



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Humira (adalimumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie choroby
Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-33/2015

Data ukończenia: 20 listopad 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: AbbVie Polska Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

5-ASA	kwas 5-aminosalicylowy
ADA	adalimumab
AGA	ang. <i>American Gastroenterological Association</i>
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AZA	azatiopryna
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i>
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD	Cena Detaliczna
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CHB	Cena Hurtowa Brutto
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 C-reaktywne
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> , współczynnik kosztów-użyteczności
EAN	ang. <i>European Article Number</i>
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
eow	ang. <i>Every-Other-Week</i> , co dwa tygodnie
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> , Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1	ang. <i>Force expiratory volume in first second</i>
GESA	ang. <i>Gastroenterological Society of Australia</i>
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HB	ang. <i>Harvey Bradshaw Index</i> , wskaźnik aktywności Harvey'a Bradshaw'a
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLGT	ang. <i>High Level Group Term</i>
HR	ang. <i>hazard ratio</i> , współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> , ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel diseases</i> , nieswoiste zapalenia jelit
IBDQ	ang. <i>inflammatory bowel disease questionnaire</i> , kwestionariusz pozwalający ocenić jakość życia w nieswoistych zapaleniach jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> , inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności
IFX	infliksymab
IQR	ang. <i>Interquartile Range</i> , rozstęp międzykwartyłowy
ITT	ang. <i>Intention-To-Treat</i> , analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba osób w grupie
n	liczba obserwacji
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>
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i>
OB	odczyn Biernackiego
OBS	obserwacja
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> , iloraz szans
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PICO	ang. <i>Population-Intervention-Comparison-Outcomes</i> , populacja-interwencja-komparator-punkty końcowe
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PP	ang. <i>Per Protocol</i> , analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>
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. 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
RR	ang. <i>Relative Risk</i> , ryzyko względne
RS-13	ang. <i>Rutgeers Score</i> , skala Rutgeersa
RSS	ang. <i>Risk Schering Scheme</i> , instrument podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneus</i> , podskórnie
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNFα	ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> , czynnik martwicy nowotworów-alfa
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
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 2015 r., poz. 345)
WDS	Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość Limitu Finansowania
WZJG	Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego
ZZSK	Zesztywniające 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	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	17
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.3. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.4.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.4.2. Wyniki analizy skuteczności	40
3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
3.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	48
4. Ocena analizy ekonomicznej	50
4.1. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	50
4.2. Opublikowane analizy ekonomiczne	50
4.3. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	51
4.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.5. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.6. Wyniki analizy ekonomicznej	56
4.6.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	56
4.6.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.6.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.6.4. Obliczenia własne Agencji.....	59
5. Ocena analizy wpływu na budżet	60
5.1. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	60
5.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60

5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
5.4. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	63
5.4.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	63
5.4.2. Obliczenia własne Agencji.....	65
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	65
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	65
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	66
9.1. Rekomendacje kliniczne	66
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	66
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	67
11. Opinie ekspertów.....	68
12. Kluczowe informacje i wnioski	70
13. Źródła.....	75
14. Załączniki	77

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 22.07.2015
PLR.4600.846.3.2015.DD

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)

Lek: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055.

Wnioskowane wskazanie: lek stosowany w programie lekowym LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (chLC) (ICD-10 K 50)

Naza programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”.

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
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:
AbbVie Polska Sp. z o. o.
Ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:
AbbVie Ltd.
Abbott 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 22 lipca 2015 r., znak PLR.4600.846.3.2015.DD 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. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Humira (adalimumab), 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 niniejszym raporcie w rozdziale 2.5.3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją*, przedstawiono porównanie wybranych zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” z programem wnioskowanym. Najważniejsza zmiana dotyczy wydłużenia czasu leczenia adalimumabem w programie z 12 miesięcy (program aktualnie obowiązujący) do 24 miesięcy (program wnioskowany).

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 31 sierpnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-33/KC/2014 (data wpływu pisma do MZ: 1 września 2015 r.). Następnie pismem z dnia 1 września 2015 r., znak PLR.4600.846.4.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień.

Pismem z dnia 22 września 2015 r., znak PLR.4600.846.5.2015.DD, Minister zdrowia przekazał do wiadomości Agencji pismo informujące o zawieszeniu postępowania. Z kolei pismem z dnia 13 listopada 2015 r., znak PLR.4600.846.6.2015.DD, poinformowano Agencję o podjęciu zawieszono postępowania.

W dniu 16 listopada 2015 r. (pismo z dnia 13 listopada 2015 r.), pismem znak PLR.4600.846.7.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

1. [REDAKTOWANE] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat*, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.1, Warszawa, 22 września 2015 r.
2. [REDAKTOWANE] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat*, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, Warszawa, 22 września 2015 r.
3. [REDAKTOWANE] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat*, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Warszawa, 28 kwietnia 2015 r.
4. [REDAKTOWANE] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat*, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, Warszawa, 28 kwietnia 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych:

- w ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet nie wskazano autorów niepublikowanego badania ankietowego wskazanego w bibliografii odpowiednio w poz. 12 oraz poz. 9 (§ 8 pkt 2 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

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

Produkt leczniczy Humira stosowany przez okres nie dłuższy niż 12 miesięcy w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K 50)” był dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji, w populacji pacjentów dorosłych oraz w populacji dzieci i młodzieży.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące leku Humira we wskazaniu leczenie chLC

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 269/2014 i 270/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 216/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiolka + 1 strzykawka+1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone a kohelem), kod EAN: 5909990005031, we wskazaniu: stosowany w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia. Stosowanie leku Humira (adalimumab) ma uzasadnienie po niepowodzeniu stosowania lub działaniach niepożądanych w wyniku stosowania infliximabu. W przypadku zastosowania leku Humira bez ograniczeń Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym w wywoływaniu poprawy lub remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny. Ze względu na zaobserwowane i występujące działania niepożądane oraz możliwe działania w długim okresie leczenia terapia powinna być ograniczona do przypadków konieczności zamiany terapii. Ponieważ jego skuteczność jest podobna do infliksymabu, powinien być stosowany w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna inh bitorami TNF (infliksymab, adalimumab).”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fio ka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005031; Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują na skuteczność adalimumabu w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Lek pozwala uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u ok. 40-80% pacjentów oraz redukcję liczby drożnych przetok. Jednocześnie, w ok. 12-miesięcznym okresie obserwacji, u ponad 90% pacjentów obserwowano działania niepożądane w trakcie stosowania adalimumabu, w tym u ponad 20% pacjentów miały one charakter ciężki. Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność adalimumabu jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie, średnie koszty terapii adalimumabem są większe, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji, sugeruje ograniczenie finansowania leku Humira (adalimumab) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat do przypadków niepowodzenia terapii infliksymabem, bądź w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania infliksymabu. W przypadku zastosowania leku Humira bez ograniczeń do wyżej wskazanej subpopulacji, niezbędne jest zapewnienie porównywalnych kosztów obu terapii.”</p>
<p>Stanowisko RP nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „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><u>Uzasadnienie:</u> „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><u>Zalecenia:</u> „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><u>Uzasadnienie:</u> „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>

Zródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji nie była żadna technologia lekowa, mogąca być stosowana we wnioskowanym wskazaniu, po zakończeniu rocznego leczenia biologicznego.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

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.

Naturalny przebieg choroby: chLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różne długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynniki niepomyślnymi rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Źródło: Witanowska 2011, Szczeklik 2014

Poniżej przedstawiono klasyfikacje choroby Leśniowskiego-Crohna, stosowane dla określenia rokowania, wyodrębniania grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Tabela 2. Klasyfikacja wiedeńska i montrealaska chLC

	Klasyfikacja wiedeńska	Klasyfikacja montrealaska
Wiek rozpoznania (A – ang. <i>age at diagnosis</i>)	A1 <40 r.ż. A2 >40 r.ż.	A1 <16 r.ż. A2 17-40 r.ż. A3 >40 r.ż.
Lokalizacja (L- ang. <i>location</i>)	L1 – końcowy odcinek jelita krętego L2 - okrężnica L3 – końcowy odcinek jelita krętego i okrężnica L4 – górny odcinek przewodu pokarmowego	
Przebieg kliniczny (B- ang. <i>behaviour</i>)	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca	B1 – postać zapalna B2 – postać zwężająca B3 – postać drążąca p – zmiany okołoodbytowe (p, gdy występuje, jest dodawane bo B1-B3)

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 obserwuje się podobną 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.

Nie odnaleziono danych dotyczących śmiertelności w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Źródło: Witanowska 2011

Dane NFZ

Według danych przekazanych przez NFZ liczba osób w wieku ≥ 18 lat leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wynosiła w latach 2012-2014 od 670 do 968. Przekazane Agencji dn. 15 września 2015 r. dane za 2015 r. wskazują, że do tej pory w ramach obowiązującego programu (terapia przez okres do 12 miesięcy) leczonych było 818 osób.

Tabela 3. Liczba pacjentów dorosłych (niepowtarzalne numery PESEL) leczonych substancją czynną infliksymab lub adalimumab – program lekowy leczenia chLC

Substancja czynna	2012	2013	2014	2015
infliksymab	317	376	497	383
adalimumab	353	382	471	435
Łącznie	670	758	968	818

Źródło: korespondencja z NFZ

Dodatkowo, NFZ przekazał szacunkowe dane, iż 465 osób w wieku ≥ 18 lat było leczonych powyżej 365 dni, 398 osób w wieku ≥ 18 lat było leczonych powyżej 400 dni, a 364 osób w wieku ≥ 18 lat było leczonych powyżej 500 dni.

Ponadto z otrzymanych danych wynika, że na dzień przekazania zestawienia łączna liczba osób oczekujących na włączenie do programu lekowego wyniosła 263 (z czego 2 przypadki są pilne a pozostałe to przypadki choroby stabilnej). Średni czasu oczekiwania osób dorosłych na włączenie do programu lekowego wynosi: 5 dni.

Dane na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Szacunkowe dane przekazane przez ekspertów poproszonych przez AOTMiT o przekazanie opinii przedstawiono poniżej:

- „Choruje ok. 5 osób na 100 tys. mieszkańców, czyli rocznie zachoruje około 100 osób” – dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii,
- „W roku 2015 w rejestrze chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna pozostawało około 6 000 osób. Szacuje się, że populacja chorych wynosi około 15 000 lub więcej. Z kolei zapadalność na chLC w Europie Zachodniej wynosi 5-5,6/100 000 populacji/rok. Brak badań epidemiologicznych dotyczących Polski, należy jednak przyjąć, że zapadalność kształtuje się jak średnia w Europie pomimo odnotowanego dwukrotnego wzrostu zachorowalności u dzieci i młodzieży w latach 1987-2003. Tak więc Polska nie należy do krajów o zwiększonej zapadalności jak ma to miejsce w północnej części kontynentu” - dr hab. n. med. Maciej Gonciarz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii,
- „Dokładnych danych liczbowych nie można przytoczyć, ponieważ w Polsce nie prowadzono odpowiednich badań epidemiologicznych. W latach 2003-2007 liczba szpitalnych rozpoznań choroby Leśniowskiego-Crohna wyniosła 13 573, co daje średnio 2700 rozpoznań tej choroby rocznie. Około 20% chorych hospitalizowanych może mieć wskazania do leczenia adalimumabem. Wychodząc ze wskaźnika zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Europie (5/100 000) i przy założeniu, że ok. 20% nowych chorych ma wskazania do leczenia adalimumabem, dochodzi się do cyfry 380 nowych chorych rocznie wymagających takiego leczenia” - [REDACTED]

Etiologia i patogenezę

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, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane 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 nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. U większości 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 – wyrosła 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 dorosłych stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności chLC CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*).

Suma uzyskanych punktów oznacza:

- <150 – remisja,
- 150-220 – mała aktywność,
- 220-450 – średnia aktywność,
- >450 – duża aktywność.

Tabela 4. Obliczanie wskaźnika aktywności ChLC (CAI)

Objawy	Punktacja
Liczba luźnych stolców w tygodniu	Suma x 2
Bóle brzucha (w skali 0-3, codziennie przez tydzień)	Suma x 5
Samopoczucie (w skali 0-4 w tygodniu; skala: dobre: 0, średnie: 1-3, okropne: 4)	Suma wszystkich dni tygodnia x 7
Objawy pozajelitowe i powikłania (0 – brak, 1 – za każdy)	Suma x 20
Leki przeciwbiegunkowe (0 – nie, 1 – tak)	x 30
Guz w jamie brzusznej (0 – brak, 1 – wątpliwy, 5 – obecny)	x 10
Hematokryt – kobiety 42, mężczyźni 47	x 6
Masa ciała (% poniżej masy należnej)	x 1

Źródło: Witanowska 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: Szczekliki 2014

Leczenie i cele leczenia

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.

Źródło: Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012

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 (szczegółowo omówiono je w rozdz. 3.2.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*):

- leki przeciwzapalne
 - GKS – prednizon lub prednizolon; w chorobie o lokalizacji krętniczko-kątniczej – budezonid. W chorobie o dużej aktywności - hydrokortyzon lub metyloprednizolon. Po opanowaniu ostrego rzutu dawkę GKS należy zmniejszać stopniowo w ciągu 2–3 mies., nie zawsze możliwe jest całkowite odstawienie;
 - aminosalicylany – sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne, stosowane w razie nieskuteczności lub nietolerancji GKS i w leczeniu podtrzymującym remisję:
 - azatiopryna, merkaptopuryna,
 - metotreksat, w leczeniu podtrzymującym;
- leki biologiczne: infliksymab, adalimumab;
- antybiotyki: w przypadku zmian okołodbytowych - metronidazol, cyprofloksacyna; w chLC o umiarkowanej aktywności, ewentualnie ryfaksymina.

Leczenie objawowe

- Leki przeciwbólowe: ból ciągły - metamizol lub opioidy o niewielkim wpływie na motorykę, np. tramadol; ból kolkowy - leki przeciwcholinergiczne,
- leki przeciwbiegunkowe: difenoksylation z atropiną lub w razie potrzeby; w biegunce po resekcji jelita krętego, spowodowanej upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych - cholestyramina.

Źródło: Bartnik 2012

Rokowanie

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Źródło: Bartnik 2012

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055
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 IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Źródło: dokumenty refundacyjne, ChPL Humira (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 03.2015 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	08.09.2003 r.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.</p> <p>W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].</p> <p>Zalecany schemat dawkowania produktu Humira <u>w okresie indukcji</u> u dorosłych pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego 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 jako dwa wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.</p> <p><u>Po okresie indukcji</u>, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Humira, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Humira. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.</p> <p>Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.</p> <p>U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień.</p> <p>U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.</p>
Zarejestrowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reumatoidalne zapalenie stawów ▪ Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ▪ Osiowa spondyloartropatia ▪ Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) ▪ Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK ▪ Łuszczycowe zapalenie stawów ▪ Łuszczycyca ▪ Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna ▪ Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży ▪ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, jednowodny kwas cytrynowy, cytrynian sodu, dwuwodny diwodorofosforan sodu, dwuwodny fosforan disodu, chlorek sodu, polisorbit 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: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf (dostęp: 03.09.2015 r.), ChPL Humira (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 03.2015 r.)

Produkt leczniczy Humira został zarejestrowany przez FDA dnia 31.12.2002 r.

Źródło:

<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm080402.htm> (data dostępu: 03.09.2015 r.)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: „1050.1, blokery TNF – adalimumab”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: Dokumentacja wniosku

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie wybranych zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K50)” z programem wnioskowanym. Najważniejsza zmiana dotyczy wydłużenia czasu leczenia adalimumabem w programie z 12 miesięcy (program aktualnie obowiązujący) do 24 miesięcy (program wnioskowany) - w tabeli poniżej zmiana ta została pogrubiona i podkreślona. Ponadto w dziale „Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem” w punkcie 8, wymieniono dodatkowo „Przeciwciała anty-HB-s”.

Tabela 8. Porównanie wybranych zapisów aktualnie obowiązującego i wnioskowanego programu lekowego dla adalimumabu

	Aktualnie obowiązujący*	Wnioskowany
Nazwa programu	„Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”	
Kryteria włączenia do programu	<p>Do programu mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku wystąpienia łącznie następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek pacjenta: 18 lat i więcej; 2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy: <ol style="list-style-type: none"> a) braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub c) obecności przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby. <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. Pacjenci leczeni adalimumabem otrzymują i zapoznają się ze specjalną kartą informującą o możliwych zagrożeniach oraz dołączoną do leku ulotką dla pacjenta.</p>	
Kryteria wyłączenia z programu	<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). 	

	Aktualnie obowiązujący*	Wnioskowany
Dawkowanie i sposób podawania	W ramach terapii indukcyjnej: 1) pierwsza dawka adalimumabu wynosi 160 mg we wstrzyknięciu podskórnym; 2) druga dawka adalimumabu wynosi 80 mg podana pacjentowi po 14 dniach od podania pierwszej dawki; 3) trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane pacjentowi po każdym kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 12 tygodnia terapii adalimumabem łącznie. W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnie co 14 dni. Dopuszczalne są uzasadnione 1-2 dniowe odstępstwa od podanego schematu.	
Określenie czasu leczenia w programie	1) Terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni; 2) Leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą) jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.	1) Terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni; 2) Leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą) jednakże nie dłużej niż 24 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.
Zakończenie leczenia	Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku: 1) brak efektów leczenia; 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w punktach od 1 do 3. W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia adalimumabem lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu. 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.	

*Program aktualnie obowiązujący zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (nie uległ zmianie w stosunku do Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego).

Źródło: Dokumentacja wniosku

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię (stosowanie adalimumabu przez 24 miesiące) z wybranym komparatorem, jakim było skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii i obserwacja chorego. W związku z tym, przeprowadzono wyszukiwanie dla interwencji jaką jest skuteczne stosowanie infliksymabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii i obserwacja chorego.

Na podstawie włączonych badań niemożliwe było wykonanie analizy statystycznej dla interwencji badanej względem komparatora, w związku z czym w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki zawarte w poszczególnych publikacjach dotyczące liczby chorych, u których raportowano wystąpienie określonego punktu końcowego oraz parametry ciągle (mediana) z IQR (ang. *Interquartile Range*, rozstęp międzykwartylowy).

Nie odnaleziono badań klinicznych w pełni odpowiadających analizowanej populacji chorych z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oraz innym kryteriom określonym w ocenianym projekcie programu lekowego leczenia chLC.

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy przedstawiono badania oceniające wnioskowaną technologię medyczną w odniesieniu do „klinicznych punktów końcowych” określonych w wytycznych EUnetHTA *Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints*¹ takich jak uzyskanie remisji.

Adalimumab stosowany przez 2 lata

Wyniki dla ocenianej technologii przedstawiono w oparciu o wyniki 5 badań. Wyniki uzyskane na podstawie badania eksperymentalnego *ADHERE* wskazują, iż odsetek pacjentów z remisją kliniczną (wynik w skali CDAI<150) wyniósł 41,9% (populacja ITT) po 27-miesięcznej terapii ADA. Natomiast w badaniu *Papamichael 2012* remisję całkowitą (remisja kliniczna + remisja serologiczna) uzyskało 55,6% chorych po 24 miesiącach stosowania ADA. Na podstawie badania *ADHERE* odpowiedź kliniczną w postaci redukcji wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów po 27 miesiącach podawania ADA, stwierdzono u 64,6% chorych (populacja ITT), natomiast redukcję tego wyniku o co najmniej 100 punktów, uzyskało 58,1% chorych (populacja ITT). Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedzi na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów) na podstawie obserwacyjnego badania *Kestens 2013* wyniósł około 40% po 24-miesięcznej terapii ADA.

Na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* stwierdzono, iż u 20% chorych zaobserwowano całkowite wygojenie błony śluzowej (wynik wskaźnika Rutgeersa=i0) po 24 miesiącach stosowania ADA. Natomiast częściowe gojenie błony śluzowej (wynik RS-i1) uzyskało 40% chorych ogółem, w tym 27,3% chorych z początkowym wynikiem RS-i2 oraz 25% chorych z początkowym wynikiem RS-i3. U pozostałych 40% chorych nie wykazano poprawy (lub nastąpiła ona w niewielkim stopniu) w odniesieniu do aktywności zmian w błonie śluzowej.

Adalimumab/infliksymab stosowany przez rok, a następnie przerwanie terapii

Wyniki dla komparatora przedstawiono za pomocą dwóch prospektywnych badań obserwacyjnych (*Dai 2014*, *Molnar 2013*). Utrzymanie odpowiedzi po zakończeniu rocznego leczenia oceniono przez roczny okres dalszej obserwacji chorych. Przedstawione wyniki dotyczące czasu do nawrotu oraz częstości wystąpienia nawrotu, wskazują, iż w kolejnym roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX, nawrót choroby, może wystąpić u około 21-45% skutecznie leczonych chorych. Odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych w badaniu *Dai 2014* (przy czym w badaniu nie określono definicji tego punktu końcowego), natomiast ponowne uzyskanie remisji klinicznej (wynik w skali CDAI <150) raportowano u 54,7% chorych w badaniu *Molnar 2013*.

Bezpieczeństwo

W obserwacyjnym badaniu *Kestens 2013* nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie 24 miesięcy podawania ADA u chorych. W eksperymentalnym badaniu *Papamichael 2012* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorych leczonych ADA przez 24 miesiące. W badaniu *Kestens 2013*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych mieściła się w granicach 1-16%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były reakcje w miejscu podania (16%), zakażenia oportunistyczne (8%), zakażenia grzybicze (5%), zmiany skórne (5%) oraz dolegliwości mięśni lub stawów (5%). W badaniu *Molnar 2013* w czasie rocznej terapii ADA lub IFX częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,9%. Żadne z raportowanych zdarzeń nie było zdarzeniem ciężkim lub też nie prowadziło do przerwania terapii. Po

¹ <http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-clinical-endpoints>

rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania. Ponadto, w publikacji podano informacje, iż u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu.

