postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania jednoramienne, retrospektywne).

Postać ciężka chLC

Według autorów badania *Rosenbach 2010* w czasie okresu obserwacji 17,3 miesiąca (mediana) nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, ostrych lub opóźnionych reakcji nadwrażliwości ani znacznego nasilenia bólu w miejscu podania adalimumabu. Nie odnotowano także powikłań dermatologicznych, neurologicznych czy też infekcyjnych (poza jednym przypadkiem - u dorosłego pacjenta doszło do wystąpienia ropnia w obrębie jamy brzusznej).

Postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania RCT)

Według wyników badania *IMAGINE 1*, w czasie 11 mies. (+70 dni) nie odnotowano żadnego zgonu. Zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 92,5% chorych. Zdarzenia niepożądane przypuszczalnie związane z lekiem (w ocenie badacza) wystąpiły u 41,9% pacjentów. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu stanowiły 20,4%. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: zakażenia – 60,2%, hematologiczne zdarzenia niepożądane – 9,7%, reakcje w miejscu podania leku – 9,7% oraz reakcje alergiczne – 6,5%. W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano wystąpienia chłoniaków ani nowotworów. Ponadto nie odnotowano także wystąpienia przypadków choroby demielinizacyjnej, zastoinowej niewydolności serca oraz zespołu toczniopodobnego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 23,7% chorych. W ocenie badacza 1,1% mógł być związany ze stosowaniem ADA. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: chLC – 12,9%, ciężkie infekcje – 5,4% oraz niedokrwistość – 4,3%.

Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, odnotowano u 74,2% chorych. Do najczęściej obserwowanych innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane można zaliczyć: ból głowy – 17,2% chorych, ChLC – 11,8% chorych, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności oraz gorączka – po 10,8% chorych.

Postać umiarkowana do ciężkiej chLC (badania jednoramienne, retrospektywne)

W badaniu *RESEAT* nie odnotowano zgonów, natomiast w badaniu *Russell 2011* wystąpiły 2 zgony (2,8%). Zgony te były spowodowane posocznicą związaną z cewnikiem centralnym żylnym, która doprowadziła do szoku septycznego.

W badaniu *RESEAT* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie 12 miesięcy. W tym czasie najczęstszym zdarzeniem był zabieg chirurgiczny (9,6% chorych), z czego usunięcie jelita spowodowane czynną postacią chLC miało miejsce u 6,1% chorych. Ponadto do 3 miesiąca badania hospitalizowano 11,9% chorych, od 3 do 6 miesiąca 9,8%, a w ostatnim okresie badania (6-12 miesiąc) 15,8% chorych. W badaniu tym nie odnotowano przypadków występowania nowotworu złośliwego.

W badaniu *Russell 2011*, wszystkie punkty końcowe były oceniane w 12. miesięcznym okresie obserwacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5,6% chorych. Najczęstszym działaniem niepożądany był ból w miejscu wstrzyknięcia pojawiający się u 41,7% chorych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest „określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), w terapii finansowanej w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna”, w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent). W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie zidentyfikowano kosztów istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy. Z tego względu zaprezentowane poniżej wyniki z perspektywy płatnika publicznego należy traktować, jako równoważne z wynikami z perspektywy wspólnej.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności dla porównania terapii adalimumabu z infliksymabem w 3 modelach:

- model A - adalimumab (postać ciężka choroby, na podstawie badania jednoramiennego *Rosenbach 2010*),
- model B – adalimumab vs infliksimab (postać umiarkowana-ciężka choroby, na podstawie badań randomizowanych *Hyams 2012* dla adalimumabu i *Hyams 2007* dla infliksymabu),
- model C – adalimumab vs infliksimab (postać umiarkowana-ciężka, na podstawie badań retrospektywnych *Rosh 2009* dla adalimumabu; *Sinitsky 2010* dla infliksymabu).

W ramach analizy kosztów-użyteczności wyznaczono iloraz kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych i uzyskanych wyników zdrowotnych, wyrażony jako współczynnik CUR (ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności).