Ograniczona możliwość wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Humira, dotyczącego zastosowania go w ramach proponowanego programu lekowego, na podstawie przedstawionych badań wynika m.in. z:

- odmiennych kryteriów włączenia do leczenia biologicznego po nawrocie chLC zastosowanych w badaniach, niż te przedstawione w programie lekowym, oraz
- niezgodności w zakresie: charakterystyki włączanych pacjentów z kryteriami kwalifikacji do ocenianego projektu programu lekowego (w niektórych badaniach populację stanowili pacjenci z umiarkowaną-ciężką postacią chLC, ponadto do oceny aktywności oraz stopnia zaawansowania chLC w niektórych badaniach używano skal innych niż skala CDAI wymieniona w treści programu lekowego), czy różnic w sposobie dawkowania adalimumabu (niższa dawka indukcji remisji w jednym z badań; możliwość eskalacji dawki w większości badań w leczeniu podtrzymującym – z adalimumabu stosowanego co 2. tygodnie, na adalimumab stosowany cotygodniowo; brak dokładnych informacji na temat zastosowanego schematu leczenia).

3.2. Alternatywne technologie medyczne

3.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych, przeprowadzono w dniu 09.09.2015 r. Do niniejszego raportu włączano dokumenty opublikowane po roku 2010, w języku polskim lub angielskim, najbardziej aktualne dla danego regionu/kraju. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich:

- amerykańskie *American Gastroenterological Association (AGA)* z 2013 r.,
- australijskie *Gastroenterological Society of Australia (GESA)* z 2013 r.,
- polskie *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii* z 2012 r.,
- światowe wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych z 2012 r.,
- brytyjskie *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* z 2012 r.,
- europejskie *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* z 2010 r.

Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie leków antyTNF α zarówno w indukcji remisji jak i podtrzymaniu remisji. Jedynie światowe wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych z 2012 r. odnoszą się wyłącznie do infliksymabu (na czas wydania wytycznych jedynie infliksymab był zatwierdzony do stosowania w chLC w Europie, Kanadzie i Australii).

Wytyczne AGA 2013 zalecają w indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną-ciężką chLC stosowanie leków antyTNF α (infliksymabu, adalimumabu), które w porównaniu z placebo silniej indukują remisję u pacjentów opornych na inne terapie. W leczeniu podtrzymującym dla podtrzymania remisji uzyskanej po leczeniu lekami z grupy antyTNF α lub kortykosteroidami wytyczne te także zalecają stosowanie leków antyTNF α (wymieniono: infliksymab, adalimumab i certolizumab).

Wytyczne GESA 2013 zalecają leki antyTNF α (adalimumab, infliksymab) w chLC o przebiegu umiarkowanym-ciężkim dla podtrzymania remisji u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (z wysokim wynikiem w skali CDAI, stonią lub rozległym zapaleniem jelita cienkiego) oraz u chorych z nawrotowymi przetokami.

Polskie Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r. zalecają w razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów leki immunosupresyjne lub antyTNF α w monoterapii lub w skojarzeniu. W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wytyczne zalecają weryfikację dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostrenie choroby przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki antyTNF α . **Ponadto, wg tych wytycznych, obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami antyTNF α . W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku.** W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.

Wytyczne NICE 2012 zalecają stosowanie w indukcji remisji i podtrzymaniu remisji adalimumab i infliksymab, które zalecane są w ciężkiej postaci chLC, u chorych, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (leki immunomodulujące i/lub GKS) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do standardowej terapii.

Leki te powinny być podawane do momentu niepowodzenia leczenia (włączając w to konieczność przeprowadzenia operacji chirurgicznej) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Po tym czasie należy ponownie ocenić stan pacjenta celem oceny, czy dalsze leczenie jest wskazane. Leczenie należy rozpoczynać lekiem tańszym. Leczenie infliksymabem/adalimumabem powinno być kontynuowane, jeśli istnieją pewne przesłanki, że choroba postępuje (objawy kliniczne, markery biologiczne, badanie lekarskie, ewentualnie endoskopia). Należy rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia. **Należy rozważyć ewentualne leczenie u osób w stanie stabilnej remisji. Po upływie 12 miesięcy należy znowu poddać ocenie chorego. Osoby, u których nawrót choroby występuje po zakończeniu leczenia powinny mieć możliwość rozpoczęcia leczenia ponownie.**

Wytyczne ECCO 2010 zalecają w indukcji remisji aktywnej ciężkiej chLC dla osób z nawrotem i aktywną postacią chLC terapię lekami antyTNF α z lub bez immunomodulatorów. Wytyczne podkreślają, że leki antyTNF α mają podobną skuteczność i profil zdarzeń niepożądanych, zatem wybór konkretnego leku zależy od jego dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta, kosztów i wytycznych narodowych. W przypadku nietolerancji odpowiednia jest zmiana na inny lek antyTNF α . **W podtrzymaniu remisji nie wydano rekomendacji odnośnie długości trwania terapii metotreksatem lub antyTNF α , jednakże przedłużona terapia może być rozważana, jeśli zostanie uznane to za niezbędne.**

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” u osób dorosłych finansowany jest adalimumab i infliksymab, jednak wg zapisów obowiązującego programu lekowego:

- „Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” oraz „W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”;
- „Leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej” oraz „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”.

Oznacza to, że w Polsce leczenie chorych z ciężką czynną postacią chLC trwa 1 rok. Po tym czasie następuje przerwanie terapii biologicznej, a następnie w przypadku wystąpienia zaostrzenia możliwa jest ponowna kwalifikacja po upływie 8/16 tygodni.

Przekazane stanowiska ekspertów klinicznych, poproszonych przez Agencję o opinię, wskazują, że obecnie w Polsce w leczeniu chLC stosowane są aminosalicylany, sterydy, leki immunosupresyjne i leki antyTNF α .

Zebrane wytyczne i opinie ekspertów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu choroba Leśniowskiego-Crohna

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	<p>American Gastroenterological Association (AGA)</p> <p>2013 r.</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania tiopuryn, metotreksatu i leków biologicznych anty-TNFα w indukcji i podtrzymaniu remisji w chorobie Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Indukcja remisji u pacjentów z umiarkowaną-cieŜką chLC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zaleca się monoterapii tiopurynami (poziom rekomendacji: niski, jakość dowodów: umiarkowana). ▪ Nie zaleca się stosowania metotreksatu (poziom rekomendacji: niski, jakość dowodów: niska). ▪ <u>Zaleca się stosowanie leków antyTNFα (poziom rekomendacji: wysoki, jakość dowodów: umiarkowana). Leki antyTNFα (infliksymab, adalimumab) w porównaniu z placebo silniej indukują remisję u pacjentów opornych na inne terapie (mesalazyne, antybiotyki, GKS, immunomodulatory).</u> ▪ Zaleca się stosowanie leków antyTNFα w monoterapii nad monoterapią tiopuryną (poziom rekomendacji: niski, jakość dowodów: umiarkowana). Wykazano, że infliksymab (IFX) z połączeniu z azatiopryną miał przewagę nad azatiopryną w monoterapii w indukcji remisji u chorych nieleczonych IFX i azatiopryną. Leki antyTNFα mają przewagę nad PLC, której nie wykazano w przypadku tiopuryn w indukcji remisji u chorych, którzy nie odpowiedzieli na standardowe terapie. Terapia powyŜej jednego roku nie wiązała się ze zwiększeniem odsetka powaŜnych infekcji wśród osób stosujących IFX w porównaniu z azatiopryną. <u>Nie ma badań bezpośrednio porównujących adalimumab z tiopurynami, jednak wydaje się, Ŝe wyniki dla porównania infliksymabu z azatiopryną można ekstrapolować na adalimumabu.</u> ▪ Zaleca się stosowanie leków antyTNFα w połączeniu z tiopurynami nad monoterapią tiopurynami (poziom rekomendacji: wysoki, jakość dowodów: wysoka) Wykazano przewagę połączenia infliksymabu z azatiopryną nad monoterapią azatiopryną. Nie ma badań bezpośrednio porównujących adalimumab i tiopuryny z tiopurynami, jednak wydaje się, Ŝe wyniki dla porównania infliksymabu i azatiopryny z azatiopryną można ekstrapolować na adalimumab. Terapia łączona infliksymab+azatiopryna w okresie leczenia ponad 1 rok nie wiązała się z zwiększeniem odsetka powaŜnych infekcji. ▪ Zaleca się stosowanie leków antyTNFα w połączeniu z tiopurynami nad monoterapią lekami antyTNFα (poziom rekomendacji: niski, jakość dowodów: umiarkowana). Leczenie infliksymabem z azatiopryną miało przewagę nad infliksymabem w monoterapii u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia. Korzyści z terapii łączonej pozostają niepewne u pacjentów, u których nie powiodła się terapia tiopurynami. Przewaga terapii łączonej antyTNFα+tiopuryny nad monoterapią antyTNFα pozostaje takŜe niepewna w odniesieniu do innych niŜ infliksymab leków. Niepewna jest takŜe porównywalna efektywność terapii łączonej antyTNFα+tiopuryny z terapią antyTNFα+metotreksat. <p>Leczenie podtrzymujące w pacjentów z chLC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się stosowanie tiopuryn nad brakiem terapii immunomodulującej w podtrzymaniu remisji wolnej od steroidów (poziom rekomendacji: wysoki; jakość dowodów: umiarkowana). ▪ Zaleca się stosowanie metotreksatu nad brakiem terapii immunomodulującej w podtrzymaniu remisji wolnej od steroidów (poziom rekomendacji: niski; jakość dowodów: niska). ▪ <u>Zaleca się stosowanie leków antyTNFα nad brakiem terapii antyTNFα dla podtrzymania remisji uzyskanej po leczeniu lekami z grupy anty-TNF lub kortykosteroidami (poziom rekomendacji: wysoki; jakość dowodów: wysoka). Wymieniono: infliksymab, adalimumab i certolizumab. Leczenie podtrzymujące tymi lekami nie jest związane ze zwiększeniem się odsetka powaŜnych infekcji, ryzyka chłoniaka. Mogą wystąpić infekcje oportunistyczne.</u> ▪ Nie wydano zalecenia za lub przeciwko stosowaniu połączenia leków antyTNFα z tiopuryną w porównaniu do leków antyTNFα stosowanych w monoterapii dla podtrzymania remisji uzyskanej poprzez stosowanie połączenia tych leków (brak rekomendacji, jakość dowodów: niska). <p><u>Poziomy rekomendacji:</u> Niski – nie określono Wysoki – wysoka lub średnia jakość ogólnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interwencji; brak lub niewie ka niepewność dotycząca poŜądanych i niepoŜądanych efektów leczenia; brak lub niewie ka niepewność dotycząca potrzeb i preferencji chorych w zakresie interwencji i jej skutków; brak lub niewie ka niepewność dotycząca zbyt duŜych kosztów interwencji w porównaniu do oczekiwanych korzyści</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> nie określono</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> wytyczne powstały przy uŜyciu metodologii GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>), draft wytycznych powstał dzięki AGA Institute Guideline Panel i został zrewidowany przez Clinical Practice and Quality Management Committee oraz zatwierdzony przez AGA Institute Governing Board. Wytyczne zostały opublikowane celem dalszej oceny przez osoby zainteresowane oraz zatwierdzone przez ekspertów.</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	Gastroenterological Society of Australia (GESA) 2013 r.	<p><u>Źródło finansowania:</u> jeden z autorów wytycznych zadeklarował powiązania finansowe z firmami Shire, Salix, Centocor i UCB.</p> <p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach zapalnych jelit, w tym w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Poniżej przedstawiono zalecenia dla postępowania w chLC u chorych z ciężką postacią chLC.</p> <p>Wytyczne wymieniają m.in. aminosalicylany, GKS, leki immunomodulujące, leki biologiczne (adalimumab, infliksymab) i antybiotyki.</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminosalicylany są wymienione w postaci łagodnej-umiarkowanej chLC. W przypadkach cięższych postaci choroby możliwe jest zastosowanie połączenia aminosalicylanów z doustnymi GKS. ▪ Kortykosterydy (np. prednizon) – w przypadku nasilenia objawów u pacjentów z ciężkim przebiegiem chLC lub u osób, które nie odpowiedziały na leczenie aminosalicylanami, mają nietolerancję leczenia lub efekty uboczne. GKS są wymienione do stosowania w postaci umiarkowanej/ciężkiej chLC. W przypadku pogorszenia się stanu pacjenta po doustnych GLS należy rozważyć podanie dożylnych GKS. Podkreślono, że monoterapia GKS bez rozważenia dołączenia leków biologicznych lub immunomodulujących przedłuża czas podawania GKS, co jest niekorzystne dla pacjenta. Kortykosteroidy, w tym budezonid nie są zalecane w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu indukcji remisji w chLC. ▪ Antybiotyki – mogą być stosowane w indukcji remisji, ale nie w podtrzymaniu remisji. Stosowane są w leczeniu powikłań chLC (np. przetoki, ropnie odbytu) <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki immunomodulujące (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat), stosowane dla zapobiegania lub zmniejszenia sterydozależności. Nie są stosowane w indukcji remisji ze względu na późny początek działania. Stosowane w przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> – spodziewanego ciężkiego lub ciężkiego przebiegu chLC, – wystąpienia sterydozależności, – w przypadkach, kiedy niezbędny jest drugi kurs GKS z powodu nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy od pierwszego kursu GKS, – kiedy konieczne jest uniknięcie dalszego podawania GKS (osteoporoza, cukrzyca, otyłość). <p>Wytyczne wymieniają też takrolimus i cyklosporynę A – w terapii ratunkowej, przy ciężkim przebiegu choroby, przy braku odpowiedzi na dożylny GKS.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leki biologiczne (adalimumab, infliksymab) – dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (z wysokim wynikiem w skali CDAI, stonią lub rozległym zapaleniem jelita cienkiego) oraz u chorych z nawrotowymi przetokami. <p>Wytyczne wymieniają też możliwość leczenia chirurgicznego.</p> <p><u>Poziomy rekomendacji:</u> nie określono <u>Jakość dowodów:</u> nie określono <u>Metodyka wytycznych:</u> nie podano <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>
Polska	Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 r.	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Wytyczne uwzględniają także zalecenia <i>European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)</i>, w wersji zmodyfikowanej i dostosowanej do polskich realiów.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie można jednoznacznie przewidzieć przebiegu choroby w chwili rozpoznania. Jednakże występowanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (palenie tytoniu, młody wiek w chwili rozpoznania, postać zwężająca i przetokowa, rozległe zajęcie jelita) powinno zawsze być brane pod uwagę przy planowaniu strategii postępowania terapeutycznego. (A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ 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. (A – 88,9%, B – 11,1%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ Lekami pierwszego wyboru w osiąganiu remisji w chwili rozpoznania choroby są steroidy. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ W razie steroidooporności, sterydozależności lub nietolerancji steroidów należy zastosować leki immunosupresyjne lub anti-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. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ Leczenie immunosupresyjne tiopurynami (azatiopryna lub 6-merkaptopuryna) jest zalecane jako podstawowe w terapii podtrzymującej. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wskazana jest weryfikacja dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostrenie choroby przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki antyTNF. (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. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ Leczenie antyTNF 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. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ Obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami antyTNF. 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. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ W przypadku pierwotnej nieskuteczności jednego z preparatów antyTNF należy rozważyć leczenie innym preparatem. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) ▪ W przypadku wtórnej utraty skuteczności leku antyTNF należy w pierwszej kolejności rozważyć intensyfikację terapii dotychczasowym preparatem albo włączenie lub optymalizację leczenia skojarzonego. (A – 100%, B – 0%, C – 0%, D – 0%, E – 0%) <p>Poziom poparcia A - akceptacja w całości; B - akceptacja z pewnym zastrzeżeniem; C - akceptacja z poważnym zastrzeżeniem; D - odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem; E - odrzucenie w całości</p> <p>Metodyka wytycznych: wytyczne oparte na wynikach badań klinicznych oraz zaleceniach ekspertów w zakresie postępowania w chLC. Stopień akceptacji przedstawionych stwierdzeń oceniono na podstawie głosowania Grupy. Poziom poparcia dla każdego stwierdzenia wyrażono w pięciostopniowej skali.</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>
Świat	<p>Wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych</p> <p>2012 r.</p> <p>(Feagan 2012)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania infliksymabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (na czas wydania wytycznych jedynie infliksymab był zatwierdzony do stosowania w chLC w Europie, Kanadzie i Australii).</p> <p>U chorych na chLC zaleca się stosowanie leków anty-TNF (infliksymab). Infliksymab indukuje gojenie się błony śluzowej jelit, zapobiega uszkodzeniom jelita, zmniejsza hospitalizacje i konieczność leczenia chirurgicznego.</p> <p>Korzyści z leczenia IFX, w postaci gojenia się błony śluzowej jelit, zapobieganiu uszkodzeniom błony śluzowej jelit, remisji są większe, jeżeli lek stosowany jest wcześniej u chorych wysokiego ryzyka oraz u chorych z aktywną postacią choroby, niż gdy jest stosowany jako II linia leczenia.</p> <p>Poziomy rekomendacji: nie określono Jakość dowodów: nie określono Metodyka wytycznych: konsensus ekspertów Źródło finansowania: Merck, Sharp i Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ., autorzy wytycznych zadeklarowali różne powiązania finansowe z firmami farmaceutycznymi</p>
Wielka Brytania	<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</p> <p>2012 r.</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci, młodzieży i dorosłych.</p> <p>Należy podkreślić, że aktywna, ciężka postać chLC jest zdefiniowana na potrzeby wytycznych jako: ciężki stan kliniczny i 1 lub więcej następujących objawów: utrata masy ciała, ostry ból brzucha i częste stolce (3/4 na dzień i więcej). Osoby z aktywną ciężką postacią chLC mogą, ale nie muszą, mieć przetoki lub manifestacje pozajelitowe choroby. Punktacja w skali CDAI dla tej postaci określa się jako 300 i więcej, wskaźnik HB 8-9 i więcej.</p> <p>Indukcja remisji</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaleca się stosowanie GKS (prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon podawany dożylnie) w indukcji remisji u chorych z pierwszymi objawami lub pojedynczym zaostreniem choroby w czasie 12 miesięcy, ▪ u chorych, z jedną lub więcej zmian dystalnych, którzy nie tolerują standardowej terapii GKS lub jest ona przeciwwskazana lub nie chcą jej otrzymywać należy rozważyć budezonid, gdy wystąpią pierwsze objawy lub pojedyncze zaostrenie choroby w czasie 12 miesięcy, ▪ chorzy, którzy odmawiają, nie tolerują lub u których GKS są przeciwwskazane, należy rozważyć leczenie 5-ASA, gdy wystąpią pierwsze objawy lub pojedyncze zaostrenie choroby w czasie 12 miesięcy, ▪ nie zaleca się stosowania budezonidu lub 5-ASA w ciężkiej postaci chLC lub jej zaostreniach,

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie zaleca się azatiopryny, merkaptopuryny lub metotrekstau w monoterapii dla indukcji remisji. ❖ Terapia dodana: <ul style="list-style-type: none"> ▪ należy rozważyć dodanie azatiopryny lub merkaptopuryny do standardowych GKS lub budezonidu w indukcji remisji chLC, jeżeli wystąpiły dwa lub więcej zaostrzenia choroby w czasie 12 miesięcy lub dawki GKS nie mogą być zmniejszone, ▪ należy rozważyć podanie metotreksatu do standardowych GKS lub budezonidu w indukcji remisji u chorych nietolerujących azatiopryny lub merkaptopuryny lub u których poziom metylotransferazy tiopuryny jest niski, jeżeli wystąpiły dwa lub więcej zaostrzenia choroby w czasie 12 miesięcy lub dawki GKS nie mogą być zmniejszone, ❖ Inflixymab i adalimumab Leki te, zgodnie ze swoimi wskazaniami, zalecane są w ciężkiej postaci chLC, u chorych, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (leki immunomodulujące i/lub GKS) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do standardowej terapii. Leki te powinny być podawane do momentu niepowodzenia leczenia (włączając w to konieczność przeprowadzenia operacji chirurgicznej) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Po tym czasie należy ponownie ocenić stan pacjenta celem oceny, czy dalsze leczenie jest wskazane. Leczenie należy rozpoczynać lekiem tańszym. Leczenie inflixymabem/adalimumabem powinno być kontynuowane, jeśli istnieją pewne przesłanki, że choroba postępuje (objawy kliniczne, markery biologiczne, badanie lekarskie, ewentualnie endoskopia). Należy rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u osób w stanie stabilnej remisji. Po upływie 12 miesięcy należy znowu poddać ocenie chorego. Osoby, u których nawrót choroby występuje po zakończeniu terapii powinny mieć możliwość rozpoczęcia leczenia ponownie. <p><u>Podtrzymanie remisji</u> Należy przedyskutować z pacjentem postępowanie lecznicze w czasie remisji chLC, uwzględniające zarówno dalsze leczenie, jak i jego brak. Postępowanie dla osób, które decydują się na dalsze leczenie podtrzymujące remisję:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ należy zaoferować azatioprynę, merkaptopurynę w monoterapii, kiedy były stosowane uprzednio ze standardowymi GKS lub budezonidem w indukcji remisji, ▪ należy rozważyć azatioprynę lub merkaptopurynę dla podtrzymania remisji chorych, którzy uprzednio nie otrzymywali tych leków (szczególnie dla osób z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi), ▪ należy rozważyć metotreksat dla podtrzymania remisji wyłącznie u chorych, którzy potrzebowali metotreksatu w indukcji remisji lub otrzymywali, ale nie tolerowali azatiopryny/merkaptopuryny w podtrzymaniu remisji lub mają przeciwwskazania do stosowania azatiopryny/merkaptopuryny, ▪ nie zaleca się stosowania standardowych GKS lub budezonidu, ▪ adalimumab i inflixymab mogą być stosowane przy spełnieniu tych samych warunków co wymienione w indukcji remisji dla tych leków. <p><u>Poziomy rekomendacji:</u> nie określono <u>Jakość dowodów:</u> nie określono <u>Metodyka wytycznych:</u> przegląd systematyczny, konsensus ekspertów i konsultacje społeczne <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>
Europa	<p><i>European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)</i></p> <p>2010 r.</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna w zależności od jej ciężkości (w ramach AWA opisano wyłącznie postać ciężką).</p> <p><u>Indukcja remisji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna ciężka postać chLC zlokalizowanej w okolicy krętniczko-kałniczej powinna być początkowo leczona systemowymi GKS. Dla osób z nawrotem i aktywną postacią chLC odpowiednia jest terapia lekami antyTNFα z lub bez immunomodulatorów. Dla osób z rzadkimi nawrotami chLC należy ponownie rozpocząć terapię GKS z lekami immunomodulującymi. Pod uwagę można brać także interwencję chirurgiczną [5C]. ▪ Leki antyTNFα mają podobną skuteczność i profil zdarzeń niepożądanych, zatem wybór konkretnego leku zależy od jego dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta, kosztów i wytycznych narodowych [5I]. ▪ Utrata odpowiedzi na leki antyTNFα powinna prowadzić do ponownej oceny ciężkości choroby i rozważenia leczenia chirurgicznego. Dla aktywnej postaci choroby skrócenie czasu pomiędzy kolejnymi dawkami leków lub zwiększenie dawki leków jest odpowiednią opcją przed zmianą leku. Zmiana na kolejny lek jest efektywną strategią, ale zmniejsza liczbę przyszłych opcji terapeutycznych. W przypadku nietolerancji odpowiednia jest zmiana na inny lek antyTNFα. U niektórych pacjentów występuje odpowiedź na 3 kurs terapii antyTNFα, jednakże należy także rozważyć leczenie chirurgiczne. Pierwotny brak odpowiedzi w chLC może być określony w czasie 12 tygodni, po czym można zastosować inny lek antyTNFα w aktywnej chLC. ▪ Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia infekcji oportunistycznych w trakcie terapii lekami antyTNFα [5K].

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p><u>Choroba o lokalizacji w okrężnicy:</u> u osób z aktywną postacią chLC o umiarkowanym-ciężkim nasileniu z nawrotem - zalecana jest terapia antyTNFα bez lub w połączeniu z lekami immunomodulującymi. Dla osób z rzadkimi nawrotami chLC należy ponownie rozpocząć terapię GKS z lekami immunomodulującymi. Przed rozpoczęciem terapii immunomodulującej lub antyTNFα należy także rozważyć leczenie chirurgiczne.</p> <p><u>Choroba o lokalizacji w jelicie cienkim postać umiarkowana-ciężka o rozległej postaci:</u> zaleca się systemowe GKS i tiopuryny lub metotreksat. Dla pacjentów z nawrotem właściwą opcją jest terapia antyTNFα z lub bez azatiopryny. Zaleca się leczenie żywieniowe, we wczesnym stadium choroby można rozważyć leczenie chirurgiczne [5E]. Pacjenci z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi powinni otrzymywać tiopuryny, metotreksat i lub leki antyTNFα [5F].</p> <p><u>Choroba o lokalizacji w przelyku, dwunastnicy i żołądku:</u> zaleca się terapię inhibitorami pompy protonowej, gdy jest to wskazane systemowymi GKS i tiopurynami lub metotreksatem. W ciężkiej postaci chLC lub w nawrotach wskazana jest terapia antyTNFα [5G]</p> <p><u>Leczenie w zależności od odpowiedzi na chorobę:</u> nawrotowa aktywna chLC oporna na GKS powinna być leczona terapią anty-TNFα z lub bez tiopuryną lub metotreksatem [5H]</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gdy remisja została osiągnięta za pomocą GKS: tiopuryny lub metotreksat [6A]. ▪ W przypadku nawrotu: zwiększenie dawki leczenia podtrzymującego. Nie stosuje się GKS [6B]. ▪ Dla chorych z rozległą postacią chLC: azatiopryna. ▪ Dla chorych sterydozależnych: tiopuryny lub metotreksat bez lub z lekami antyTNFα [6D]. ▪ Chorzy otrzymujący azatioprynę lub merkaptopurynę z nawrotem: ocena skuteczności terapii i optymalizacja dawki, ewentualnie zmiana terapii na metotreksat lub ant-TNFα [6E]. ▪ Gdy remisja została osiągnięta za pomocą antyTNFα – rozważenie terapii antyTNFα oraz ewentualne dodanie do tej terapii azatiopryny [6F]. ▪ Osoby z remisją otrzymujące azatioprynę jako leczenie podtrzymujące: rozważenie odstawienia leczenia po 4 latach utrzymywania się remisji [6G]. ▪ Nie wydano rekomendacji odnośnie długości trwania terapii metotreksatem lub antyTNFα, jednakże przedłużona terapia może być rozważana, jeśli zostanie uznane to za niezbędne [6H]. <p><u>Poziomy rekomendacji:</u> Poziom A – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 1 poziomie Poziom B – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 2 lub 3 poziomie lub na podstawie ekstrapolacji wyników z badań o sile dowodów na 1 poziomie Poziom C – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 4 poziomie lub na podstawie ekstrapolacji wyników z badań o sile dowodów na 2 lub 3 poziomie Poziom D – rekomendacja oparta na badaniach o sile dowodów na 5 poziomie lub na podstawie niepokojąco sprzecznych lub niejednoznacznych badań na każdym poziomie</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> 1a – dowody otrzymano z przeglądów systematycznych opartych na homogenicznych badaniach randomizowanych 1b – dowody otrzymano z badań randomizowanych (z wąskim przedziałem ufności wyników) (CI ang. <i>confidence interval</i>) 2a – dowody otrzymano z przeglądów systematycznych opartych na homogenicznych badaniach kohortowych. 2b – dowody otrzymano z badań kohortowych (włączając badania randomizowane o niskiej jakości np. w których udział chorych w follow-up wynosił <80%) 3 – dowody otrzymano z homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych lub przeglądów systematycznych opartych na tych badaniach 4 – dowody otrzymano z opisów przypadków (lub badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych o niskiej jakości) 5 – dowody otrzymano na podstawie opinii eksperta bez jej oceny krytycznej lub na podstawie aktualnej wiedzy medycznej, stanowiska badacza lub zasad pierwszeństwa</p> <p><u>Źródło:</u> https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_definitions_diagnosis.pdf (dostęp: 10.09.2015 r.)</p> <p><u>Metodyka wytycznych:</u> konsensus ekspertów oparty na przeglądzie (b.d. na temat metodyki przeglądu).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości 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
dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	„Podstawowe leczenie opiera się na stosowaniu mesalazyny, której skuteczność w leczeniu choroby Crohna jest kwestionowana. Inne leki to steroidy (które należy stosować jak najkrócej) oraz leki immunosupresyjne (tiopuryny, metotrexat)”.	„Dotyczy to wszystkich wymienionych (...) leków” [w kolumnie <i>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</i> – dop. Agencja].	„Preparaty mesalazyny – skuteczność podważana, steroidy kory nadnerczy – tylko w zaostrzeniu choroby”.	„Duża skuteczność dotyczy tiopuryn, a w szczególności azatiopryny, ale nie dotyczy ona wszystkich pacjentów (obserwuje się poważne objawy uboczne, brak tolerancji lub brak działania). Ograniczeniem jest także czas leczenia”.	„Leczenie zaostrzeń – steroidy, leczenie podtrzymujące – leki immunosupresyjne i leki biologiczne czyli przeciwciała anty TNF alfa”.
dr hab. n. med. Maciej Gonciarz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii	1. Infliksymab (Remicade) – można ocenić jedynie docelową liczbę chorych leczonych lekiem anty TNF α i jest to wspólna liczba dla adalimumabu i infliksymabu. Wydaje się, że większość chorych będzie leczona adalimumabem, ponieważ jest on lekiem podawanym podskórnym, nieindukującym wstrząsów, niewymagającym hospitalizacji celem podawania lekarstwa. 2. Leki immunomodulacyjne (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) – większość chorych z chLC 3. Steroidy (prednizon, budezonid) – większość chorych z chLC 4. Kwas 5-aminosalicylowy – uzasadnione jest stosowanie 5-ASA jedynie w niektórych postaciach chLC.	„Celem leczenia u chorych na chLC w chwili obecnej jest uzyskanie, a następnie podtrzymanie remisji wolnej od steroidów. Tak więc szersze zastosowanie terapii anty TNF α powinno prowadzić do zmniejszenia liczby chorych przewlekle stosujących steroidy, zwłaszcza systemowo a w związku z powyższym można spodziewać się ograniczenia kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych po steroidach”.	„Steroidy systemowo, Steroidy systemowo+immunomodulatory”.	„Najskuteczniejszą terapią jest stosowanie leków biologicznych anty TNF α . Uzasadnienie podano w (...)” [tabela 10, rozdz. 11. <i>Opinie ekspertów</i> , kolumna 1 – dop. Agencja].	1. Adalimumab (Humira), 2. Infliksymab (Remicade).
	„W chorobie Leśniowskiego-Crohna stosuje się kilka grup leków w zależności od lokalizacji i aktywności zapalenia jelit. Są to: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego – 40%, glukokortykosteroidy – 50%, tiopuryny – 30%. Ponad 100% wynika z tego, że u części chorych stosuje się kilka grup leków jednocześnie. W przypadku nieskuteczności tych leków może być wskazana operacja resekcji jelita cienkiego i/lub grubego”.	„Adalimumab może zastąpić wszystkie wymienione sposoby leczenia oraz zmniejszyć liczbę chorych kierowanych na zabieg resekcyjny. W szczególności ważne jest zastąpienie lub zmniejszenie dawki glukokortykosteroidów obciążonych poważnymi działaniami niepożądanymi”.	„Najtańszym leczeniem jest stosowanie glukokortykosteroidów, obciążone jednak działaniami niepożądanymi i nie zapobiegające nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna”.	„Leczenie glukokortykosteroidami i tiopurynami jest skuteczne w 60-70% przypadków choroby Leśniowskiego-Crohna. Jeśli to leczenie nie wywołało trwalszej poprawy, chorzy otrzymywali do tej pory propozycję operacji. Nawet operacja nie zawsze zapobiega nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna (nawroty zdarzają się u ok. połowy chorych w ciągu 3 lat). Za najskuteczniejsze leczenie farmakologiczne uważane jest obecnie leczenie biologiczne, w tym leczenie adalimumabem”.	„Leczeniem rekomendowanym może być każda z wymienionych wcześniej technologii w zależności od lokalizacji, aktywności i powikłań choroby”.

Źródło: korespondencja z ekspertami

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaz ki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 363,63	4 363,63	bezpłatne	0
Infliksymab	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1 584,36	1 663,58	1 508,22	bezpłatne	0
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.a 20 ml	5909990900114		2 113,8	2 219,49	1 508,22	bezpłatne	0
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305		1 436,4	1 508,22	1 508,22	bezpłatne	0

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

3.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla adalimumabu stosowanego przez dwa lata w populacji chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wnioskodawca wskazał przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii	<p>„Najbardziej uzasadniony wydaje się (...) wybór jako komparatora braku terapii biologicznej po roku skutecznej terapii w ramach <i>Programu lekowego</i>. Takie postępowanie odzwierciedla bowiem aktualną praktykę kliniczną. Należy podkreślić, że w przypadku przerwania skutecznej terapii dalsze postępowanie terapeutyczne jest zindywidualizowane i dostosowane do aktywności choroby w momencie zakończenia udziału w <i>Programie lekowym</i>. Zgodnie z informacjami odnalezionymi w badaniu retrospektywnym <i>Waugh 2010</i> chorzy w momencie przerwania skutecznej terapii IFX, kontynuowali to samo leczenie, które stosowali w skojarzeniu z terapią biologiczną. Wśród leków wymienianych w badaniu, chorzy stosowali azatioprynę (44%), metotreksat (19%), mesalazynę (15%), merkaptopurynę (4%) i/lub budezonid (2%). Ponadto, aż 27% chorych nie stosowało żadnego leczenia po przerwaniu terapii biologicznej. Powyższe badanie wskazuje na znaczną różnorodność stosowanego leczenia, które dodatkowo może ulegać dynamicznym zmianom przy występowaniu zaostrzeń objawów choroby. W związku z powyższym, niemożliwe jest szczegółowe doprecyzowanie jakie leki standardowo przyjmowane są przez chorego po przerwaniu skutecznego stosowania adalimumabu po roku skutecznej terapii tym lekiem. Spośród ww. leków mogących stanowić praktykę kliniczną po zakończeniu terapii biologicznego, obecnie w Polsce finansowane w ramach leczenia dorosłych chorych na chLC są: azatiopryna, budezonid, metotreksat, merkaptopuryna oraz mesalazyna.</p> <p>Na podstawie przedstawionej (...) analizy stwierdzono, że komparatorem dla adalimumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (...), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii”.</p>	Wybór zasadny

3.3. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w przeprowadzonym w dniu 04.02.2015 r. w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), The Cochrane Library i CRD wyszukiwaniu badań wtórnych odnalazł 3 przeglądy systematyczne dotyczące oceny efektywności stosowania leków z grupy antyTNF α , w tym adalimumabu stosowanego przez 2 lata, u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna: *Kopylov 2014*, *Huang 2011* i *Oussalah 2010*. Ostatecznie do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 z nich: *Huang 2011* i *Oussalah 2010*. Przyczyną tego jest fakt, że mimo włączenia do przeglądu *Kopylov 2014* badania oceniającego efektywność adalimumabu podawanego przez 2 lata, to w publikacji nie przedstawiono wyników dla tego okresu obserwacji.

Agencja w dniu 31.08.2015 r. przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych w bazie Medline (via PubMed), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim. Przeprowadzone wyszukiwanie potwierdziło, że wnioskodawca włączył do analizy klinicznej wszystkie przeglądy systematyczne, w których oceniano efektywność 2-letniego leczenia adalimumabem chorych z chLC.

Wnioski dotyczące efektywności klinicznej adalimumabu podawanego przez okres 2 lat u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna przedstawiono w tabeli poniżej. Należy podkreślić ograniczenia wnioskowania na podstawie tych dwóch przeglądów:

- w przeglądzie *Huang 2011* efektywność adalimumabu w okresie 2-letniej terapii została podana na podstawie RCT *ADHERE*, przeprowadzonego u osób z postacią umiarkowaną-ciężką chLC,
- w przeglądzie *Oussalah 2010* efektywność adalimumabu w okresie 2-letniej terapii została podana na podstawie badań, gdzie wyniki były podawane łącznie (dla osób przyjmujących ADA co tydzień i co 2 tygodnie).

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną adalimumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Huang 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Shanghai Renji Hospital Discipline, Shanghai Jiaotong University School of Medicine Technology Fund</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w indukcji i podtrzymaniu remisji choroby Leśniowskiego-Crohna</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: baza Medline (1966 – czerwiec 2010), Embase (1980 – czerwiec 2010), PubMed (maj 2010), The Cochrane Controlled Trial Register (1. kwartał 2010 roku)</p>	<p>Populacja: dorośli, chorzy na postać umiarkowaną/ciężką chLC</p> <p>Interwencja: adalimumab, podawany w różnych dawkach</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo (raportowane razem)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim, chyba, że autor publikacji mógł dostarczyć tłumaczenie na j. angielski</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT (z czego tylko jedno – RCT <i>ADHERE</i> - raportowało wyniki dla podawania adalimumabu przez okres 2 lat w dwóch grupach, różniących się dawkowaniem).</p> <p>Kluczowe wyniki/ Wnioski autorów przeglądu: Długotrwałe leczenie podtrzymujące ADA jest skuteczne oraz bezpieczne. Po 116 tygodniach stosowania ADA odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wynosił około 58%, natomiast remisję uzyskało około 42% chorych (wynik dla podgrupy ADA podawanego co 2 tyg.).</p>
<p>Oussalah 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> jeden z autorów zadeklarował powiązania finansowe z AbbottLaboratories, UCB Pharma, Centocor.</p>	<p>Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków z grupy anty-TNF w chLC (postać luminalna i postać z obecnością przetok) oraz w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (WZJG) u dzieci i dorosłych chorych leczonych przez co najmniej 12 miesięcy</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: baza Medline (1966 – wrzesień 2009), The Cochrane Library (wydanie 3, 2009), Embase (1996 – 38 tyg. 2009 roku), Ovid Medliner (1996 – wrzesień 2009 (38 tydzień)) oraz abstrakty konferencyjne: Digestive Disease Week, United European Gastroenterology Week (2004-2009), ECCO (2006-2009)</p>	<p>Populacja: dorośli lub dzieci z zapalnymi chorobami jelit</p> <p>Interwencja: infliksymab, adalimumab, certolizumab podawany w okresie obserwacji powyżej 12 miesięcy</p> <p>Komparatory: nie określono</p> <p>Punkty końcowe: nie określono</p> <p>Metodyka: badania retrospektywne lub prospektywne</p> <p>Inne: pełne teksty lub abstrakty</p>	<p>Włączone badania: 41 publikacji dotyczących stosowania leków z grupy anty-TNF u chorych na chLC, w tym: 38 publikacji dotyczących leczenia dorosłych chorych, w tym 1 badanie <i>ADHERE</i> (7 publikacji) oceniających stosowanie adalimumabu, w których podano wyniki dla 2-letniego okresu leczenia.</p> <p>Kluczowe wyniki/Wnioski autorów przeglądu: Skuteczność ADA podawanego przez 116 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek remisji u chorych wynosił 67-72% (publikacja <i>Panaccione 2009</i> oraz <i>Loftus 2009</i>); ▪ odsetek remisji wolnej od stosowania leków steroidowych wynosił 27% (publikacja <i>Kamm 2009</i>); ▪ odsetek remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia u chorych (wynik oceny kwestionariusza IBDQ) wynosił 60-64% (publikacja <i>Loftus 2009</i> oraz <i>Schwartz 2009</i>); ▪ liczba hospitalizacji w przeliczeniu na osoborok była równa 0,12 (publikacja <i>Panaccione 2009</i>); ▪ odsetek chorych u których stwierdzono wyleczenie przetok wynosił 31% (publikacja <i>Schwartz 2009</i>). <p>W przeglądzie nie podano wyników przedstawionych z ww. publikacjach w podziale na podgrupy chorych: ADA podawany co 2 tygodnie oraz ADA podawany w odstępach cotygodniowych.</p>

3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.4.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych w dniu 04.02.2015 r. w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library oraz w dodatkowo w rejestrach badań klinicznych i na stronach internetowych różnych organizacji.

Wyszukiwanie własne, przeprowadzone przez Agencję w dniu 31.08.2015 r. w bazie Medline (via Pubmed), potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie mające na celu odnalezienie badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem, jakim było skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii i obserwacja chorego. Z powodu braku identyfikacji takich badań, wyszukano badania wtórne dowodzące podobnej skuteczności adalimumabu i infliksymabu oraz przeprowadzono wyszukiwanie dla interwencji jaką jest skuteczne stosowanie infliksymabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii i obserwacja chorego.

Poniższa tabela przedstawia kryteria włączenia/wykluczenia zdefiniowane w pierwszym wyszukiwaniu wnioskodawcy dla badań pierwotnych. W kolumnie uwagi oceniającego wprowadzono dodatkowo adnotację, jakie kryteria zostały zastosowane podczas drugiego wyszukiwania wnioskodawcy dla badań pierwotnych.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których: <ul style="list-style-type: none"> wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa; występują przeciwwskazania medyczne lub objawy nietolerancji takiego leczenia; dorośli chorzy z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby”. 	„Niezgoda z (...) kryteriami włączenia, np. dzieci (ponadto, dopuszczano maksymalnie jedno ograniczenie dotyczące populacji chorych, np. brak danych dotyczących ciężkości choroby lub brak danych o występowaniu nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania innych form terapii. Do analizy nie włączano badań przy braku informacji lub wystąpieniu niezgodności w odniesieniu do więcej niż jednego szczegółowego kryterium dotyczącego populacji)”.	Według wnioskowanego programu lekowego, leczeni mają być pacjenci chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów), u których wykazano: <ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNFalfa
Interwencja	„Adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50) stosowany przez 2 lata (do analizy włączano badania, w których całkowity czas trwania leczenia ADA (interwencja badana podawana w fazie indukcji oraz podtrzymania remisji) wynosił 24 miesiące +/- 3 miesiące)”	„Inna niż [obok] wymieniona, np. adalimumab podawany krócej niż przez 2 lata (ponadto, do analizy nie włączano badań, w których nie podano żadnej informacji o dawkowaniu oraz częstotści podawania ADA, a także badań w których terapia podtrzymująca podawana była wg schematu niezgodnego z ww. Programem lekowym (40 mg co 2 tygodnie). Natomiast zastosowanie u chorych niższej dawki indukcyjnej lub informacja o możliwości eskalacji dawki u części chorych podczas trwania badania stanowiły jedynie ograniczenie w analizie – przyjęcie ww. ograniczenia uzasadnione jest	W <u>drugim</u> wyszukiwaniu dla badań pierwotnych, kryteriami włączenia dla interwencji było „skuteczne stosowanie infliksymabu* przez 12 miesięcy (dawkowanie w wyżej określonej populacji zgodnym z <i>Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC (ICD-10 K50))</i>), a następnie przerwanie tej terapii i obserwacja chorego (w czasie trwania okresu obserwacji po przerwaniu leczenia, chorzy mogli otrzymywać inny rodzaj terapii)**.