Horyzonty czasowe dla poszczególnych modeli były zgodne z danymi z badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy i wynosiły: model A – adalimumab: 12,57 miesiąca, model B – adalimumab: 52 tygodnie, infliksymab: 54 tygodnie, model C – adalimumab: 12 miesięcy (52 tygodnie), infliksymab: 12 miesięcy (52 tygodnie).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej w ramach porównania adalimumabu z infliksymabem według modelu wnioskodawcy:

- model A - postać ciężka chLC – wartość współczynnika kosztów-użyteczności CUR dla adalimumabu u pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna na podstawie danych zawartych w jednoramiennym badaniu *Rosenbach 2010* w horyzoncie czasu 12,57 miesiąca w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) wynosi 88 631,85 zł/QALY w wariancie bez RSS i 77 553,99 zł/QALY w wariancie z RSS.
- model B - postać umiarkowana-ciężka chLC - współczynnik kosztów-użyteczności stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych zawartych w RCT *Hyams 2012* w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 73 338,36 zł/QALY w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS: 64 310,21 zł/QALY), współczynnik kosztów-użyteczności infliksymabu (RCT *Hyams 2007*) w horyzoncie czasu 54 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 61 508,52 zł/QALY (założono brak obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka dla infliksymabu).
- model C - postać umiarkowana-ciężka chLC – współczynnik kosztów-użyteczności stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych z badań retrospektywnych w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 98 873,55 zł/QALY w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS: 86 436,23 zł/QALY). Współczynnik CUR infliksymabu na podstawie badań retrospektywnych w horyzoncie czasu 52 tygodni w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (płatnika + pacjenta) określono na 34 960,29 zł/QALY (założono brak obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka dla infliksymabu).

Oszacowania wynikające z zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Mając na uwadze fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzących wyższości adalimumabu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (tj. infliksymabem), kalkulację ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, wyznaczono tak, aby współczynnik CUR (stosunek kosztów do efektów) adalimumabu nie był wyższy od współczynnika CUR infliksymabu. Analizę progową wykonano dla 4 wariantów:

- porównanie leczenia ADA w ciężkiej postaci chLC z badania jednoramiennego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badania randomizowanego – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 61 508,52 zł/QALY) wynosi 2 566,29 zł bez RSS (z RSS: 2 901,38 zł);
- porównanie leczenia ADA w ciężkiej postaci chLC z badania jednoramiennego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań retrospektywnych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 34 960,29 zł/QALY) wynosi 1 311,75 zł bez RSS (z RSS: 1 646,84 zł),
- porównanie leczenia ADA w umiarkowanej-ciężkiej postaci chLC z badania randomizowanego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań randomizowanych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 61 508,52 zł/QALY) wynosi 3 162,05 zł bez RSS (z RSS: 3 497,15 zł),
- porównanie leczenia ADA w umiarkowanej-ciężkiej postaci chLC z badań retrospektywnych z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań retrospektywnych – cena progowa w perspektywie

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 34 960,29 zł/QALY) wynosi 1 157,90 zł bez RSS (z RSS: 1 493,00 zł).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat (do ukończenia 18 roku życia) z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono, że lek Humira nie jest refundowany w omawianym wskazaniu, natomiast we wskazaniu tym refundowany jest infliksymab oraz scenariusz nowy, w którym założono, że adalimumab w omawianym wskazaniu, podobnie jak infliksymab, będzie finansowany wśród dzieci i młodzieży w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wydawany pacjentom bezpłatnie.

Wnioskodawca proponuje kwalifikację leku Humira do istniejącej grupy limitowej: „1050.1, blokery TNF – adalimumab”.

Wnioskodawca zakłada, że Humira (adalimumab) będzie przejmował udziały w rynku infliksymabu, stosowanego w omawianym wskazaniu (założono 50% przejmowanie udziałów w rynku przez wnioskowany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku).

Z uwagi na fakt, iż w opinii analityków Agencji, wielkość populacji docelowej założona w analizach wnioskodawcy jest zaniżona (), przeprowadzono obliczenia własne Agencji z uwzględnieniem następujących wariantów:

- wariant 1: zgodnie z opinią eksperta (), przyjęto minimalne oszacowanie populacji w wysokości 100 osób;
- wariant 2: zgodnie z opinią eksperta (), przyjęto maksymalne oszacowanie populacji w wysokości 150 osób;
- wariant 3: zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w 2013 r., 190 dzieci było leczonych infliksymabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Oszacowania analityków Agencji wskazują, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Humira w ramach programu lekowego *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)* w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż., spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- według wariantu 1: około 1,5 mln zł bez uwzględnienia RSS i 1,1 mln zł z uwzględnieniem RSS,
- według wariantu 2: około 2,3 mln zł bez uwzględnienia RSS i 1,6 mln zł z uwzględnieniem RSS,
- według wariantu 3: około 2,9 mln zł bez uwzględnienia RSS i 2,1 mln zł z uwzględnieniem RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Otrzymane opinie ekspertów - () i () zawierały następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