* Do analizy włączano również badania analizujące skuteczność ADA i IFX łącznie (decyzję podjęto

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		dawkowaniem leku podanym w ChPL Humira.	na podstawie wyniku III etapu przeglądu, w którym biorąc pod uwagę wyniki publikacji wtórnych, wykazano porównywalną skuteczność tych interwencji względem siebie); ** Dozwolone było stosowanie u chorych wszystkich terapii (innych niż biologicznych), stosowanych zwyczajowo w praktyce klinicznej, w tym m.in. leków z grupy tiopuryn, leków steroidowych czy metotreksatu”. <u>W drugim</u> wyszukiwaniu dla badań pierwotnych jako kryteria wyłączenia dla interwencji, wskazano wszystkie inne, niż te wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „Skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii i obserwacja chorego (w czasie trwania okresu obserwacji po przerwaniu leczenia, chorzy mogli otrzymywać inny rodzaj terapii, dozwolone było stosowanie u chorych wszystkich terapii (innych niż biologicznych), stosowanych zwyczajowo w praktyce klinicznej, w tym m.in. leków z grupy tiopuryn, leków steroidowych czy metotreksatu); ▪ dowolny, w przypadku braku takich badań dla długookresowej skuteczności adalimumabu; ▪ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy głównej” 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „Niezgodny z założonym, inny niż [obok] wymieniony; ▪ nie dotyczy, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator oraz w przypadku badań jednoramiennych” 	Wybrany komparator stanowi aktualną praktykę medyczną w ocenianym wskazaniu. <u>W drugim</u> wyszukiwaniu dla badań pierwotnych, kryteriami dla komparatora były: <ul style="list-style-type: none"> ▪ kryteria włączenia: „dowolny” oraz „brak, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy głównej”, ▪ kryteria wykluczenia: nie określono.
Punkty końcowe	„Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji”.	„Inne niż wskazano [obok] (do analizy nie włączano badań, w których wyników nie podano w tekście publikacji, a jedynie przedstawiono na wykresach/rycinach. Uznano bowiem, iż odczyt z wykresu/ryciny wykonany przez analityka jest obciążony ryzykiem związanym z jego niedokładnością, przez co może być mniej wiarygodny”	<u>W drugim</u> wyszukiwaniu wnioskodawcy dla badań pierwotnych kryteria włączenia pokrywały się kryteriami z wyszukiwania pierwszego dla badań pierwotnych. Kryteriów wykluczenia dla drugiego wyszukiwania określono jako wszystkie inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Typ badań	„Badania pierwotne o okresie obserwacji trwającym 2 lata: badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji/komparatora). Do analizy włączano badania jednoramienne dla adalimumabu jako interwencji badanej (stosowanie adalimumabu przez co najmniej 2 lata) oraz jako komparatora (skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii)”.	„Opracowania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków, publikacje pierwotne o okresie obserwacji trwającym krócej niż 2 lata, opisy przypadków”.	Przyjęte kryteria włączenia obejmują badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej oraz skuteczności praktycznej. Kryteria włączenia nie wykluczały badań o najwyższej jakości. <u>W drugim</u> wyszukiwaniu wnioskodawcy dla badań pierwotnych, kryteriami włączenia dla typu badań były: „badania pierwotne o okresie obserwacji zawierającym rok terapii biologicznej oraz okres następujący po jej przerwaniu: badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej oraz praktycznej i bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)”. Kryteriami wykluczenia były

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			natomiast: „opracowania wtórne, opracowania pogłądowe, publikacje pierwotne o okresie obserwacji niezawierającym okresu po przerwaniu rocznej, skutecznej terapii, opisy przypadków, publikacje pełnotekstowe w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski”.
Inne kryteria	„Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim”.	„Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski”.	<u>W drugim</u> wyszukiwaniu dla badań pierwotnych, innymi kryteriami włączenia były: „publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim”. Inne kryteria wykluczenia dla drugiego wyszukiwania wnioskodawcy dla badań pierwotnych pokrywały się kryteriami z wyszukiwania pierwszego dla badań pierwotnych.

3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono ogółem 7 badań. Dla ocenianej interwencji są to:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *CHARM+ADHERE* składające się z 2 części:
 - ✓ badania *CHARM* (publikacja *Colombel 2007*) – randomizowane badanie z grupą kontrolną porównujące stosowanie ADA (w 2 schematach dawkowania) z placebo – z uwagi na długość okresu obserwacji (1 rok) wyniki z badania *CHARM* nie zostały przedstawione w niniejszej analizie. Ponieważ publikacja *Colombel 2007* stanowiła główną publikację do badania, została ona włączona do analizy jedynie w celu uzupełnienia opisu metodyki badania, oraz
 - ✓ badania *ADHERE* (publikacja *Panaccione 2010*) – prospektywne badanie niezaślepienie, będące przedłużeniem badania *CHARM*, dotyczące 2-letniego stosowania ADA u chorych na chLC o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej;
- prospektywne, jednoramienne badanie *Papamichael 2012* analizujące 2-letnie stosowanie adalimumabu u chorych na chLC z nawrotem po resekcji jelita; oraz
- 3 badania retrospektywne analizujące efektywność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu przez okres dłuższy niż rok:
 - ✓ jednoramienne badanie *Peters 2014*,
 - ✓ badanie z grupą kontrolną *Kestens 2013* – do analizy włączono wyniki dla grupy chorych leczonych ADA, oraz
 - ✓ jednoramienne badanie *Palacios 2008* – do analizy włączono wyniki dla grupy chorych z aktywną, luminalną postacią choroby.

Badaniami włączonymi do analizy klinicznej wnioskodawcy, dotyczącymi komparatora były:

- prospektywne, obserwacyjne badanie *Dai 2014* analizujące wpływ przerwania skutecznej rocznej terapii infliksymabem u chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit (w tym chorzy na chLC) na utrzymanie remisji oraz występowanie nawrotów choroby, oraz
- prospektywne, obserwacyjne badanie *Molnar 2013* analizujące wpływ przerwania skutecznej rocznej terapii adalimumabem lub infliksymabem u chorych z aktywną postacią chLC na występowanie nawrotów choroby.

Dodatkowo, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono



Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>CHARM+ ADHERE</p> <p>(publikacje: Panaccione 2010, Colombel 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories (Abbott Park, IL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane, podwójnie zaślepione (w pierwszym okresie badania – CHARM), wielośrodkowe, międzynarodowe, ▪ okres obserwacji wynosił 116 tygodni (27 mies.), w tym: <ul style="list-style-type: none"> ✓ badanie CHARM – 56 tygodni (faza zaślepiona); ✓ badanie ADHERE – 60 tygodni (faza niezaśllepiona) – średnia przyjmowania adalimumabu w grupie osób przyjmujących go w fazie podtrzymującej co 2 tygodnie wyniosła 517 dni, ▪ liczba ośrodków: 92 (Europa, Stany Zjednoczone, Kanada, Australia oraz Południowa Afryka), ▪ podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>. 	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 80 mg, następnie w pojedynczej dawce 40 mg w 2. tygodniu badania. Możliwość przejścia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osób z grupy przyjmującej placebo do grupy przyjmującej ADA co drugi tydzień, oraz, jako kolejny etap, do grupy przyjmującej ADA cotygodniowo, oraz ▪ osób z grupy przyjmującej ADA co drugi tydzień do grupy przyjmującej ADA cotygodniowo, w przypadku zaostrzenia choroby lub braku odpowiedzi na zastosowaną interwencję. <p><u>Podtrzymanie remisji (po randomizacji):</u> ADA s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień od 4. tygodnia badania do 56. tygodnia (faza zaślepiona), a następnie do 116. tygodnia badania (faza niezaśllepiona).</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> Wszyscy chorzy mogli przyjmować terapię kortykosteroidami oraz leki immunosupresyjnymi, tj. azatriopryna, przez cały czas trwania badania.</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> badanie CHARM – placebo; badanie ADHERE – brak.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18-75 lat, ▪ rozpoznana na co najmniej 4 m-ce przed rozpoczęciem badania chLC (potwierdzona badaniem radiologicznym lub endoskopowym), ▪ choroba o aktywności od umiarkowanej do ciężkiej (wynik w skali CDAI od 220 do 450 punktów podczas wizyty przesiewowej), ▪ chorzy stosujący obecnie ustabilizowane leczenie chLC za pomocą stałych dawek (ustalonych co najmniej na 4 tyg. przed wizytą przesiewową) azatiopryny, 6-merkaptopuryny, metotreksatu, 5-aminosalicylanów, sulfasalazyny mesalazyny podawanej doustnie lub antybiotyków we wskazaniu związanym z przebiegiem chLC, a także za pomocą stałych dawek (ustalonych co najmniej na 2 tyg. przed wizytą przesiewową) prednizonu (≤ 30 mg/dobę lub jego ekwiwalent) lub budezonidu (≤ 9 mg/dobę) mogli być włączeni do badania, ▪ chorzy stosujący leki z grupy anty-TNF (z wyjątkiem ADA) wcześniej niż 12 tygodni przed rozpoczęciem badania mogli być włączeni, w przypadku gdy nie stwierdzono braku odpowiedzi na terapię indukcyjną tymi lekami (tj. brak odpowiedzi na pierwszą dawkę leku potwierdzony przez badacza), ▪ stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z rozpoznaniem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, objawowego zmniejszenia drożności jelit lub chorzy po resekcji jelit w czasie ostatnich 6 miesięcy, chorzy ze stomią, rozległą resekcją jelita cienkiego (w ocenie badacza) lub z zespołem krótkiego jelita, ▪ chorzy żywieni parenteralnie, ▪ choroba nowotworowa, listerioza, zakażenie wirusem HIV, choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego lub nieleczone gruźlica w wywiadzie, ▪ terapia lekami stosowanymi w czasie badania w okresie 30 dni lub stosowanie badanego leku biologicznego w okresie 3 miesięcy przed wizytą przesiewową, ▪ stosowanie antybiotyków w leczeniu infekcji nie związanych z chLC w okresie 3 tygodni przed wizytą przesiewową, ▪ ciąża lub karmienie piersią, ▪ nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ostatnim roku, ▪ słabo kontrolowane stany chorobowe, ▪ otrzymywanie adalimumabu lub uczestniczenie w badaniu klinicznym dotyczącym tego leku, ▪ otrzymywanie terapii w formie wlewów w okresie 2 tygodni przed wizytą przesiewową, ▪ otrzymywanie cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu lub takrolimusu w okresie 8 tygodni przed wizytą przesiewową, 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie Wyniki dla chorych leczonych ADA eow przez 2 lata:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ remisja kliniczna (wynik w skali CDAI$<$150), ▪ odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI\geq70 punktów oraz CDAI\geq100 punktów), ▪ częstość hospitalizacji związanych z przebiegiem chLC, ▪ zabiegi chirurgiczne związane z przebiegiem chLC, ▪ estymowane ryzyko hospitalizacji, ▪ remisja w ocenie jakości życia (IBDQ\geq170 punktów). <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pozostałe wyniki dla chorych z grupy PLC oraz ADA podawanego w odstępach cytotygodniowych, ▪ wyniki podane łącznie dla chorych leczonych ADA (podawanym co tydzień lub co dwa tygodnie), ▪ wyniki dla okresu obserwacji innego niż 2 lata (116 tygodni).

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> pozytywny wynik na obecność Clostridium difficile w kale, istotne klinicznie zaburzenia w wynikach diagnostycznych. <p>Liczebność populacji: Populacja docelowa (ADA eow): N=260 os.</p>	
Peters 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektywne, jednoramienne, kohortowe, wieloośrodkowe, mediana okresu obserwacji: 2 lata, liczba ośrodków: 18 (Północna Holandia), podjęcie do testowanej hipotezy: n/d. 	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u> ADA s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień (od 4. tyg. terapii) – w razie potrzeby dawka ta może ulec zwiększeniu do 40 mg adalimumabu podawanego raz na tydzień.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> tiopurynami, lekami steroidowymi, metotreksatem. <p><u>Interwencja kontrolna:</u> brak.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na chLC leczeni ADA po roku 2003. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych, w których mogli potencjalnie otrzymać placebo zamiast ADA, niedostępne lub niewystarczające dane zawierające opis obserwacji chorych po zastosowanym leczeniu, chorzy z niesklasyfikowaną postacią IBD lub z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, potwierdzonym klinicznie, endoskopowo lub histologicznie. <p>Liczebność populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Populacja ogółem: N= 438 os. 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie Wyniki dla 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: pozostałe wyniki dla okresu obserwacji innego niż 24 miesiące.</p>
Kestens 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną, wieloośrodkowe, czas trwania okresu obserwacji: 2 lata, liczba ośrodków: 6 (Holandia), podjęcie do testowanej hipotezy: n/d. 	<p><u>Indukcja remisji</u> ADA s.c. (w badaniu nie podano schematu dawkowania oraz wielkości dawek).</p> <p><u>Podtrzymanie remisji</u> ADA s.c. – schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 89% chorych otrzymywało ADA co drugi tydzień, 9% chorych otrzymywało ADA w odstępach cotygodniowych, u 2% chorych niemożliwe było określenie schematu dawkowania ADA. <p>W razie potrzeby przewidziano możliwość eskalacji dawki do 40 mg adalimumabu podawanego raz na tydzień.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> 33% chorych z grupy przyjmującej ADA było leczonych w skojarzeniu z immunomodulatorami.</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> infl ksymbab.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na chLC leczeni lekami z grupy anty-TNF alfa, rozpoczęcie terapii po roku 2006, dostępność danych zawierających opis obserwacji chorych przez co najmniej 1 rok, chorzy nieleczeni lekami z grupy anty-TNF w momencie rozpoczęcia terapii analizowanej w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieokreślone zapalenie jelita grubego lub niesklasyfikowana postać zapalna jelit. <p>Liczebność populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogółem: N=200 os., populacja leczona adalimumabem: N=100 os., populacja leczona infl ksymbabem: N=100 os. 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie Wyniki dla chorych leczonych ADA przez 2 lata:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów), częstość hospitalizacji, konieczność przyjmowania steroidów w czasie terapii, profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki dla chorych leczonych IFX, pozostałe wyniki dla chorych leczonych ADA, dla okresu obserwacji innego niż 2 lata.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Papamichael 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, jednoośrodkowe, ▪ czas trwania okresu obserwacji: 2 lata, ▪ liczba ośrodków: 1, ▪ podejście do testowanej hipotezy: n/d. 	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u> ADA s.c. w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień (od 4. tyg. terapii) - w razie potrzeby dawka ta może ulec zwiększeniu do 40 mg adalimumabu podawanego raz na tydzień.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> Niedozwolone było wprowadzenie leczenia skojarzonego.</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> brak.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy na nawrotową chLC lub chLC z pow kłaniami (obecność przetok lub niedrożności) z zapaleniem jelita krętego lub okrężnicy, u których przeprowadzono resekcję odcinka krętniczo-kątniczego, ▪ chLC potwierdzona podczas ileokolonoskopii przeprowadzonej przed leczeniem chirurgicznym, poprzez analizę histologiczną lub endoskopową biopsji błony śluzowej, enteroklizę lub enterografię podczas rezonansu magnetycznego jelita cienkiego lub podczas oceny histologicznej wyciętego fragmentu jelita, ▪ chorzy z wczesnym nawrotem po leczeniu chirurgicznym (potwierdzonym podczas ileokolonoskopii wykonanej w czasie 6 miesięcy po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego, pomimo wprowadzenia odpowiedniego leczenia azatiopryną, IFX lub mesalazyną), ▪ chorzy nietolerujący leczenia IFX lub tiopurynami. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ resekcja jelita krętego lub okrężnicy z założoną czasową ileostomią, ▪ zespolenie krętniczo-odbytnicze, ▪ brak czynników ryzyka wystąpienia wczesnego nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym, ▪ ciężka, aktywna okołoodbytowa postać choroby, ▪ zwężenie jelita cienkiego uniemożliwiające wykonanie ileokolonoskopii, ▪ ciężka, przewlekła niewydolność nerek, płuc lub serca, ▪ pow kłania związane z zakażeniami, ▪ nowotwór jelita grubego lub obecność innych potwierdzonych nowotworów złośliwych, ▪ ciąża lub laktacja, ▪ wcześniejsze leczenie ADA. <p>Liczebność populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogółem (osoby po resekcji odcinka kątniczo-krętniczego jelit u których adalimumab był stosowany: jako profilaktyka nawrotu chLC oraz u osób z nawrotem): N=23 os., ▪ populacja docelowa (osoby z nawrotem chLC po resekcji odcinka krętniczo-kątniczego jelit): N=15 os. 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie Wyniki dla chorych z nawrotem po przeprowadzonym zabiegu resekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ remisja (remisja kliniczna + remisja serologiczna), ▪ gojenie błony śluzowej, ▪ niepowodzenie leczenia, ▪ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pozostałe wyniki dla chorych po przeprowadzonym zabiegu resekcji, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, ▪ wyniki dla okresu obserwacji innego niż 2 lata.
<p>Palacios 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, ▪ mediana okresu obserwacji wynosiła: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 12,6 miesięcy (IQR 4,6; 19,4) u 13 chorych z postacią luminalną choroby; ✓ 15,2 miesiąca (IQR 	<p><u>Indukcja remisji:</u> ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu.</p> <p><u>Podtrzymanie remisji:</u> Chorym, którzy odpowiedzieli na terapię, podawano ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg. (od 4. tyg. terapii). W razie potrzeby dawka ta mogła ulec zwiększeniu do 40 mg</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chLC potwierdzona klinicznie, endoskopowo i histologicznie, ▪ chorzy leczeni ADA. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p> <p>Liczebność populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogółem: N=22 os. (w tym: populacja osób z luminalną postacią choroby, N= 16 os.). 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie Wyniki dla 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: pozostałe wyniki dla okresu obserwacji innego niż 24 miesiące.</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	11,7; 19,4) u 5 chorych z aktywną przetokową postacią choroby <ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków: 1 (Hiszpania), podejście do testowanej hipotezy: n/d. 	adalimumabu podawanego raz na tydzień. <u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. <u>Interwencja kontrolna:</u> brak.		
Dai 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak	<ul style="list-style-type: none"> Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, czas trwania okresu obserwacji: 24 miesiące, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 12 miesięcy – okres leczenia IFX, ✓ 12 miesięcy – okres obserwacji po zakończeniu rocznego stosowania IFX, liczba ośrodków: 1 (Chiny), podejście do testowanej hipotezy: n/d. 	IFX podawany przez 1 rok zgodnie z chińskimi zaleceniami (ang. <i>Consensus Statement on Diagnoses and Treatment of IBD in China</i>). Chorzy uprzednio leczenia IFX otrzymali jego ostatnią dawkę na co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem rocznej terapii. <u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> kortykosteroidami i/lub azatiopryną. <u>Interwencja kontrolna:</u> brak.	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ileokolonoskopia wykonana przed oraz po rocznym leczeniu podtrzymującym infl ksymbabem, przerwanie leczenia infliksymbabem po roku. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p> <p>Liczebność populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogółem (łącznie osoby z chLC i WZJG): N=216 os., populacja docelowa (chLC): N=109 os. 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <p>Wyniki dla 12 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej), remisja kliniczna (wynik w skali CDAI<150), gojenie błony śluzowej, wynik w skali CDAI. <p>Wyniki dla 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia), czas do nawrotu klinicznego, wynik w skali CDAI, analiza jednoczynnikowa, analiza Kaplana-Meiera oraz analiza regresji logistycznej czynników wpływających na konieczność ponownego leczenia, odpowiedź na ponowne leczenie. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: wyniki dla chorych na WZJG.</p>
Molnar 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak	<ul style="list-style-type: none"> Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, czas trwania okresu obserwacji: 24 miesiące, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 12 miesięcy – okres leczenia ADA/IFX, ✓ 12 miesięcy – okres obserwacji po zakończeniu rocznego stosowania ADA/IFX, liczba ośrodków: 5 (Węgry), podejście do testowanej hipotezy: n/d. 	<u>Leczenie podtrzymujące:</u> Terapia biologiczna (ADA lub IFX) stosowane przez rok (według krajowych wytycznych węgierskich): <ul style="list-style-type: none"> adalimumab stosowany u 34 chorych, infliksymbab stosowany u 87 chorych. <u>Leczenie skojarzone:</u> Większość chorych była leczona w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> kortykosteroidami i/lub tiopurynami. <u>Interwencja kontrolna:</u> brak.	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z rozpoznaniem chLC (na podstawie kryteriów Lennarda-Jonesa), chorzy, którzy osiągnęli remisję (wynik w skali CDAI≤150) po 1 roku leczenia terapią biologiczną (IFX lub ADA), u których zaprzestano leczenia po tym czasie, w przypadku chorych z okołoodbytną postacią chLC do badania włączano chorych z aktywną, luminalną postacią bez aktywnych przetok. <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p> <p>Liczebność populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogółem: N= 121 os. populacja osób z nawrotem po rocznej terapii biologicznej: N=55 os. 	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <p>Wyniki dla 12 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> gojenie błony śluzowej, wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP. <p>Wyniki dla 24 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia), czas do nawrotu klinicznego, wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP, analiza jedno- i wieloczynnikowa, analiza Kaplana-Meiera oraz analiza regresji Coxa czynników wpływających na konieczność ponownego leczenia, remisja po ponownym leczeniu, profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: brak.</p>

Tabela 16. Definicje punktów końcowych dotyczących remisji, odpowiedzi klinicznej oraz nawrotu klinicznego, użytych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Definicja
Remisja (remisja kliniczna + remisja serologiczna)	<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	Definiowana jako osiągnięcie i utrzymanie: <ul style="list-style-type: none"> remisji klinicznej – ocenianej za pomocą wskaźnika HB (HB<4 punktów), oraz remisji serologicznej – prawidłowy poziom OB (odczyn Biernackiego) <20 mm/godzinę oraz stężenie CRP<0,5 mg/dl) podczas leczenia ADA.
Remisja (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej)	<i>Dai 2014</i>	12 miesięcy	Definiowana jako jednocześnie: <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie remisji klinicznej – uzyskanie <150 punktów w skali CDAI, oraz gojenie błony śluzowej (uzyskanie od 0 do 3 punktów w skali SES-CD).
Remisja kliniczna	<i>ADHERE</i>	27 miesięcy	Definiowana jako wyn k w skali CDAI<150 punktów.
	<i>Dai 2014</i>	12 miesięcy	
Remisja serologiczna	<i>Molnar 2013</i>	24 miesiące	Definiowana jako wyn k w skali CDAI≤150 punktów.
	<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	Definiowana jako wyn k wskaźnika HB<4 punktów.
	<i>Papamichael 2012</i>	24 miesiące	Definiowano jako prawidłowy poziom OB (odczyn Biernackiego) tj. <20 mm/godzinę oraz stężenie CRP<0,5 mg/dl.
Odpowiedź na leczenie	<i>ADHERE</i>	27 miesięcy	Definiowano jako obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów lub o co najmniej 100 punktów od momentu rozpoczęcia badania <i>CHARM</i> .
	<i>Peters 2014</i>	24 miesiące	Definiowano jako kontynuację leczenia ADA w momencie zakończenia badania lub jako zamierzone przerwanie leczenia z powodu osiągnięcia remisji lub w przypadku zgłoszenia przez chorą zajścia w ciążę. Odpowiedź na terapię indukcyjną oceniano po 3 miesiącach leczenia ADA: <ul style="list-style-type: none"> korzystną odpowiedź definiowano w przypadku kontynuacji leczenia; brak odpowiedzi stwierdzano w przypadku przerwania terapii indukcyjnej (z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi).
	<i>Palacios 2008</i>	24 miesiące	Definiowano jako uzyskanie: <ul style="list-style-type: none"> remisji – ustąpienie bólu brzucha, biegunki oraz poprawę ogólnego stanu zdrowia oraz uzyskanie ≤4 punktów wg wskaźnika HBI, lub częściowej odpowiedzi – zmniejszenie wyniku w skali HBI o co najmniej 4 punkty.
	<i>Dai 2014</i>	24 miesiące	Nie podano definicji.
Odpowiedź na leczenie bez konieczności przyjmowania steroidów	<i>Kestens 2013</i>	24 miesiące	Definiowano jako niespełnienie przez chorych żadnego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu zaostrzeń choroby lub leczenia chirurgicznego ChLC; przerwanie terapii lekami z grupy anti-TNF z powodu pierwotnej lub wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie lub z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych; potrzeba przyjmowania steroidów lub wystąpienie steroidozależności.
Nawrót kliniczny po zakończeniu terapii anty-TNF	<i>Dai 2014</i>	24 miesiące	Definiowany jako wzrost wyniku o 100 punktów lub uzyskanie >150 punktów ogółem w skali CDAI.
	<i>Molnar 2013</i>	24 miesiące	

3.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie *ADHERE* składało się z dwóch etapów: rocznego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, porównującego adalimumab względem placebo (badanie *CHARM*) oraz prospektywnego, niezaślepionego przedłużenia badania (badanie *ADHERE*), oceniającego przedłużone stosowanie adalimumabu, bez grupy kontrolnej. W celu oceny 2-letniego stosowania adalimumabu, ze wszystkich publikacji do tego badania, do analizy włączono publikację *Panaccione 2010*, natomiast w celu uzupełnienia opisu metodyki, włączono również publikację główną do badania *CHARM* – publikacja *Colombel 2007*.

W badaniu *CHARM* podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*).

Wiarygodność badania *CHARM* oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (ocena dotyczy pierwszego roku badania, utrata punktu wynika z braku opisu podwójnego zaślepienia próby). Wiarygodność publikacji *Kestens 2013* oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), którą wykorzystuje się do oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (ocenie poddano kategorie „dobór próby”, „porównywalność” oraz „punkt końcowy”). Analizowane badanie otrzymało maksymalną liczbę gwiazdek we wszystkich kategoriach. Pozostałe badania: *Peters 2014*, *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008* oceniono na podstawie skali NICE, którą wykorzystuje się do oceny badań jednoramiennych obserwacyjnych. Badanie *Peters 2014* otrzymało maksymalną liczbę punktów. Badanie *Palacios 2008* otrzymało 6 na 8 możliwych do uzyskania punktów (badanie przeprowadzono w jednym ośrodku oraz nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania). Tyle samo punktów otrzymało badanie *Papamichael 2012* (punkty odjęto za przeprowadzenie badania w jednym ośrodku oraz za brak informacji o kolejności włączania chorych).

W badaniu *ADHERE* w celu indukcji remisji w grupie badanej podawano adalimumab w pojedynczej dawce początkowej 80 mg s.c., następnie w pojedynczej dawce 40 mg s.c. w 2. tygodniu badania. Z kolei w badaniach *Peters 2014*, *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008* w celu indukcji remisji podawano adalimumab s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu. W badaniu *Kestens 2013* nie podano dokładnej informacji dotyczącej schematu dawkowania oraz wielkości dawek ADA stosowanych w fazie indukcji remisji choroby.

We wszystkich badaniach w podtrzymaniu remisji, adalimumab podawano w dawce 40 mg s.c. W badaniu *ADHERE* adalimumab podawano co tydzień lub co drugi tydzień (ADA eow) począwszy od 4. do 56. tygodnia (faza zaślepienia), a następnie do 116. tygodnia badania (faza niezaślepienia). W grupie kontrolnej podawano placebo (pierwsza część obserwacji – badanie *CHARM*). W niniejszej analizie, uwzględniono jedynie dane dla grupy ADA eow, ze względu na fakt, iż takie dawkowanie wskazane jest w ocenianym projekcie programu lekowego. W badaniu *Kestens 2013* 89% osób przyjmowało adalimumab co drugi tydzień, 9% osób cotygodniowo, natomiast u 2% osób nie udało się ustalić, jaki schemat leczenia stosowali. W czasie trwania badania dopuszczano możliwość eskalacji dawki (z dawkowania ADA co 2. tydzień, na cotygodniowe). Również w pozostałych badaniach, w czasie ich trwania, możliwa była eskalacja dawki (pacjenci rozpoczynali leczenie od schematu przyjmowania ADA co dwa tygodnie). W badaniu *Kestens 2013* zmiany dawkowania leku wymagało 25% chorych. W badaniach *Peters 2014*, *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008* zwiększono częstość podawania leku odpowiednio u 40%, 27% oraz 27% chorych.

Wszystkie badania przeprowadzone były z udziałem chorych na aktywną postać chLC. W badaniu *ADHERE* obecność przetok odnotowano u 12% chorych. Z kolei w badaniach *Papamichael 2012*, *Peters 2014*, *Kestens 2013* oraz *Palacios 2008* określono, iż chorych z penetrującą (przetokową) manifestacją choroby było odpowiednio: 33%, 23%, 16% oraz 38%.

Okres obserwacji w badaniach: *Papamichael 2012* oraz *Kestens 2013* wynosił 2 lata (24 mies.). W badaniu *ADHERE* okres obserwacji wynosił 116 tygodni (27 miesięcy). Mediana okresu obserwacji w badaniu *Peters 2014* wynosiła 2 lata, a w badaniu *Palacios 2008* – 12,6 miesięcy u 16 chorych z luminalną postacią choroby. W obydwóch badaniach: *Peters 2014* oraz *Palacios 2008*, podano natomiast estymowane wyniki m.in. dla 24-miesięcznego czasu leczenia, co stanowiło podstawę do włączenia ich do analizy.

W badaniu *Papamichael 2012*, podano informację, iż odsetek chorych leczonych uprzednio infliksymabem (IFX) wynosił: przed operacją 53% chorych oraz po operacji 20% chorych (nie sprecyzowano, czy były to te same osoby). W badaniu *ADHERE* leki z grupy anty-TNF wcześniej stosowało – 51% chorych (grupa leczona ADA w schemacie co dwa tygodnie). Większość chorych w badaniach *Peters 2014* i *Palacios 2008* była uprzednio leczona IFX (odpowiednio 62% oraz 95,5%). Chorzy z badania *Kestens 2013* nie stosowali wcześniej leków z grupy anty-TNF.

Leczenie skojarzone z immunomodulatorami podawano u 33% chorych w badaniu *Kestens 2013*. W badaniu *Peters 2014* leczenie skojarzone: z tiopurynami (azatiopryna/ 6-merkaptopuryna/ 6-tioguanina) podawano

u 41% chorych, z lekami steroidowymi (prednizon/budezonid) – u 34% chorych, z metotreksatem – u 12% chorych. Leczenie skojarzone w tym badaniu mogło stanowić kontynuację wcześniejszej terapii lub rozpocząć się w trakcie terapii biologicznej. W badaniu *Palacios 2008* leczonych w skojarzeniu z immunosupresantami było 82% chorych, a w badaniu *ADHERE* wszyscy chorzy mogli przyjmować leczenie skojarzone z kortykosteroidami przez cały okres trwania badania. Jedynie w badaniu *Papamichael 2012* wprowadzenie leczenia skojarzonego nie było dozwolone.

Ponadto, do analizy dla komparatorów włączono 2 obserwacyjne, prospektywne badania jednoramienne: badanie *Dai 2014* oceniające IFX w populacji chorych na chLC oraz badanie *Molnar 2013* oceniające IFX i ADA (wyniki podane łącznie) w populacji chorych na chLC. Celem tych badań była ocena wpływu przerwania skutecznej, rocznej terapii biologicznej na dalszy stan kliniczny chorego.

Wiarygodność tych publikacji oceniono w skali NICE. Badanie *Molnar 2013* otrzymało 7 na 8 punktów, z powodu braku przedstawienia kryteriów wykluczenia chorych z badania, natomiast *Dai 2014* otrzymało 5 punktów przez wzgląd na przeprowadzenie badania w jednym ośrodku, brak informacji o kolejności włączania chorych oraz nieprzedstawienie kryteriów wykluczenia chorych z badania. Badanie *Molnar 2013* zostało przeprowadzone w 5 ośrodkach na Węgrzech.

Badanie *Molnar 2013* było przeprowadzone z udziałem chorych na chLC (w tym u 47% chorych występowały przetoki), z kolei w badaniu *Dai 2014* populację stanowili chorzy na chLC (w tym 32% chorych z penetrującą manifestacją choroby) oraz WZJG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Dane dla grupy chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zostały przedstawione, ponieważ nie są przedmiotem niniejszej oceny. W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące (w pierwszym roku chorzy stosowali terapię biologiczną, natomiast przez kolejny rok obserwowano stan kliniczny chorego po przerwaniu skutecznej terapii). Wcześniej leczenie biologiczne przyjmowało – blisko 16% chorych biorących udział w badaniu *Dai 2014* oraz blisko 21% chorych w badaniu *Molnar 2013*.

Liczebność grup w obu badaniach była zbliżona i wyniosła odpowiednio: w badaniu *Molnar 2013* – 121 chorych, a w badaniu *Dai 2014* – 109 chorych.

W badaniu *Dai 2014* w leczeniu chorych na chLC stosowano IFX podawany przez 1 rok w schemacie zgodnym z chińskimi zaleceniami (ang. *Consensus Statement on Diagnoses and Treatment of IBD in China*). Natomiast w badaniu *Molnar 2013*, terapię biologiczną stosowano przez rok (schemat zgodny z węgierskimi krajowymi wytycznymi): adalimumab – u 34 chorych, infliksymab – u 87 chorych. Wyniki w badaniu *Molnar 2013* podano dla obu interwencji łącznie. W żadnym z obu badań nie podano szczegółowych informacji dotyczących schematu dawkowania leków. W badaniu *Molnar 2013* eskalacji dawki wymagało 10,4% pacjentów.

W badaniu *Dai 2014* 67%, a w badaniu *Molnar 2013* 79% chorych, nie było wcześniej leczonych lekami z grupy TNF-alfa. Pozostałe osoby z badania *Dai 2013* przerwały leczenie infliksymabem na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. Autorzy badania *Molnar 2013* podkreślili, że na Węgrzech terapia biologiczna w chLC u pacjentów, którzy osiągnęli remisję może być stosowana przez rok, następnie musi być przerwana. Zastosowana może być ponownie w przypadku nawrotu choroby.

W badaniu *Dai 2014*, leczenie skojarzone z kortykosteroidami podawano – u blisko 61%, natomiast z azatiopryną – u 41% chorych. W przypadku badania *Molnar 2013* leczonych w skojarzeniu z kortykosteroidami było 60% chorych, a z tiopurynami – 85% chorych.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- „nie odnaleziono badań analizujących ocenę wpływu przerwania rocznej, skutecznej [przyp. analityka AOTMiT: terapii] adalimumabem na dalszy stan kliniczny chorego. Możliwa była jedynie ocena stanu klinicznego chorego po rocznym stosowaniu ADA lub IFX – wyniki podane łącznie (badanie *Molnar 2013*) lub IFX (publikacja *Dai 2014*);
- czas trwania terapii u chorych w badaniu *ADHERE* wynosił 116 tygodni (27 mies.), co odbiega od okresów obserwacji w pozostałych badaniach o 3 miesiące. W badaniu *Peters 2014* podano, iż mediana czasu leczenia wynosiła 2 lata – niemniej jednak, ponieważ u części chorych leczenie trwało znacznie krócej lub znacznie dłużej, uznano, iż nie należy przedstawiać wyników dotyczących bezpieczeństwa podanej dla wszystkich chorych łącznie. W badaniu *Palacios 2008* mediana okresu obserwacji wynosiła 12,6 miesięcy, dlatego w analizie uwzględniono jedynie estymowany wynik po 24 miesiącach leczenia;
- w badaniu *ADHERE* dawka indukcyjna wynosiła 80 mg w dawce początkowej oraz 40 mg w kolejnej dawce podanej w 2. tygodniu (dawkowanie zgodne z ChPL Humira, jednakże ADA w ramach Programu lekowego podawany jest w dawce początkowej 160 mg oraz w kolejnej dawce 80 mg). W badaniu nie podano również informacji o występowaniu odpowiedzi/nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa. Do badania włączano chorych zarówno z umiarkowaną jak i ciężką, czynną postacią choroby, jednakże mediana wyniku w skali CDAI przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 302 punkty;

- w badaniu *Papamichael 2012* dopuszczano możliwość eskalacji dawki w czasie trwania badania (26,7% chorych). Ponadto, nie odnaleziono informacji na temat ciężkości choroby, podano jedynie iż u chorych stwierdzono wczesny nawrót choroby po resekcji jelita, pomimo stosowania odpowiedniego leczenia;
- w badaniu *Peters 2014* eskalację dawki w czasie trwania badania stwierdzono u 40% chorych, ponadto podano jedynie częściowe dane dotyczące odpowiedzi/nietolerancji lub przeciwwskazań do uprzednio stosowanego leczenia;
- w badaniu *Kestens 2013* u 89% chorych ADA w fazie podtrzymującej podawany był co 2 tygodnie, natomiast u 9% chorych w odstępach cotygodniowych. Dla 2% chorych schemat dawkowania nie został określony. W czasie trwania badania, eskalację dawki zastosowano u 25% chorych. Ponadto, w publikacji nie odnaleziono informacji na temat dawek stosowanych w fazie indukcji remisji;
- w badaniu *Molnar 2013* oraz *Dai 2014* nie podano informacji na temat schematu dawkowania zarówno ADA jak i IFX. Podano jedynie, iż leki te stosowano odpowiednio zgodnie z węgierskimi oraz chińskimi wytycznymi. W badaniu *Molnar 2013* w czasie trwania badania, eskalację dawki zastosowano u 10,4% chorych;
- we wszystkich badaniach (z wyjątkiem badania *Papamichael 2012*) chorzy mogli przyjmować leczenie skojarzone (przeważnie z tiopurynami, lekami steroidowymi lub metotreksatem). Odsetek chorych, u których stosowano taką terapię wahał się od około 30 do ponad 80% (...) Różnice w częstości i długości stosowania leczenia skojarzonego mogły mieć wpływ na skuteczność badanych interwencji oraz na wystąpienie różnic między tymi samymi punktami końcowymi analizowanymi z poszczególnych badań;
- chorzy włączeni do badań mogli otrzymywać wcześniej terapię biologiczną: w badaniu *ADHERE* – 51,2% chorych, w badaniu *Papamichael 2012* – 53% chorych przed leczeniem operacyjnym oraz 20% chorych po operacji, a przed leczeniem ADA, w badaniu *Peters 2014* – 62,1% chorych, w badaniu *Palacios 2008* – 95,5% chorych, w badaniu *Dai 2014* – 15,6% chorych, badanie *Molnar 2013* – 20,7% chorych;
- liczba chorych w badaniach *Papamichael 2012* (N=15) oraz *Palacios 2008* (N=16) była znacząco niższa w porównaniu do liczebności chorych w pozostałych badaniach”.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- W badaniu *ADHERE* przedstawiono wyniki w podziale na grupy wg randomizacji przeprowadzonej na początku trwania badania (1 rok – badanie *CHARM*), tzn.: placebo, adalimumab przyjmowany co drugi tydzień oraz adalimumab przyjmowany cotygodniowo. Protokół badania przewidywał możliwość eskalacji dawki i należy podkreślić, że wyniki podane w niniejszym raporcie dla grupy 260 osób stosującej adalimumab co 2. tydzień, zawierają wyniki osób, które przeszły na schemat adalimumabu podawany cotygodniowo (w 1. roku badania było to 27,3%, a w 2. roku 13,1% chorych);
- Według treści wnioskowanego programu lekowego, włączani mają być pacjenci w wieku ≥ 18 lat. Warunek ten spełniały badania *ADHERE* oraz *Peters 2014*. W badaniu *Papamichael 2012* włączono chorych w wieku 17-58 lat. W czterech pozostałych, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniach, nie określono wieku pacjentów włączonych do obserwacji (*Palacios 2008*, *Kestens 2012*, *Molnar 2013*) lub podano dane na podstawie których wnioskowanie odnośnie wieku chorych może być niepewne (*Dai 2014*);
- Według treści wnioskowanego programu lekowego włączani pacjenci muszą spełniać m.in. kryterium ciężkiej, aktywnej postaci chLC (wynik w skali CDAI > 300 punktów). Skala CDAI została użyta w badaniu *ADHERE* oceniającym skuteczność ocenianej technologii, w którym kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej chLC: 220-450 punktów. Co prawda według charakterystyki wyjściowej pacjentów mediana punktacji w skali CDAI wyniosła 302 punkty, co świadczy o tym, iż jedynie połowa pacjentów spełniała warunek zgodny z projektem programu lekowego. Należy zaznaczyć zatem, iż wnioskowanie na podstawie tego badania o skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów z ciężką postacią chLC jest ograniczone. Dodatkowo, wyniki dotyczące skuteczności komparatora zaczerpnięto z badań *Dai 2014* i *Molnar 2013*, w których uczestniczyli pacjenci z medianą punktacji w skali CDAI odpowiednio 328 i 340 punktów, przy czym nie podano zakresów punktacji. Nie jest zatem jasne, czy populacja pacjentów biorących udział w badaniach w pełni odpowiada populacji określonej kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego w odniesieniu do ciężkości choroby. W pozostałych włączonych do przeglądu systematycznego badaniach użyto skali Harvey'a Bradshaw'a (*Palacios 2008*, *Papamichael 2012*) oraz klasyfikacji montrealskiej (*Peters 2008*). W badaniu *Kestens 2012* podano informację, że badacze nie byli w stanie ocenić aktywności choroby włączanych retrospektywnie pacjentów. Należy podkreślić ograniczenie możliwości wyciągania wniosków dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie tych badań w stosunku do populacji zgodnej z ocenianym programem lekowym tj. z ciężką, czynną postacią chLC;
- W większości włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniach (nie dotyczy jedynie badania *Papamichael 2012*) nie podano informacji, czy włączeni pacjenci wykazali brak odpowiedzi, przeciwwskazania lub objawy nietolerancji na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami, czy też

lekami immunosupresyjnymi. Podano jedynie informacje na temat odsetka osób przyjmujących leczenie dodatkowe w momencie rozpoczęcia badania (*ADHERE*: leki immunosupresyjne – 43% osób, kwas 5-aminosalicylowy – 37% osób; *Peters 2014*: tiopuryny – 28%, steroidy – 20%, metotreksat – 7%; *Palacios 2008*: leki immunosupresyjne – 82%; *Molnar 2013*: tiopuryny – 84%, kortykosteroidy – 71%; *Kestens 2012*: b/d), lub w trakcie trwania terapii (*Dai 2014*: leki immunosupresyjne - 60%, azatiopryna - 41%). W badaniu *Papamichael 2012* podano, że włączani byli pacjenci po resekcji odcinka krętniczko-kątniczego jelit w przypadku braku odpowiedzi na prawidłowo prowadzone leczenie azatiopryną lub kwasem 5-aminosalicylowym;

- Jedynie w badaniach *Papamichael 2012* oraz *Palacios 2008* określono, że włączano pacjentów po braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (*Papamichael 2012*) lub utracie odpowiedzi na leczenie infliksymabem (36% osób z badania *Palacios 2008*);
- Jedynie w badaniu *Palacios 2008* określono odsetek osób, u których przerwano terapię infliksymabem z powodu nadwrażliwości (36%);
- We wszystkich badaniach, oprócz *Kestens 2012*, pacjenci mogli być wcześniej leczeni lekami biologicznymi z grupy TNF-alfa. Odsetek ten wynosił: *Dai 2014* – 16%, *Molnar 2013* – 27%; badanie *ADHERE* – 51%, *Papamichael 2012* i 53% (wcześniejsza terapia infliksymabem), *Palacios 2008* – 96% (wcześniejsza terapia infliksymabem), *Peters 2014* – 100% (wcześniejsza terapia infliksymabem);
- W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie podano informacji na temat osób z obecnością przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym (niezależnie od nasilenia choroby - jest to jedno z kryteriów włączenia chorych do wnioskowanego programu lekowego. W większości badań podano natomiast odsetek chorych z przetokową postacią chLC (*ADHERE* – 12%, *Papamichael 2012* - 33%, *Peters 2014* - 12%, *Palacios 2008* – 41%, *Molnar 2013* – 47%, *Dai 2014* 32%);
- W badaniu *Molnar 2013*, wyniki zostały przedstawione łącznie dla ADA i IFX, przy czym nie podano szczegółowych informacji dotyczących schematu dawkowania tych leków (brak możliwości porównania z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym leczenia chLC).
- W badaniach *Molnar 2013* oraz *Dai 2014*, nawrót kliniczny tj. konieczność ponownego leczenia był zdefiniowany jako zwiększenie punktacji w skali CDAI o więcej niż 100 punktów oraz punktacja w skali CDAI powyżej 150 punktów, natomiast aktualnie finansowany ze środków publicznych program lekowy leczenia chLC w kryteriach kwalifikacji zawiera warunek uzyskania wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów. W związku z powyższym można stwierdzić, iż w badaniach *Molnar 2013* oraz *Dai 2014* pacjenci z nawrotem mieli łagodniejszą postać chLC niż pacjenci z zaostrzeniem mogący zostać ponownie zakwalifikowani do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych.