- „Warunki włączenia do terapii są zbyt restrykcyjne, co bez względu na liczbę preparatów dodanych do programu nie wpłynie na zwiększenie dostępu do leczenia, który jest najtrudniejszy ze wszystkich krajów UE. Tak późne włączanie chorych do leczenia biologicznego zmniejsza jego skuteczność generując niepotrzebne koszty społeczne. Jest to szczególnie ważne u dzieci, które powinny być leczone skutecznie, aby umożliwić im normalny rozwój”;
- „Wiele do życzenia pozostawiają (...) drakońskie kryteria włączenia do terapii dzieci. W myśl kryteriów zawartych w obecnym, jak i poprzednich programach, znajduje się wymóg osiągnięcia 51 pkt w skali PCDAI, tymczasem leczenie biologiczne powinno być dostępne od 31 pkt. Za absolutne minimum uznaję 40 pkt w ww. skali”;
- „Program nadal nie uwzględnia też faktu, że u niewielkiej części chorych, szczególnie dzieci, u których przebieg choroby jest cięższy, a rokowania gorsze, leczenie tylko przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z szybkim zaostrzeniem, terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 8 tygodniach przerwy. Nie jest to metoda stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie, po jakim czasie należy przerwać terapię biologiczną nadal pozostaje otwarte”;
- „W badaniach diagnostycznych jako badanie obowiązkowe przy kwalifikacji wymieniono kolonoskopię. Nie powinno być to badanie obligatoryjne, gdyż wykonywanie go u pacjentów ze zmianami w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub wyłącznie w jelicie cienkim oraz w przypadku przetok okołodbytowych, mija się z celem. Generuje to dodatkowe koszty i jest niepotrzebnym obciążaniem pacjenta. Ponieważ u

dzieci kolonoskopię wykonuje się w znieczuleniu ogólnym stanowi to dodatkowy argument przemawiający za usunięciem obligatoryjności tego badania przed włączeniem do programu. Należy wspomnieć, że badaniem nieinwazyjnym oceniającym postępy leczenia jest badania kalprotektyny w kale. Niestety badanie to nie jest finansowane przez NFZ jako odrębna procedura medyczna”,

- „Wskazania stanowią uzupełnienia wskazań do leczenia infliximabem i wynikają z analizy kosztów leczenia. Podstawowym ograniczeniem jest wiek stosowania terapii, gdyż szczególnie u małych dzieci spotykane są bardzo ciężkie przebiegi choroby (są to pojedynczy pacjenci w skali roku)”,
- „Należy pozostawić decyzji lekarza ewentualne modyfikacje dawkowania leku zależnie od sytuacji klinicznej.”

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Do AWA włączono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia chLC. Włączano rekomendacje z niesprecyzowaną populacją docelową oraz odnoszące się do leczenia dzieci i młodzieży. Ze względu na fakt, że jedyne polskie wytyczne dotyczą leczenia dorosłych postanowiono włączyć je do AWA

Polskie wytyczne PTG 2012 zalecają w pierwszej linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego stosowanie doustnych sterydów o działaniu układowym. W przypadku sterydooporności, sterydozależności lub nietolerancji zalecają stosowanie w II linii leczenia leków immunosupresyjnych (tiopuryn: azatiopryny lub 6-merkaptopuryny) lub leków anty-TNF (infliksymabu lub adalimumabu) w monoterapii lub w skojarzeniu. W terapii podtrzymującej w przypadku nietolerancji tiopuryn zaleca się stosowanie metotreksatu lub leków anty-TNF. Na każdym etapie leczenia zalecają odpowiednie leczenie żywieniowe i rozważenie leczenia operacyjnego. Wytyczne rekomendują zatem stosowanie dwóch leków anty-TNF: adalimumabu i infliksymabu w II linii leczenia choroby o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym podkreślają brak możliwości określenia długości trwania terapii tymi lekami. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych polecają rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane. Wszystkie wytyczne zagraniczne rekomendują w I linii terapii choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży stosowanie glikokortykosterydów, a w przypadku niepowodzenia terapii z ich użyciem – leków immunomodulujących i anty-TNF. Tylko wytyczne Prescrire 2014 wymieniają nazwę handlową adalimumabu – preparat Humira.