3.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki zawarte w poszczególnych publikacjach dotyczące liczby chorych, u których raportowano wystąpienie określonego punktu końcowego oraz parametry ciągle (mediana) z IQR. Ponadto, przedstawiono również podane w publikacjach wyniki dla parametru względnego ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*).

3.4.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność 2-letniego stosowania adalimumabu została oceniona na podstawie 2 badań eksperymentalnych (badanie *ADHERE* oraz *Papamichael 2012*) i 3 badań obserwacyjnych (badanie *Kestens 2013*, *Peters 2014* oraz *Palacios 2008*) względem następujących punktów końcowych:

- uzyskanie remisji,
- uzyskanie odpowiedzi na leczenie,
- gojenie błony śluzowej,
- niepowodzenie leczenia,
- hospitalizacja,
- konieczność przyjmowania steroidów,
- uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170).

Ze względu na duże rozbieżności w definicjach punktów końcowych (np. w przypadku punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie) należy zaznaczyć, że możliwość porównywania danych liczbowych z poszczególnych badań jest ograniczona.

Wpływ przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego został oceniony na podstawie 2 badań obserwacyjnych (badanie *Dai 2014*, oraz *Molnar 2013*), względem następujących punktów końcowych:

- skuteczność rocznego stosowania anty-TNF,

- wystąpienie nawrotu po zakończeniu terapii anty-TNF,
- uzyskanie odpowiedzi na ponowne leczenie anty-TNF.

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy przedstawiono badania oceniające wnioskowaną technologię medyczną w odniesieniu do „klinicznych punktów końcowych” określonych w wytycznych EUnetHTA *Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: clinical endpoints*² takich jak uzyskanie remisji.

Ocena skuteczności adalimumabu stosowanego przez 2 lata

❖ Remisja

Na podstawie otrzymanych wyników z badań eksperymentalnych stwierdzono, iż odsetek remisji klinicznej w badaniu *ADHERE* w zależności od analizowanej populacji wynosił 41,9% (populacja ITT) oraz 67,8% (populacja PP) po 27-miesięcznej terapii ADA. Natomiast w badaniu *Papamichael 2012* remisję całkowitą (remisja kliniczna + remisja serologiczna) uzyskało 55,6% chorych po 24 miesiącach stosowania ADA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 17. Uzyskanie remisji na podstawie eksperymentalnych badań *ADHERE* oraz *Papamichael 2012*

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			n (%)	N
Remisja kliniczna (wynik w skali CDAI<150)				
<i>ADHERE</i>	27 mies.	Populacja ITT	109 (41,9)	260
		Populacja PP	78 (67,8)	115
Remisja (remisja kliniczna + remisja serologiczna)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Chorzy z aktywną klinicznie chorobą	5 (55,6)	9

❖ Odpowiedź na leczenie

Na podstawie eksperymentalnego badania *ADHERE* odpowiedź kliniczną w postaci redukcji wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów po 27 miesiącach podawania ADA, stwierdzono u 64,6% chorych z populacji ITT oraz u 93% chorych z populacji PP. Redukcję tego wyniku o co najmniej 100 punktów, uzyskało odpowiednio 58,1% oraz 88,7% chorych.

Odsetek uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów) na podstawie obserwacyjnego badania *Kestens 2013* wynosił około 40% po 24-miesięcznej terapii adalimumabem, różniąc się w niewielkim stopniu w zależności od równoległego przyjmowania terapii immunomodulującej przez chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *ADHERE* (badanie eksperymentalne) oraz *Kestens 2013* (badanie obserwacyjne)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA eow	
				n (%)	N
Badania eksperymentalne					
<i>ADHERE</i>	27 mies.	Redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów (CR-70)	Populacja ITT	168 (64,6)	260
			Populacja PP	107 (93,0)	115
		Redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 100 punktów (CR-100)	Populacja ITT	151 (58,1)	260
			Populacja PP	102 (88,7)	115
Badania obserwacyjne					
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Odpowiedź na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów)	Ogółem wszyscy obserwowani chorzy	26 (40,6)	64

Ponadto, na podstawie 2 badań obserwacyjnych określono prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na 2-letnie leczenie adalimumabem u chorych. W badaniu *Peters 2014* estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie po 2 latach wynosiło 68,2% (74% w podgrupie chorych, u których stwierdzono początkową odpowiedź po 3 miesiącach leczenia). Natomiast w badaniu *Palacios 2008* prawdopodobieństwo to wynosiło 35,8%. Rozbieżność powyższych wyników mogła wynikać ze znaczącej różnicy liczebności grup badanych oraz definiowania w badaniu analizowanego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

² <http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-clinical-endpoints>

Tabela 19. Estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie na podstawie obserwacyjnych badań Peters 2014 i Palacios 2008

Badanie	OBS	ADA eow	
		%	N
Ogółem*			
<i>Peters 2014</i>	24 mies.	68,2 [b/d]	438
<i>Palacios 2008</i>	24 mies.	35,8 [5; 69]	16
Chorzy z korzystną odpowiedzią początkową po 3 miesiącach*			
<i>Peters 2014</i>	24 mies.	74,0 [69,1; 78,9]	405

*wyniki estymowane metodą Kaplana-Meiera

❖ Gojenie błony śluzowej

Na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* stwierdzono, iż u 20% chorych zaobserwowano całkowite wygojenie błony śluzowej (wynik wskaźnika Rutgeersa=i0) po 24 miesiącach stosowania ADA. Natomiast częściowe gojenie błony śluzowej (wynik RS-i1) uzyskało 40% chorych ogółem, w tym 27,3% chorych z początkowym wynikiem RS-i2 oraz 25% chorych z początkowym wynikiem RS-i3. U pozostałych 40% chorych nie wykazano poprawy (lub nastąpiła ona w niewielkim stopniu) w odniesieniu do aktywności zmian w błonie śluzowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Gojenie błony śluzowej na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012*

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			n (%)	N
RS-i0 (całkowite gojenie błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	3 (20,0)	15
RS-i1 (częściowe gojenie błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	6 (40,0)	15
		Chorzy z RS-i2 na początku badania	3 (27,3)	11
		Chorzy z RS-i3 na początku badania	1 (25,0)	4
RS-i2 (aktywne zmiany błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	5 (33,3)	15
		Chorzy z RS-i3 na początku badania	2 (50,0)	4
RS-i3 (ciężkie aktywne zmiany błony śluzowej)				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	1 (6,7)	15

❖ Niepowodzenie leczenia

Utrzymującą się aktywną postać choroby po 24 miesiącach leczenia adalimumabem oceniono na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012*, w którym chorobę aktywną klinicznie lub serologicznie nadal wykazywało odpowiednio 26,7% oraz 20% chorych. Ponadto, nawrót w obrazie histologicznym stwierdzono u 80% chorych, a u 13,3% chorych konieczne było wykonanie powtórnej ileokolektomii.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 21. Niepowodzenie leczenia na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA eow	
			n (%)	N
Choroba aktywna klinicznie				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	>8 wg wskaźnika HB	4 (26,7)	15
		>2 w skali CRGS	4 (26,7)	15
Choroba aktywna serologicznie				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	CRP>0,5 mg/dl	3 (20,0)	15
		OB>20 mm/h	3 (20,0)	15
Nawrót w obrazie histologicznym				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	12 (80,0)	15
Powtórna ileokolektomia				
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ogółem	2 (13,3)	15

❖ Hospitalizacja

Częstość hospitalizacji chorych na podstawie analizowanych badań była podobna. Hospitalizacja chorych w eksperymentalnym badaniu *ADHERE* wynosiła 23,1% chorych ogółem, natomiast u 17,3% chorych hospitalizacja związana była z przebiegiem chLC. W obserwacyjnym badaniu *Kestens 2013* odsetki te były zbliżone i wynosiły odpowiednio 25,0% oraz 15,6%. Ponadto, podczas trwania badania *ADHERE* (2 lata

obserwacji – CHARM+ADHERE) wykonano 14 poważnych zabiegów chirurgicznych. W badaniu Kestens 2013 podano, iż zabiegi chirurgiczne wykonano u 17,2% chorych.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Częstość hospitalizacji chorego na podstawie badania ADHERE (badanie eksperymentalne) oraz badania Kestens 2013 (badanie obserwacyjne)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ADA eow	
				n (%)	N
Badania eksperymentalne					
ADHERE	27 mies.	Hospitalizacja ogółem	Populacja ITT	60 (23,1)	260
		Hospitalizacja związana z chLC	Populacja ITT	45 (17,3)	260
		Poważne zabiegi chirurgiczne	Populacja ITT	14 (b/d)*	260
Badania obserwacyjne					
Kestens 2013	2 lata	Hospitalizacja ogółem	Ogółem	16 (25,0)	64
		Zabiegi chirurgiczne	Ogółem	11 (17,2)	64
		Hospitalizacja związana z chLC (zaostrzenia)	Ogółem	10 (15,6)	64

*w publikacji nie podano informacji czy liczba zabiegów chirurgicznych oznacza liczbę chorych poddanych tym zabiegom

Dodatkowo, na podstawie badania ADHERE estymowane ryzyko hospitalizacji ogółem wynosiło 30%, natomiast estymowane ryzyko hospitalizacji związanej z chLC wyniosło 23% w 2-letnim okresie przyjmowania adalimumabu.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 23. Estymowane ryzyko hospitalizacji chorego na podstawie eksperymentalnego badania ADHERE

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			%	N
Estymowane ryzyko hospitalizacji ogółem				
ADHERE	116 tyg.	Populacja ITT	30	260
Estymowane ryzyko hospitalizacji związanej z chLC				
ADHERE	116 tyg.	Populacja ITT	23	260

❖ Przyjmowanie steroidów

Na podstawie obserwacyjnego badania Kestens 2013 (64 osoby) wykazano, iż podczas 24-miesięcznego stosowania adalimumabu u 16 chorych (25%) konieczne było równoległe przyjmowanie leków steroidowych. Ponadto, u 1 (1,6%) chorego stwierdzono steroidozależność.

❖ Jakość życia – kwestionariusz IBDQ

W badaniu ADHERE analizowano uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ (wynik uzyskany za pomocą kwestionariusza IBDQ \geq 170). Po 116 tygodniach (27 miesiącach) przyjmowania adalimumabu remisję kliniczną na podstawie oceny jakości życia uzyskało 105 z 260 osób (40,4%).

Ocena wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego

❖ Skuteczność rocznego stosowania anty-TNF

Na podstawie wyników z badania Dai 2014 wykazano, iż całkowitą remisję (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej) po rocznej terapii infliksymabem uzyskało 56,9% chorych. Natomiast, odsetek chorych, u których nastąpiła remisja kliniczna wynosił 84,4%, a gojenie błony śluzowej zaobserwowano u 71,6% chorych. W badaniu Molnar 2013 obserwowano jedynie tych chorych, u których po roku terapii wystąpiła remisja kliniczna (wynik w skali CDAI \leq 150). Z uwagi na nie włączenie do badania wszystkich chorych po roku terapii (w tym chorych, którzy nie osiągnęli remisji klinicznej), niemożliwa jest na jego podstawie ocena stanu klinicznego chorych po tym czasie. Niemniej jednak, podano, iż jedynie 34,9% chorych osiągnęło stan wygojenia błony śluzowej (podgrupa u której wykonano kolonoskopię w momencie zakończenia terapii biologicznej).

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 24. Częstość występowania remisji oraz gojenia błony śluzowej na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IFX	
			n (%)	N
<i>Dai 2014</i>	12 mies.	Całkowita remisja (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej)	62 (56,9)	109
		Remisja kliniczna (wynik w skali CDAI<150)	92 (84,4)	109
		Gojenie błony śluzowej	78 (71,6)	109
<i>Molnar 2013</i>	12 mies.	Gojenie błony śluzowej	15 (34,9)	43*

*chorzy u których wykonano kolonoskopię w momencie zakończenia terapii biologicznej

Dodatkowo, w odnalezionych badaniach podano, iż mediana w skali CDAI po roku stosowania terapii biologicznej u chorych wynosiła 72 punkty (badanie *Dai 2014*) oraz 100 punktów (badanie *Molnar 2013*), przy początkowych wartościach wynoszących odpowiednio 328 punktów oraz 340 punktów. W badaniu *Molnar 2013* stężenie CRP po roku terapii uległo redukcji z początkowego 9,8 mg/l do 2,2 mg/l.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 25. Wynik w skali CDAI oraz stężenia CRP na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Mediana [IQR]	N
IFX				
<i>Dai 2014</i>	12 mies.	Wynik w skali CDAI	72 [36,8; 97,5]*	109
Anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	12 mies.	Wynik w skali CDAI	100 [50; 149]**	121
		Stężenie CRP [mg/l]	2,2 [1,0; 5,75]***	121

*istotna statystycznie zmiana wyniku w skali CDAI w porównaniu z wartością początkową: 328 pkt (p -wartość<0,01), **wartość początkowa: 340 pkt (IQR: 320; 354), ***wartość początkowa: 9,8 mg/l (IQR: 5; 27,2)

❖ Nawrót po zakończeniu terapii anty-TNF

Utrzymanie odpowiedzi po zakończeniu rocznego leczenia oceniono w badaniu *Dai 2014* oraz *Molnar 2013* przez roczny okres dalszej obserwacji chorych.

Konieczność powtórnej terapii biologicznej w trakcie kolejnego roku, stwierdzono u 21,1% chorych w badaniu *Dai 2014* oraz u 45,5% chorych w badaniu *Molnar 2013*. Analiza podgrup w badaniu *Dai 2014* wykazała, iż wyższy odsetek nawrotów obserwowano u chorych z remisją kliniczną lub stwierdzonym gojeniem błony śluzowej, względem chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję po rocznej terapii IFX.

Ponadto, w badaniu *Molnar 2013* podano, iż nawrót choroby obserwowano również u 42% chorych, u których nie wystąpił nawrót po roku obserwacji od zakończenia terapii ADA/IFX. W grupie tej, nawrót choroby obserwowano po 18-24 miesiący od zakończenia terapii.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 26. Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Podgrupa	n (%)	N	
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni IFX					
<i>Dai 2014</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu IFX)	Ogółem	23 (21,1)	109	
		Chorzy z całkowitą remisją po roku leczenia	8 (12,9)	62	
		Chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	18 (19,6)	92	
		Chorzy z gojeniem błony śluzowej po roku leczenia	13 (16,7)	78	
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni anty-TNF					
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	Ogółem	55 (45,5)	121
	18-24 m-cy po rocznym leczeniu ADA/IFX		Chorzy bez nawrotu przez pierwszy rok po zakończeniu rocznej terapii	28 (42,4)	66

W badaniu *Dai 2014* mediana czasu do wystąpienia nawrotu klinicznego wynosiła 4,8, natomiast w badaniu *Molnar 2013* 6 miesięcy. Przedstawione wyniki dotyczące czasu do nawrotu oraz częstości wystąpienia nawrotu, wskazują, iż w kolejnym roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX, nawrót choroby, może wystąpić u około 21-45% skutecznie leczonych chorych. Przybliżony czas, po którym konieczne będzie ponowne podawanie terapii biologicznej wynosi około 5 miesięcy.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Czas do nawrotu klinicznego na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Mediana [IQR] (miesiące)	N
IFX				
<i>Dai 2014</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu IFX)	Czas do nawrotu klinicznego	4,8 [3,2; 6,3]	109
Anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Czas do nawrotu klinicznego – chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	6 [3,75; 12]	55

Mediana wyniku w skali CDAI u chorych w momencie nawrotu była zbliżona do wartości początkowej przed rozpoczęciem terapii biologicznej i wynosiła odpowiednio 327 vs 328 punktów (badanie *Dai 2013*) oraz 307 vs 340 punktów (badanie *Molnar 2013*). Wynik powyżej 300 punktów w skali CDAI świadczy o ciężkiej, czynnej postaci chLC.

W badaniu *Molnar 2013* stężenie CRP w momencie nawrotu było wyższe w porównaniu do wartości początkowej i wynosiło 12,5 mg/l (wartość początkowa – 9,8 mg/l).

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wynik w skali CDAI oraz stężenie CRP w czasie nawrotu na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Mediana [IQR]	N
IFX				
<i>Dai 2014</i>	12 mies. leczenia + 4,8 (3,2; 6,3)	Wynik w skali CDAI w czasie nawrotu	327 [115; 369]*	109
Anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	12 mies. leczenia + 6 (3,75; 12)	Wynik w skali CDAI w czasie nawrotu – chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	307 [253; 359]**	121
		Stężenie CRP [mg/l] – chorzy z remisją kliniczną po roku leczenia	12,5 [7; 32,6]***	121

*wartość początkowa: 328 pkt, **wartość początkowa: 340 pkt (IQR: 320; 354), ***wartość początkowa: 9,8 mg/l [IQR: 5; 27,2]

❖ **Odpowiedź na ponowne leczenie anty-TNF**

Odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych w badaniu *Dai 2014*, natomiast ponowne uzyskanie remisji klinicznej raportowano u 54,7% chorych w badaniu *Molnar 2013*. Ponadto, średni czas uzyskania odpowiedzi u chorych w badaniu *Dai 2014* wynosił 3 miesiące (dane dla wszystkich chorych łącznie – chLC oraz WZJG).

Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki przedstawione w badaniach, można zauważyć, że w okresie roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX (łącznie 2 lata), nawet u blisko połowy chorych może wystąpić nawrót choroby. Co więcej, wśród tej grupy, rozpoczęcie ponownego leczenia może być nieskuteczne nawet u 40% chorych.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 29. Odpowiedź na ponowne leczenie na podstawie badania *Dai 2014* oraz *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Podgrupa	n (%)	N
Odpowiedź na ponowne leczenie – chorzy leczeni IFX				
<i>Dai 2014</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu IFX)	Chorzy, u których wystąpił nawrót po roku leczenia IFX	18 (78,3)*	23
Remisja kliniczna – chorzy leczeni anty-TNF				
<i>Molnar 2013</i>	24 mies. (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX)	Chorzy, u których wystąpił nawrót po roku leczenia ADA/IFX	30 (54,7)	55

*odpowiedź występowała średnio 3 miesiące po ponownym rozpoczęciu leczenia IFX (wynik dla wszystkich chorych łącznie – chorzy na chLC oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

Dodatkowo, w badaniu *Molnar 2013* podano, iż u 5 na 55 chorych (9,1%), u których wystąpił nawrót konieczne było wykonanie zabiegu chirurgicznego. Czas obserwacji wynosił 24 miesiące (12 mies. po rocznym leczeniu ADA/IFX).

W obydwu badaniach przedstawiono analizę czynników mogących wpływać na wystąpienie nawrotu choroby (konieczność rozpoczęcia ponownego leczenia w celu indukcji remisji). Wyniki te zostały szczegółowo przedstawione w AKL Wnioskodawcy na str.113-116 (tabela nr 27).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo 2-letniego stosowania adalimumabu zostało ocenione na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* oraz obserwacyjnego badania *Kestens 2013*, względem następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo rocznego stosowania adalimumabu lub infliksymabu oraz ponownego leczenia tymi lekami w przypadku wystąpienia nawrotu, została oceniona na podstawie obserwacyjnego badania *Molnar 2013* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Ocena bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez 2 lata

W obserwacyjnym badaniu *Kestens 2013* nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie 24 miesięcy podawania adalimumabu u chorych.

W eksperymentalnym badaniu *Papamichael 2012* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorych leczonych ADA przez 24 miesiące.

W badaniu *Kestens 2013*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych mieściła się w granicach 1-16%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były reakcje w miejscu podania (16%) oraz zakażenia oportunistyczne (8%), zakażenia grzybicze (5%), zmiany skórne (5%) oraz dolegliwości mięśni lub stawów (5%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Papamichael 2012* (badanie eksperymentalne) oraz badania *Kestens 2013* (badanie obserwacyjne)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA eow		
			n (%)	N	
Badania eksperymentalne					
<i>Papamichael 2012</i>	24 mies.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	15	
Badania obserwacyjne					
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia oportunistyczne ogółem*	8 (8,0)^	100
			Gruźlica o ciężkim nasileniu*	1 (1,0)	100
			Zakażenia grzybicze	5 (5,0)	100
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Dolegliwości mięśni lub stawów	5 (5,0)	100
<i>Kestens 2013</i>	24 mies.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania**	16 (16,0)	100
			Zmiany skórne	5 (5,0)	100

*zakażenie oportunistyczne, chory nie stosował leków immunomodulujących, **definiowane jako świąd, duszność, ból głowy, pokrzywka lub reakcje skórne, ^3 (37,5%) chorych stosowało równoległe leczenie immunomodulujące.

Ocena bezpieczeństwa rocznego stosowania adalimumabu lub infliksymabu oraz ponownego leczenia tymi lekami w przypadku wystąpienia nawrotu

W obserwacyjnym badaniu *Molnar 2013* w czasie rocznej terapii ADA lub IFX częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,9%. Żadne z raportowanych zdarzeń nie było zdarzeniem ciężkim lub też nie prowadziło do przerwania terapii.

Po rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania. Ponadto, w publikacji podano informacje, iż u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Molnar 2013*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Anty-TNF	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane w czasie rocznej terapii				
<i>Molnar 2013</i>	1 rok	Ogółem	13 (10,9)	121
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	121
		Prowadzące do przerwania terapii	0 (0,0)	121
Zdarzenia niepożądane po rozpoczęciu ponownej terapii – chorzy z nawrotem				
<i>Molnar 2013</i>	b/d	Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu	2 (3,6)	55
<i>Molnar 2013</i>	b/d	Reakcje w miejscu podania	3 (5,5)	55

3.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne w dniach 24-25.08.2015 r. na następujących stronach internetowych:

- EMA,
- FDA,
- URPL.

Nie odnaleziono innych, niż tych przedstawionych w analizie klinicznej wnioskodawcy, komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira.

Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira dotyczą 8 308 pacjentów z głównych, kontrolowanych i otwartych badań klinicznych prowadzonych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z: reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz pacjenci z łuszczycą. Według ChPL w głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 5 420 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 3 185 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (tj. 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 leczniczego 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 białacze, 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 tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona. Na ogół, typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych. Wg ChPL Humira, działaniami niepożądanymi występującymi:

- bardzo często ($\geq 1/10$) były: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zatok, gardła, części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirus opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia jelitowe (w tym: wirusowe zapalenia żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym: zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie j. ustnej (w tym: zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym: zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym: odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów, rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym: rak podstawnkomórkowy i płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny, leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi, nadwrażliwość, alergie (w tym: alergia sezonowa),

hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie, zmiany nastroju (w tym: depresja), niepokój, bezsenność, parestezje (w tym: niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego, pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka, zawroty głowy, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak, astma, duszność, kaszel, krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym: suchość oczu i j. ustnej), pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym: plamica), zapalenie skóry (w tym: wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd, skurcze mięśni (w tym: zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi), zaburzenia czynności nerek, krwimocz, bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka, zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienie (w tym: wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym: przeciwciał przeciw dwunicieniowemu DNA), zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi oraz zaburzenia gojenia.

Źródło: ChPL Humira

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. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy było określenie „opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby”.

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę kosztów użyteczności, a porównywane interwencje stanowiły adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50) stosowany przez 2 lata oraz skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii.

Analizę przeprowadzono w ponad 2-letnim horyzoncie czasu (116 tygodni) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, iż zastosowanie leku Humira przez 2 lata w porównaniu z zastosowaniem leku Humira przez 1 rok, a następnie przerwanie terapii biologicznej, wiąże się z koniecznością poniesienia wyższych kosztów zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, przy czym wiąże się też z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia skorygowanych jakością. Oszacowana wartość współczynnika ICUR przekracza przyjęty próg opłacalności w obydwu analizowanych perspektywach, w wariancie bez RSS jak i z RSS.

Należy podkreślić niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ze względu na fakt, że w ramach analizy skuteczności klinicznej nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem stosowanym przez rok (a następnie przerwaniem terapii biologicznej). Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych w pełni odpowiadających analizowanej populacji chorych z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oraz innym kryteriom określonym w ocenianym projekcie programu lekowego leczenia chLC.

4.2. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania adalimumabu w populacji dorosłych pacjentów z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w bazie Medline w dniu 14.04.2015 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: *Loftus 2009* i *Blackhouse 2012*, przy czym nie odpowiadały one rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu.

Tabela 35. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Loftus 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Abbott Laboratories	Wielka Brytania	1. Infliksymab 2. Konwencjonalna opieka medyczna (azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, sulfalazyna, mesalazyna i /lub kortykosterydy)	Analiza: użyteczności kosztów Perspektywa płatnika publicznego. Horyzont: 56 tyg.	<u>Leczenie konwencjonalne:</u> - oczekiwane koszty 8992 funtów brytyjskich - QALY 0,7339 <u>Adalimumab:</u> - oczekiwane koszty 10882 funtów brytyjskich - QALY 0,8516 <u>Adalimumab vs konwencjonalna terapia:</u> ICUR = 16 064 funtów brytyjskich/QALY
Blackhouse 2012 <u>Źródła finansowania:</u> autorzy analizy zadeklarowali powiązania finansowe z firmami Abbott Pharma i Centocor Ortho Biotech Services	Kanada	1. Infliksymab 2. Adalimumab 3. Immunomodulatory i/lub kortykosterydy.	Analiza: użyteczności kosztów Perspektywa płatnika publicznego. Horyzont: 5-letni Chorzy na ciężką i oporną na leczenie postać chLC	<u>Leczenie standardowe:</u> - oczekiwane koszty 17 107 dolarów kanadyjskich - QALY 2,555 <u>Adalimumab:</u> - oczekiwane koszty 45 480 dolarów kanadyjskich - QALY 2,701 <u>Adalimumab vs standardowa terapia:</u> ICUR = 193 305 dolarów kanadyjskich/QALY

4.3. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

- adalimumab (ADA) o dawkowaniu zgodnym z projektem programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50) przez 2 lata,
- skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym (116 tygodni).

Uwagi analityków Agencji do horyzontu czasowego analizy przedstawiono w rozdz. 4.5. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków,
- koszty podania leku,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty hospitalizacji.

Model

Przekazany model farmakoekonomiczny jest modelem deterministycznym zaprojektowanym w skoroszybie MsExcel. Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień. Długość cyklu w modelu wynika z częstości przyjmowania adalimumabu (wg zapisów proponowanego programu lekowego co dwa tygodnie).

Wnioskodawca nie przedstawił schematu modelu.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu to: „remisja kliniczna”, „odpowiedź kliniczna (ale nie remisja)” i „brak odpowiedzi”.

Dane dotyczące wielkości efektu klinicznego, w szczególności dotyczące uzyskania remisji oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie:

- dla interwencji wnioskowanej pochodzą z badania *ADHERE*,
- dla komparatora pochodzą z badania *Molnar 2013*.

Dane dotyczące użyteczności pochodzą z przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego badań użyteczności.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, w ramach których badano wpływ na wynik analizy zmian takich parametrów jak m.in.: odsetek chorych kwalifikujących się do kolejnej 12 miesięcznej terapii biologicznej (wśród chorych z nawrotem/zaostreniem choroby), odsetek chorych otrzymujących dalej w kolejnej terapii biologicznej adalimumab, jakość życia (remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna i brak odpowiedzi), odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów (CR-70)) ADA w 26 tyg., 56 tyg., 92 tyg. i 116 tyg.), nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy

leczeni antyTNF, odpowiedź na ponowne leczenie (remisja kliniczna – choroby leczeni antyTNF) i koszt AZA (w leczeniu skojarzonym z terapią biologiczną oraz po jej zakończeniu).

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat przeprowadzonej walidacji: „W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości (...). W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego”.

Poniżej przedstawiono wybrane parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 36. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt leków		
ADA	Perspektywa NFZ: bez RSS: ██████████ z RSS: ██████████	Obwieszczenie MZ ws. wykazu leków refundowanych, obliczenia wnioskodawcy
IFX	Perspektywa NFZ: 1 508,22 zł	
AZA	Perspektywa NFZ: 0,01 zł/mg Perspektywa wspólna: 0,01 zł/mg	
Koszt podania leków		
ADA	104,00 zł	Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r., Zapisy programu lekowego, obliczenia wnioskodawcy
IFX	468,00 zł	
Roczny koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania		
ADA, IFX	2 808,00 zł	Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015
Koszt hospitalizacji		
Chorzy z brakiem odpowiedzi, którzy zakończyli leczenie w Programie lekowym	4 178,35 zł	obliczenia wnioskodawcy
Dawkowanie leków		
ADA	160 mg w 0. tyg., 80 mg w 2 tyg., a następnie 40 mg co 2 tyg.	Zapisy programu lekowego
IFX	5 mg/kg m.c. w 0. tyg., 2., 6. a następnie co 8 tyg.	
AZA	2,0 mg/kg*/dobę *średnia masa ciała 70,5 kg	<i>Dobrowolska-Zachwieja 2011, Panaccione 2010</i>
Wartości użyteczności		
remisja kliniczna	0,83	<i>Bodger 2009</i> , obliczenia wnioskodawcy
odpowiedź kliniczna (ale nie remisja)	0,69	
brak odpowiedzi	0,42	

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Największym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem stosowanym przez rok (a następnie przerwaniem terapii biologicznej). Kolejne ograniczenia analizy wynikają z przyjmowanych założeń”;
- „Zgodnie z zapisami *Programu lekowego*, leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, należy jednak zwrócić uwagę, na istnienie różnych

definicji odpowiedzi na leczenie w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*. W związku z brakiem precyzyjnej definicji odpowiedzi na leczenie w *Programie lekowym* w analizie podstawowej przyjęto, że odpowiedź na leczenie to obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów zgodnie z definicją z badania *ADHERE* (w analizie wrażliwości uwzględniono również odpowiedź na leczenie jako obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 100 punktów zgodnie z definicją z badania *ADHERE*)”,

- „Przyjęty w modelowaniu schemat dawkowania adalimumabu jest zgodny ze wskazywanym w *Programie lekowym*. W analizie wrażliwości sprawdzono warianty, w których chorym podaje się adalimumab w minimalnym bądź maksymalnym schemacie dawkowania wskazanym przez *Charakterystykę Produktu Leczniczego Humira*”,
- „W analizie przyjęto horyzont czasowy 116 tygodni, tj. obejmujący podawanie ADA przez 2-letni okres czasu bez przerywania terapii (wnioskowany czas leczenia z ramienia *Programu lekowego*). Uwzględniono najdłuższy horyzont czasowy przedstawiony w badaniach - badanie *ADHERE*. Uznano, że ekstrapolacja wyników byłaby obciążona bardzo dużą niepewnością. Wyniki dla komparatora również dostępne były jedynie w okresie 12 miesięcy po zakończeniu rocznej terapii biologicznej. Ponadto, nie odnaleziono badań, które zawierałyby informacje na temat stanu zdrowia pacjentów przerywających leczenie po 24 miesiącach”,
- „W analizie uwzględniono jakość życia z odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia analizy ekonomicznej *Bodger 2009*. Uwzględniono tę publikację w analizie podstawowej ze względu na to, iż określono w nim wartości użyteczności w zależności od stanu choroby: pełna odpowiedź, częściowa odpowiedź oraz brak odpowiedzi mierzoną za pomocą EQ-5D. Użyteczności w tych stanach przypisano odpowiednio do stanów remisja, odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie uwzględnionych w niniejszym modelu”,
- „W analizie, w ramieniu komparatora uwzględniono, iż prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji oraz odpowiedzi na leczenie jest jednakowe (przyjęto takie założenie ze względu na rozbieżności w odniesieniu do definicji punktów końcowych: remisja, odpowiedź na leczenie w poszczególnych badaniach klinicznych). W analizie wrażliwości przetestowano inne wartości odsetka chorych z nawrotem”,
- „Przyjęto, że odsetki chorych z remisją i odpowiedzią kliniczną zmieniają się liniowo pomiędzy poszczególnymi ich pomiarami w trakcie trwania terapii, przedstawionymi w publikacji. Dla 13 tygodnia horyzontu czasowego oszacowano wartość odsetka remisji i odpowiedzi na leczenie uwzględniając zależność liniową pomiędzy pomiarami w 26. i 56. tygodniu”,
- „W analizie uwzględniono dodatkowy koszt związany z leczeniem skojarzonym w trakcie terapii biologicznej oraz z leczeniem po jej zakończeniu (w stanie odpowiedź na leczenie bądź remisja). Uwzględniono koszt azatiopryny, jako że substancja ta wymieniana była najczęściej w badaniach klinicznych. Zgodnie z informacjami odnalezionymi w badaniu retrospektywnym *Waugh 2010*, wśród najczęściej wymienianych leków stosowanych w terapii skojarzonej, a następnie kontynuowanych po zakończeniu terapii biologicznej była azatiopryna (44%). W analizie wrażliwości przetestowano również zerowy koszt leczenia skojarzonego / wspomagającego”,
- „W związku z brakiem dokładnych informacji na temat postępowania terapeutycznego w stosunku do chorych, u których stwierdzono brak odpowiedzi na ADA w analizie przyjęto, iż chorzy z brakiem odpowiedzi po zakończeniu terapii w *Programie lekowym* leczeni są w ramach krótkich hospitalizacji raz w miesiącu (JGP F56 CHOROBY ZAPALNE JELIT > 17 R.Ż.), które pokrywają koszty stosowanych leków, badań bądź też koszty operacji, jeśli jest ona wymagana. Chorzy o których mowa nie mają możliwości powtórne zakwalifikowania się do *Programu lekowego*”.

4.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Bez uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Charakterystyka demograficzna populacji w modelu została określona jedynie pod względem średniej masy ciała. Charakterystyka kliniczna populacji w modelu, z której pochodzą dane wykorzystane do modelowania skuteczności ADA, odpowiada populacji z badań, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Według treści wnioskowanego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego włączani pacjenci muszą spełniać m.in. kryterium ciężkiej, aktywnej postaci chLC (wynik w skali CDAI >300 punktów). W modelu ekonomicznym wnioskodawcy dane na temat skuteczności ocenianej interwencji zaczerpnięto z badania <i>ADHERE</i> , w którym kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej chLC – 220-450 punktów. Według charakterystyki wyjściowej pacjentów mediana punktacji w skali CDAI wyniosła 302 punkty, co świadczy o tym, iż jedynie połowa pacjentów spełniała warunek zgodny z projektem programu lekowego. Należy zaznaczyć zatem, iż wnioskowanie na podstawie tego badania o skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów z ciężką postacią chLC jest ograniczone. Dodatkowo, wyniki dotyczące skuteczności w ramieniu komparatora zaczerpnięto z badań <i>Dai 2014</i> oraz <i>Molnar 2013</i> , w których uczestniczyli pacjenci z medianą punktacji w skali CDAI odpowiednio 328 i 340 punktów, przy czym nie podano zakresów punktacji. Nie jest zatem jasne, czy populacja pacjentów biorących udział w badaniach w pełni odpowiada populacji określonej kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Bez uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęte perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywa wspólna są zgodne z § 5. ust. 10 pkt 1 i § 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych.
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	W ramach analizy skuteczności klinicznej nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem stosowanym przez rok (a następnie przerwaniem terapii biologicznej).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Patrz rozdz. 4.5. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, argumentując to następująco: „Na podstawie publikacji włączonych do Analizy klinicznej nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W związku z tym nie analizowano tej kategorii kosztów (koszt leczenia tych działań niepożądanych można uznać za nieznaczący, ponadto określenie sposobu leczenia działań niepożądanych obarczone jest niepewnością –

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		związaną z często indywidualnym sposobem leczenia poszczególnych chorych, szacowanie tak nieznaczających kosztów leczenia działań niepożądanych nie wpłynęłoby na poprawę dokładności szacowanych wartości współczynników CUR.”
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Bez uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Bez 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 albo brak danych umożliwiających weryfikację)

4.5. Ocena modelu wnioskodawcy

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. 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.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym, uzasadniając to następująco: „Horyzont czasowy dla modelu oparto na wynikach badań przedstawionych w Analizie klinicznej. Uwzględniono najdłuższy horyzont czasowy przedstawiony w badaniach, tj. 116 tygodni (badanie *ADHERE*). Horyzont ten obejmuje cały okres leczenia adalimumabem w ramach proponowanego Programu lekowego. Uznano, że ekstrapolacja wyników byłaby obciążona bardzo dużą niepewnością. Wyniki dla komparatora również dostępne były jedynie w okresie 12 miesięcy po zakończeniu rocznej terapii biologicznej”.

Należy jednak zauważyć, że w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych *NICE 2010* i *CADTH 2009* posłużono się 5-letnim horyzontem czasowym w ocenie opłacalności leku Humira względem odpowiednio, opieki standardowej w leczeniu podtrzymującym chLC i opieki standardowej i infliksymabu w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym. Wnioskodawca nie testował w ramach analizy wrażliwości wpływu na wynik analizy przyjęcia innego niż 116-tygodniowy horyzont czasowy.

W opinii analityków Agencji zasadne byłoby przetestowanie dłuższego horyzontu czasowego, ze względu na możliwość występowania powikłań po nieskutecznym leczeniu chLC, takich jak np. konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, generującego dodatkowe koszty. Model wnioskodawcy nie uwzględnia jednak takiej możliwości.

Komentarz analityków Agencji:

- W ramach analizy podstawowej analizy ekonomicznej przyjęto odsetek osób z nawrotem klinicznym z badania *Molnar 2013* na poziomie 45,45%. „Nawrót” został w tym badaniu zdefiniowany jako zwiększenie o 100 punktów skali CDAI do sumy przynajmniej 150 punktów w skali CDAI. Należy podkreślić, iż nie odpowiada to warunkom obowiązującego programu lekowego, wg którego w przypadku wystąpienia kolejnego zaostrzenia możliwa jest ponowna kwalifikacja do programu (po ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji obejmujących uzyskanie w skali CDAI więcej niż 300 punktów). Przyjęta wartość wydaje się być zatem zawyżona (w badaniu *Molnar 2013* pacjenci z nawrotem mieli łagodniejszą postać chLC niż pacjenci z zaostrzeniem mogący zostać ponownie zakwalifikowani do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego). Należy jednak podkreślić, iż parametr ten testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy, przyjmując wartość odsetka pacjentów z nawrotem klinicznym na poziomie 21,10% (zgodnie z danymi badania *Dai 2014*) – w przypadku przyjęcia mniejszego odsetka pacjentów z nawrotem, następuje znaczne zwiększenie różnicy kosztów na niekorzyść interwencji wnioskowanej, a co za tym idzie zwiększenie współczynnika ICUR.
- W badaniu *ADHERE* przedstawiono wyniki w podziale na grupy wg randomizacji przeprowadzonej na początku trwania badania (1 rok – badanie *CHARM*), tzn.: placebo, adalimumab przyjmowany co drugi tydzień oraz adalimumab przyjmowany cotygodniowo. Protokół badania przewidywał możliwość eskalacji

dawki i należy podkreślić, że wyniki zaczerpnięte do modelu ekonomicznego wnioskodawcy dla grupy osób stosującej adalimumab co drugi tydzień, obejmują także wyniki osób, które przeszły na schemat adalimumabu podawany cotygodniowo (w 1. roku badania było to 27,3%, a w 2. roku 13,1% chorych) - oceniany projekt programu lekowego uwzględnia jedynie możliwość podawania adalimumabu w leczeniu podtrzymującym co dwa tygodnie.

- Należy podkreślić także, że w ramach analizy podstawowej analizy ekonomicznej przyjęto jako odpowiedź na leczenie redukcję wyniku w skali CDAI o ≥ 70 pkt (alternatywny wariant zakładający odpowiedź na leczenie jako redukcję wyniku w skali CDAI o ≥ 100 pkt testowano w ramach analizy wrażliwości), przy czym w proponowanym programie lekowym nie określono definicji odpowiedzi na leczenie.

Ponadto w Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 r. odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 na skutek zastosowanego leczenia.

- Z leków stosowanych w leczeniu chLC wzięto pod uwagę jedynie tiopuryny - azatioprynę, mimo, iż w warunkach polskich (według wytycznych i według ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii) stosowane są także inne leki immunomodulujące i GKS. Model nie uwzględnia jednak stosowania tych leków.
- Dla 116 tygodnia terapii wnioskodawca wykorzystał odsetki osób z odpowiedzią i remisją, które oszacował metodą regresji liniowej (odsetki te nie pochodzą bezpośrednio z badań). Postępowanie takie wynikało z faktu, że stwierdzono, „iż odsetek chorych z odpowiedzią w 116 tygodniu terapii był niższy niż w 92 tygodniu terapii. Wobec tego, iż odsetki chorych z odpowiedzią przedstawione w tygodniach 26., 56. oraz 92 rosły, dla 116 tygodnia oszacowano odsetek dopasowując prostą regresji liniowej do danych z 26., 56. oraz 92. tygodnia”. Przyjęcie danych bezpośrednio z badań powoduje jednak nieznaczne zmniejszenie różnicy kosztów, zmniejszenie wartości współczynnika ICUR oraz współczynników CUR dla interwencji i komparatora. Przyjęte założenie można zatem uznać za konserwatywne.
- Według obowiązującego programu lekowego, infliksymab jest podawany w infuzji dożylniej. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach, zaś w leczeniu podtrzymującym należy podawać lek co 8 tygodni. Daje to ponad 8 wizyt w czasie roku, związanych z podaniem leku. W modelu wnioskodawcy w zakładce „Koszt_IFX” błędnie opisano komórki Q36-37 jako „Liczbę podań w trakcie leczenia” gdyż wg formuły nie jest to liczba podań a liczba zużytych opakowań leku w trakcie rocznego leczenia (przy założeniu niepodzielności fiołki). Implikuje to błędne obliczenia w komórkach T36-37 „Koszt podania leku”, gdyż kosztem podania leku jest koszt ponoszony za wizytę w trakcie której następuje podanie leku a nie za liczbę opakowań podawanych w czasie wizyty. Nie wpływa to jednak na wyniki analizy.

4.6. Wyniki analizy ekonomicznej

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Humira nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

4.6.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania leku Humira z komparatorem w 2-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Lek Humira stosowany przez 2 lata	Lek Humira stosowany przez rok, następnie przerwanie terapii biologicznej
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,63	0,58

Tabela 39. Zestawienie kosztów dla porównania leku Humira z komparatorem w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez RSS (z RSS)

Kategoria kosztów	Lek Humira stosowany przez 2 lata	Lek Humira stosowany przez rok, następnie przerwanie terapii biologicznej
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty łączne	126 939,43	109 859,77
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty łączne	126 956,36	109 874,08

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy, bez RSS (z RSS)

Parametr	Lek Humira stosowany przez 2 lata	Lek Humira stosowany przez rok, następnie przerwanie terapii biologicznej
Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 0,05	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Różnica kosztów [zł]	17 079,67	
CUR [zł/QALY]	202 322,19	188 981,16
ICUR [zł/QALY]	370 606,29	
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Różnica kosztów [zł]	17 082,28	
CUR [zł/QALY]	202 349,17	189 005,78
ICUR [zł/QALY]	370 663,00	

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy, zastosowanie leku Humira przez 2 lata w porównaniu z zastosowaniem leku Humira przez 1 rok, a następnie przerwanie terapii biologicznej, wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia skorygowanych jakością – inkrementalna wartość współczynnika QALY w horyzoncie analizy wyniosła 0,05.

Wnioskowana terapia wiąże się jednak z koniecznością poniesienia wyższych kosztów:

- z perspektywy płatnika publicznego o 17 079,67 zł w wariantcie bez RSS (z RSS: o [redacted]),
- z perspektywy wspólnej o 17 082,28 zł w wariantcie bez RSS (z RSS: o [redacted]).

Wartość współczynnika ICUR dla leku Humira stosowanego przez 2 lata w porównaniu z zastosowaniem leku Humira przez 1 rok, a następnie przerwanie terapii biologicznej, przekracza przyjęty próg opłacalności i wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 370 606,29 zł/QALY (w wariantcie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej w wariantcie bez RSS 370 663,00 zł/QALY (w wariantcie z RSS: [redacted]).