Odnaleziono również 3 rekomendacje finansowe (AWMSG 2013, SMC 2013 oraz HAS 2013) odnoszące się do terapii adalimumabem u dzieci i młodzieży z ciężką, czynną postacią chLC. Wszystkie są rekomendacjami zalecającymi finansowanie Humiry.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny/zdrowotny	
Bartnik 2012	Bartnik W.: Choroby jelita grubego, Choroba Leśniowskiego i Crohna, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 934 - 940
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 09.2013 r.)
ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade ze strony http://www.ema.europa.eu/ema/ (dostęp 07.07.2014 r.)
Iwańczak 2011	Iwańczak B., Iwańczak F., Klasyfikacje dotyczące lokalizacji i aktywności klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci, <i>Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka</i> 2011, 13, 4, 246-251.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
Witanowska 2011	Witanowska A., Pawlik M., Tydzewska G.: Choroba Leśniowskiego-Crohna [W:] Choroby jelita grubego, Wielka Interna cz. II, red. Dąbrowski A., Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
Strony internetowe	
	http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.18.html (data dostępu: 12.08.2014 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf (data dostępu: 19.08.2014 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000481/WC500134063.pdf (data dostępu: 19.08.2014 r.)
	http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf (data dostępu: 01.09.2014 r.)
	https://apl.kacie.nfz.gov.pl/umowy/ListaSwiadczeniodawcow.aspx?ROK=2014&OW=05&PROD=%25PROGRAM+LEKOWY+-+LECZENIE+CHOROBY+LE%25%9ANIEWSKIEGO-CROHNA+%28CHLC%29%25&ZO=False&UG=False (data dostępu: 29.08.2014 r.)
	http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search (data dostępu: 29.08.2014 r.)
	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000480/WC500056557.pdf (data dostępu: 25.08.2014 r.)
	http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-01-09_thromboreductin_spc.pdf (data dostępu: 25.08.2014 r.)
	http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en (data dostępu: 11.08.2014 r.)
Rekomendacje kliniczne	
BSPGHAN 2008	Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG: Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Children in the United Kingdom, UK IBD Working Group on behalf of the British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) October 2008
CAG 2009	Sadowski D.C., Bernstein C.N., Bitton C.N., Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: The use of tumour necrosis factor-alpha antagonist therapy in Crohn's disease, <i>Can J Gastroenterol.</i> 2009 March; 23(3): 185–202.
D'Haens 2010	D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR et al: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? <i>Am J Gastroenterol</i> advance online publication, 2 November 2010; doi: 10.1038/ajg.2010.392
ECCO/ESPGHAN 2014	Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al: Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease, <i>J Crohns Colitis.</i> 2014 Jun 5. pii: S1873-9946(14)00148-2
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010) technology appraisal guidance 187: Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease Includes a review of NICE technology appraisal guidance 40; http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12985/48552/48552.pdf
NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence, Crohn's disease, Management in adults, children and young people, Clinical Guideline 152, 10 October 2012
Prescrire 2014	Prescrire: Adalimumab (Humira) et enfants atteints de maladie de Crohn severe, <i>La Revue Prescrire</i> Fevrier 2014/ Tome n4 No 364
PTG 2012	Łodyga M., Eder P., Bartnik W., et al: Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, <i>Prz Gastroenterol</i> 2012; 7 (6): 317–338
Ueno 2013	Ueno F, Matsui T, Matsumoto T et al: Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan, <i>J Gastroenterol</i> (2013) 48:31–72
Analiza kliniczna	
Billioud 2011	Billioud V., Sandborn W.J., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2011 Apr;106(4):674-84.
Chouliaras 2010	Chouliaras G., Panayiotou J., Dimakou C. et al: Biological agents in paediatric inflammatory bowel disease: A clinical observation study from Greece. <i>Acta Gastro-Enterologica Belgica.</i> 73 (3) (pp 342-348), 2010.

„Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.

Hyams 2000	Hyams J.S., Markowitz J., Wyllie R., Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. <i>J Pediatr.</i> 2000 Aug;137(2):192-6.
Hyams 2007	Hyams J., Crandall W., Kugathasan S., i in, Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. <i>Gastroenterology.</i> 132 (3) (pp 863-873), 2007.
Hyams 2012	Hyams J.S., Griffiths A., Markowitz J. et al: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. <i>Gastroenterology.</i> 2012 Aug;143(2):365-74.e2.
Jarosz 2011	Jarosz M., Zasady prawidłowego żywienia chorych w szpitalach, Instytut Żywności i Żywienia, 2011
Kosinska 2006	Kosinska B.; Diagnostyka Laboratoryjna Nieswoistych Zapalen Jelit; Laboratory Diagnostics Of Nonspecific Inflammatory Bowel Diseases. <i>Nowiny Lekarskie</i> 2006, 75, 4, 382–388;
Kukiełka 2004	Kukiełka A., Iwaszczyszyn J., Anemia w terminalnym okresie choroby nowotworowej – alternatywy postępowania, <i>Acta Academiae Modrevianaee, Kraków</i> 2004:62-71.
Lionetti 2003	Lionetti P., Bronzini F., Salvestrini C., i in., Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics.</i> 18 (4) (pp 425-431), 2003
Malik 2012	Malik S., Ahmed S.F., Wilson M.L. et al: The effects of anti-TNF-alpha treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). <i>Journal of Crohn's and Colitis.</i> 6 (3) (pp 337-344), 2012.
Malik 2011	Malik S., Wong S., Bishop J., et al: Improvement in growth of children with Crohn disease following anti-TNF-alpha therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.</i> 52 (1) (pp 31-37), 2011.
NCT00409682	NCT00409682 – badanie IMAGINE 1; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00409682
Nobile 2014	Nobile S., Gionchetti P., Rizzello F., et al: Mucosal healing in pediatric Crohn's disease after anti-TNF therapy: a long-term experience at a single center, <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 26:458–465
Rosh 2009	Rosh J.R., Lerer T., Markowitz J. et al: Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009 Dec;104(12):3042-9.
Rosenbach 2010	Rosenbach Y., Hartman C., Shapiro R. et al: Adalimumab treatment in children with refractory crohn's disease. <i>Digestive Diseases and Sciences.</i> 55 (3) (pp 747-753), 2010.
Russel 2011	Russell R.K., Wilson M.L., Loganathan S. et al: A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011 Apr;33(8):946-53.
Sinitsky 2010	Sinitsky D.M., Lemberg D.A., Leach S.T. et al: Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn's disease. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology.</i> 25 (4) (pp 810-816), 2010.
Analiza ekonomiczna	
Blackhouse 2012	Blackhouse G., Assasi N., Xie F. et al: Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF-α drugs for refractory Crohn's disease, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6(1): 77-85
Bodger 2009	Bodger K., Kikuchi T., Hughes D., Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data, <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> 2009, 30(3): 265-274
Casellas 2005	Casellas F., Arenas J.I., Baudet J.S. et al: Impairment of Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Spanish Multicenter Study, <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2005, 11(5): 488-496
Dretzke 2011	Dretzke J,Edlin R, RounJ,Connock M, Hulme C,Czczot J,Fry-Smith A, McCabe C, Meads C: A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease, <i>Health Technology Assessment</i> 2011; Vol. 15: No. 6
Kaplan 2007	Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE: Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 26, 1509–1520
Punekar 2010	Punekar Y.S., Sunderland T., Hawkins N. et al: Cost-Effectiveness of Scheduled Maintenance Treatment with Infliximab for Pediatric Crohn's Disease, <i>Value in Health</i> 2010, 13(2): 188-195
Saito 2013	Saito S., Shimizu U., Nan Z. et al: Economic impact of combination therapy with infliximab plus azathioprine for drug-refractory Crohn's disease: A cost-effectiveness analysis, <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2013, 7(2); 167-174
Tang 2012	Tang D.H., Armstrong E.P., Lee J.K., Cost-Utility Analysis of Biologic Treatments for Moderate-to-Severe Crohn's Disease, <i>Pharmacotherapy</i> 2012, 32(6): 515-526
Yu 2009	Yu A.P., Johnson S., Wang S.T. et al: Cost Utility of Adalimumab versus Infliximab Maintenance Therapies in the United States for Moderately to Severely Active Crohn's Disease, <i>Pharmacoeconomics</i> 2009, 27(7): 609-621
Zarządzenie 78_2013_DGL	Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r.
Analiza wpływu na budżet	
Sprawozdanie NFZ 2013	Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.
Rekomendacje finansowe	
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group: Final Appraisal Recommendation Advice No: 2013 – July 2013
HAS 2013	Haute Autorite de Sante: TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 24 July 2013
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium Product Update: adalimumab 40mg solution for injection in a single-use pre-filled syringe, pre-filled pen and a 40mg/0.8mL paediatric vial (Humira®) (No: 880/13)

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza kliniczna, Wersja 1.2, Warszawa, 18 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o
- Zal. 2. [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2, Warszawa, 18 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o
- Zal. 3. [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.2, Warszawa, 18 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o
- Zal. 4. [REDACTED], Humira® (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.2, Warszawa, 14 sierpnia 2014 r., MAHTA Sp. z o.o