4.6.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Humira wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 3 332,75 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej wynosi w wariantcie bez RSS 3 332,63 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]).

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od najniższego ze współczynników CUR technologii opcjonalnych wynosi w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 3 475,19 zł (w wariantcie z RSS: [redacted] w perspektywie wspólnej w wariantcie bez RSS 3 475,13 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]).

4.6.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach AWA przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, w których zmiana parametru wiązała się ze zmianą różnicy kosztów $\pm 10\%$ w stosunku do wartości uzyskanej w analizie podstawowej w wariantcie bez RSS dla porównania adalimumabu stosowanego przez 2 lata i adalimumabu stosowanego przez rok, a następnie przerwania terapii biologicznej. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy są dostępne na str. 51-62 analizy ekonomicznej.

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Różnica kosztów [zł]	Względna zmiana w stosunku do wartości uzyskanej w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu, o której mowa w § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych [zł/opakowanie]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów (CR-70)) ADA - 56 tyg.	59,60%	14 104,32	-17%	3 666,09
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni anty-TNF	21,10%	28 462,08	+67%	2 707,94
Podanie ADA (zł)	468,00 zł	21 945,22	+28%	3 287,07
Średnia wartość hospitalizacji (zł)	832,00 zł	25 614,36	+50%	2 972,76
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów (CR-70)) ADA - 56 tyg.	59,60%	14 107,29	-17%	3 666,01
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni anty-TNF	21,10%	28 463,08	+67%	2 707,91
Podanie ADA (zł)	468,00 zł	21 947,83	+28%	3 287,00
Średnia wartość hospitalizacji (zł)	832,00 zł	25 616,97	+50%	2 972,70

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił jednokierunkowe analizy wrażliwości dla analizy kosztów-uzyskaności. W ramach AWA przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, dla których zmiana parametru wiązała się ze zmianą wartości współczynnika ICUR o $\pm 10\%$ w stosunku do wartości uzyskanej w analizie podstawowej w wariancie bez RSS dla porównania adalimumabu stosowanego przez 2 lata i adalimumabu stosowanego przez rok, a następnie przerwania terapii biologicznej. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy są dostępne na str. 87-96 analizy ekonomicznej.

Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Jakość życia - Remisja kliniczna	0,75	460 342,79	+24%	3 284,90
	0,95	289 419,74	-12%	3 401,59
Jakość życia – Brak odpowiedzi	0,38	332 923,51	-10%	3 360,52
	0,63	762 836,51	+106%	3 206,55
Odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów (CR-70)) ADA - 56 tyg.	59,60%	274 543,57	-16%	3 485,68
Odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI ≥ 70 punktów (CR-70)) ADA - 92 tyg.	56,50%	426 455,83	+15%	3 281,46
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni anty-TNF	21,10%	1 604 863,46	+333%	2 674,81
	42,86%	424 820,78	+15%	3 262,57
Odpowiedź na ponowne leczenie (remisja kliniczna – chorzy leczeni anty-TNF)	78%	423 682,07	+14%	3 303,71
Podanie ADA (zł)	468,00	476 182,27	+28%	3 116,04
Średnia wartość hospitalizacji (zł)	832,00	555 797,85	+50%	2 952,62
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Jakość życia - Remisja kliniczna	0,75	460 413,24	+24%	3 284,78
	0,95	289 464,03	-22%	3 401,48
Jakość życia – Brak odpowiedzi	0,38	332 974,46	-10%	3 360,41
	0,63	762 953,25	+106%	3 206,43
Odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali	59,60%	274 601,29	-26%	3 485,54

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
CDAI \geq 70 punktów (CR-70) ADA - 56 tyg.				
Odpowiedź na leczenie (redukcja wyniku w skali CDAI \geq 70 punktów (CR-70) ADA - 92 tyg.	56,50%	426 507,54	+15%	3 281,36
Nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia) – chorzy leczeni anty-TNF	21,10%	1 604 919,60	+333%	2 674,77
	42,86%	424 877,47	+15%	3 262,46
Odpowiedź na ponowne leczenie (remisja kliniczna – chorzy leczeni anty-TNF)	78%	423 735,12	+14%	3 303,61
Podanie ADA (zł)	468,00	476 238,99	+28%	3 115,93
Średnia wartość hospitalizacji (zł)	832,00	555 854,57	+50%	2 952,51

4.6.4. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze zapisy instrumentu podziału ryzyka dla technologii wnioskowanej, w ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka jedynie w ramieniu komparatora.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Humira wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 3 332,74 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej wynosi w wariantcie bez RSS 3 332,63 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]).

Ponadto, w związku z publikacją dn. 04.11.2015 r. *Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013* zmianie uległ próg opłacalności i obecnie wynosi on 125 955 zł.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Humira wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 3 345,84 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej wynosi w wariantcie bez RSS 3 345,72 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]).

Ze względu na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analitycy Agencji skalkulowali urzędową cenę zbytu wnioskowanego leku tak, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Zgodnie z w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji urzędowa cena zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 3 334,28 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]), w perspektywie wspólnej w wariantcie bez RSS 3 334,17 zł (w wariantcie z RSS: [redacted]).

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. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2016 do grudnia 2017 roku.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której adalimumab stosowany jest w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dorosłych przez okres nie dłużej niż 12 miesięcy. W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której adalimumab stosowany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci chLC u dorosłych będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności „lek dostępny w ramach programu lekowego” przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące.

Według oszacowań wnioskodawcy, po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu przez 2 lata u chorych na chLC nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym):

- w opcji uwzględniającej RSS [redacted] w roku 2016 oraz [redacted] w roku 2017;
- w opcji bez uwzględniania RSS o ok. 11,6 mln PLN (11,2 mln PLN; 12,1 mln PLN) w roku 2016 oraz o ok. 12,4 mln PLN (11,2 mln PLN; 13,6 mln PLN) w roku 2017.

5.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego, maksymalnie przez okres 24 miesięcy bez przerywania terapii”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową chorych na ciężką, czynną postać chLC wyznaczono na podstawie *Okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.*, które stanowi załącznik do *Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.*

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016 oraz 2017.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy:

- scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu przez okres 2 lat z budżetu płatnika publicznego. Chorzy leczeni są maksymalnie przez okres jednego roku, następnie mogą zostać ponownie włączeni do leczenia w ramach programu lekowego (w uzasadnionych względami medycznymi przypadkach), jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii;

- scenariusz nowy zakłada sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych przez okres 2 lat w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ponadto w analizie wnioskodawcy założono, że scenariusz istniejący i nowy nie różnią się między sobą w pierwszym roku leczenia (nie są wtedy generowane koszty różniące analizowanych technologii), w związku z tym analiza wpływu na budżet przedstawia sytuację po pierwszym roku leczenia. Uwzględniono jedynie koszty generowane po pierwszym roku leczenia w ramach programu lekowego.

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania oraz koszt hospitalizacji.

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy nie wskazano ograniczeń.

5.3. 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?	TAK	Bez uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Bez uwag.
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	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Bez uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Bez uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Bez uwag.

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

Uwagi analityków Agencji

- Według treści wnioskowanego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego włączani pacjenci muszą spełniać m.in. kryterium ciężkiej, aktywnej postaci chLC (wynik w skali CDAI >300 punktów). W modelu wnioskodawcy dane na temat skuteczności ocenianej interwencji zaczerpnięto z badania *ADHERE*, w którym kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej chLC – 220-450 punktów. Według charakterystyki wyjściowej pacjentów mediana punktacji w skali CDAI wyniosła 302 punkty, co świadczy o tym, iż jedynie połowa pacjentów spełniała warunek zgodny z projektem programu lekowego. Należy zaznaczyć zatem, iż wnioskowanie na podstawie tego badania o skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów z ciężką postacią chLC jest ograniczone. Dodatkowo, wyniki dotyczące skuteczności w ramieniu komparatora zaczerpnięto z badań *Dai 2014* i *Molnar 2013*, w których uczestniczyli pacjenci z medianą punktacji w skali CDAI odpowiednio 328 i 340 punktów, przy czym w publikacjach źródłowych nie podano zakresów punktacji. Nie jest zatem jasne, czy populacja pacjentów biorących udział w badaniach w pełni odpowiada populacji określonej kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego.
- W badaniu *ADHERE* przedstawiono wyniki w podziale na grupy wg randomizacji przeprowadzonej na początku trwania badania (1 rok – badanie *CHARM*), tzn.: placebo, adalimumab przyjmowany co drugi tydzień oraz adalimumab przyjmowany cotygodniowo. Protokół badania przewidywał możliwość eskalacji dawki i należy podkreślić, że wyniki zaczerpnięte do modelu wnioskodawcy dla grupy osób stosującej adalimumab co drugi tydzień, obejmują także wyniki osób, które przeszły na schemat adalimumabu podawanego cotygodniowo (w 1. roku badania było to 27,3%, a w 2. roku 13,1% chorych) - oceniany projekt programu lekowego uwzględnia jedynie możliwość podawania adalimumabu w leczeniu podtrzymującym co dwa tygodnie.
- W badaniu *Molnar 2013* (badanie analizujące wpływ przerwania skutecznej, rocznej terapii adalimumabem lub infliksymabem u chorych z aktywną postacią chLC, na występowanie nawrotów choroby), na podstawie którego określono odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym w wariancie podstawowym analizy, wyniki zostały przedstawione łącznie dla ADA i IFX, przy czym nie podano szczegółowych informacji dotyczących schematu dawkowania tych leków (brak możliwości porównania z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym leczenia chLC). Należy jednak podkreślić, iż parametr ten testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy, przyjmując niższe wartości odsetka pacjentów z nawrotem klinicznym w oparciu o alternatywne źródła danych (*Dai 2014* oraz badanie ankietowe wnioskodawcy).
- Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż w badaniach *Molnar 2013* (wariant podstawowy analizy wnioskodawcy) oraz *Dai 2014* (analiza wrażliwości), nawrót kliniczny tj. konieczność ponownego leczenia był zdefiniowany jako zwiększenie punktacji w skali CDAI o więcej niż 100 punktów oraz punktacja w skali CDAI powyżej 150 punktów, natomiast aktualnie finansowany ze środków publicznych program lekowy leczenia chLC w kryteriach kwalifikacji zawiera warunek uzyskania wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów. W związku z powyższym można stwierdzić, iż w badaniach *Molnar 2013* oraz *Dai 2014* pacjenci z nawrotem mieli łagodniejszą postać chLC niż pacjenci z zaostrzeniem mogący zostać ponownie zakwalifikowani do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych. Należy jednak podkreślić, iż w ramach analizy wnioskodawcy wykorzystano możliwie najlepsze dostępne źródła danych w celu określenia odsetka pacjentów z nawrotem klinicznym po przerwaniu leczenia biologicznego trwającego 12 miesięcy.
- Z leków stosowanych w leczeniu chLC wzięto pod uwagę jedynie tiopuryny - azatioprynę, mimo, iż w warunkach polskich (wg wytycznych i wg ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii) stosowane są także inne leki immunomodulujące i GKS. Model nie uwzględnia jednak stosowania tych leków.
- Według danych przekazanych przez NFZ całkowite koszty obowiązującego programu lekowego u osób dorosłych obejmujące koszt leków (ADA, IFX), koszty hospitalizacji, diagnostyki i podania leku wyniosły w latach 2012-2014 od 20,5 mln zł do 28,5 mln zł (niepełne dane za 2015 r. wskazują na koszt 15,6 mln zł). Przekazane dane wskazują na niższe koszty związane z realizacją obowiązującego programu lekowego, niż koszty oszacowane w ramach analizy wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym. Wydaje się, że rozbieżności pomiędzy danymi przekazanymi Agencji przez NFZ a danymi oszacowanymi przez wnioskodawcę mogą wynikać z faktu, iż wnioskodawca założył większą liczebność populacji objętej programem lekowym niż liczebność populacji wynikająca z danych NFZ, ponadto część oszacowań wnioskodawcy oparta jest o dane pochodzące z doniesień naukowych, które nie odpowiadają rzeczywistej populacji pacjentów leczonych w Polsce w ramach finansowanego ze środków publicznych programu lekowego leczenia chLC.

5.4. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.4.1. 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 ok. 17 875 do 19 662 os.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 1 277 Rok 2: 1 419
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 791*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 606 Rok 2: 643
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 606 Rok 2: 643

* w ramach obecnie refundowanych pięciu programach lekowych: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, Leczenie tuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz Leczenie ciężkiej postaci tuszczycy płackowatej.

W analizach wnioskodawcy oszacowana populacja docelowa (dorośli pacjenci leczeni w ramach programu lekowego leczenia chLC) jest nieco większa niż populacja wynikająca z danych przekazanych przez NFZ. Według analizy wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie w 1. roku 1 277 osób, natomiast w 2. roku 1 419 osób, z czego populację osób stosujących adalimumab oszacowano na poziomie odpowiednio 606 oraz 643 osób. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna” w 2014 roku wyniosła 968 osób, z czego 435 osób stosowało adalimumab.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN) – na podstawie analiz wnioskodawcy (BIA tabela 14 str. 32)

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Całkowite koszty różniące						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt leczenia w programie lekowym						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt adalimumabu (Humira)						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt terapii skojarzonej						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt hospitalizacji						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN) - na podstawie analiz wnioskodawcy (BIA tabela 15 str. 33)

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Całkowite koszty różniące						
Minimalny	41 431 483	41 431 483	52 663 932	52 663 932	11 232 449	11 232 449
Prawdopodobny	42 950 376	45 741 219	54 594 611	58 142 077	11 644 235	12 400 858
Maksymalny	44 469 269	50 050 956	56 525 289	63 620 222	12 056 020	13 569 266
Koszt leczenia w programie lekowym						
Minimalny					12 602 207	12 602 207
Prawdopodobny					13 064 208	13 913 098
Maksymalny					13 526 209	15 223 990
Koszt adalimumabu (Humira)						
Minimalny					16 017 783	16 017 783
Prawdopodobny					16 605 000	17 683 965
Maksymalny					17 192 218	19 350 148
Koszt terapii skojarzonej						
Minimalny					-6 957	-6 957
Prawdopodobny					-7 212	-7 681
Maksymalny					-7 467	-8 404
Koszt hospitalizacji						
Minimalny					-1 362 800	-1 362 800
Prawdopodobny					-1 412 761	-1 504 560
Maksymalny					-1 462 722	-1 646 320

Według analizy wnioskodawcy realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym):

- w opcji uwzględniającej RSS [redacted] w roku 2016 oraz [redacted] w roku 2017;
- w opcji bez uwzględniania RSS o ok. 11,6 mln PLN (11,2 mln PLN; 12,1 mln PLN) w roku 2016 oraz o ok. 12,4 mln PLN (11,2 mln PLN; 13,6 mln PLN) w roku 2017.

Analiza wrażliwości

Dodatkowo w ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ na wynik zmiany następujących parametrów:

- niższy niż w analizie podstawowej odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym;
- niższy niż w analizie podstawowej odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 12 miesiącach;
- niższy niż w analizie podstawowej średni koszt hospitalizacji;
- niższa niż w analizie podstawowej dawka adalimumabu w 0. oraz 2. tygodniu leczenia;
- zakres minimalny oraz maksymalny liczebności populacji dorosłych chorych leczonych w programie lekowym w horyzoncie analizy wpływu na budżet;
- wyższy niż w analizie podstawowej koszt podania adalimumabu (koszt tożsamy z kosztem podania infliksymabu).

Szczegółowy wykaz parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości zawiera tabela 16 na str. 36 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości sugerują, iż w wariantcie prawdopodobnym wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z realizacją scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej ulegną zwiększeniu:

- w opcji z uwzględnieniem RSS [redacted] w roku 2016 oraz [redacted] w roku 2017;

- w opcji bez RSS o od 10,6 mln PLN do 18,3 mln PLN w roku 2016 oraz o od 11,1 mln PLN do 19,5 mln PLN w roku 2017.

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych miał scenariusz uwzględniający niższy niż w analizie podstawowej odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym.

5.4.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Bez uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono uwagi analityków Agencji do zapisów proponowanego programu lekowego.

Tabela 47. Uwagi do programu lekowego wg analityków Agencji

Zapis we wnioskowanym programie lekowym		Uwagi analityków Agencji
rubryka ŚWIADCZENIOBIORCY		
„2. Określenie czasu leczenia w programie”	„2) Leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (...)”	W projekcie programu lekowego nie określono definicji odpowiedzi na leczenie. Należy podkreślić, że w <i>Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 r.</i> odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wartości CDAI <u>o co najmniej 100</u> na skutek zastosowanego leczenia.
„4. Zakończenie leczenia adalimumabem”	„Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku: 1) brak efektów leczenia (...)”	W programie nie określono, czym są efekty leczenia, stąd nie można precyzyjnie określić, kiedy ma nastąpić zakończenie leczenia.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na „obniżeniu ceny urzędowej każdego leku (widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii), przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej (tj. w momencie ponownego obejmowania tych leków refundacją). Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zmian w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia”.

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań przewyższa oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 838,50 tys. zł.

Tabela 48. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych	19,25 mln zł
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	5,66 mln zł
Suma oszczędności	24,91 mln zł

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.2.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych (HAS 2013, NICE 2010, SMC 2007, PBAC 2007 i 2010, CADTH 2007) odnoszących się do finansowania produktu leczniczego Humira w leczeniu ciężkiej lub umiarkowanej-ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych. Szczegóły każdej z nich zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante HAS 2013	Rozszerzenie refundowanego wskazania - leczenie umiarkowanej aktywnej choroby Crohna u osób dorosłych, którzy nie odpowiadają na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do takiego leczenia.	<u>Treść</u> Komitet rekomenduje włączenie leku Humira na listę leków refundowanych przez płatnika publicznego oraz na listę leków zatwierdzonych do użycia w szpitalach we wnioskowanym wskazaniu i zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. Poziom refundacji: 65% <u>Komentarz analityków Agencji:</u> W rekomendacji nie określono zalecanego czasu trwania terapii, dodatkowo rekomendacja dotyczy postaci umiarkowanej choroby (w rekomendacji podano jednak informację, że w postaci ciężkiej choroby lek ten otrzymał pozytywną rekomendację w 2007 r.).
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2010	Leczenie ciężkiej aktywnej choroby Crohna u osób dorosłych, którzy nie odpowiadają na standardową terapię (leki immunosupresyjne i/lub kortykosterydy) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.	<u>Uzasadnienie</u> Inflixymab i adalimumab w ramach wskazań rejestracyjnych, są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką aktywną postacią choroby Crohna, którzy nie odpowiadają na standardową terapię (leki immunosupresyjne i/lub kortykosterydy) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii. Inflixymab lub adalimumab powinno się podawać do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (w tym konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie zalecana jest ocena czy kontynuowanie terapii jest nadal klinicznie wskazane. Opisana terapia powinna być rozpoczęta tańszym lekiem (wliczając koszty podania leku oraz samego leku), biorąc pod uwagę przypadek konkretnego pacjenta. Terapia inflixymabem lub adalimumabem powinna być kontynuowana tylko, gdy występują dowody trwającej choroby (objawy kliniczne, markery biologiczne, badanie lekarskie). U pacjentów z remisją choroby rozważone powinno być próbne odstawienie terapii. U pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po odstawieniu terapii, możliwa powinna być opcja ponownego wznowienia leczenia. <u>Komentarz analityków Agencji:</u> dokument w typie <i>technology appraisal</i>
Scottish Medicines Consortium SMC 2007	Leczenie ciężkiej aktywnej choroby Crohna u osób dorosłych, którzy nie odpowiadają na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.	<u>Treść</u> Adalimumab (Humira) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach szkockiej służby zdrowia. <u>Uzasadnienie</u> Zarówno w terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej u pacjentów z aktywną ciężką postacią chLC, więcej osób leczonych adalimumabem osiągnęło kliniczną remisję niż w grupie otrzymującej placebo. Wnioskodawca nie dostarczył jednak wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej by otrzymać pozytywną rekomendację.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2007 i 2010	2007 r.: Leczenie chorych z umiarkowaną-ciężką postacią choroby Crohna (CDAI>300) i chorych po operacjach chirurgicznych z powodu chLC	<u>Treść</u> PBAC rekomenduje wpisanie adalimumabu na listę leków refundowanych stosowanych w leczeniu chorych z umiarkowaną-ciężką postacią choroby Crohna (CDAI>300) i chorych po operacjach chirurgicznych z powodu chLC na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu z inflixymabem. PBAC uważa, że pacjenci powinni kontynuować terapię adalimumabem tylko w przypadku uzyskania remisji (np. CDAI ≤150) a nie jak zaproponował wnioskodawca - w przypadku obniżenia CDAI o ≥150, jako że współczynnik ICUR był nieakceptowalnie wysoki w tym przypadku.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	2010 r.: Rozszerzenie wskazania o pacjentów z przetokami	<u>Treść</u> PBAC rekomenduje wpisanie adalimumabu na PBS (<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>) w leczeniu złożonej, opornej choroby Crohna z przetokami na podstawie analizy minimalizacji kosztów z infl ksymbarem, w tej samej cenie, jaką na obecnym wykazie ma adalimumab dla ciężkiej opornej choroby Crohna.
Canadian Agency for Drug and Technologies in Health CADTH 2007	Leczenie aktywnej umiarkowanej-ciężkiej postaci choroby Crohna u pacjentów opornych lub mających przeciwwskazania do odpowiedniej terapii kwasem 5-aminosalicylowym i glikokortykosteroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi.	<u>Treść</u> CADTH rekomenduje adalimumab w umiarkowanej-ciężkiej postaci choroby Crohna u pacjentów opornych lub mających przeciwwskazania odpowiedniej terapii kwasem 5-aminosalicylowym i glikokortykosteroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi. Po dawce inicjującej 160 mg, po dwóch tygodniach podane powinno być kolejne 80 mg. Odpowiedź kliniczna na leczenie adalimumabem powinna być oceniana 4 tygodnie po pierwszej dawce przy użyciu skali CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie (np. redukcja o 100 punktów w skali CDAI), a podawana dawka nie powinna przekraczać 40 mg co dwa tygodnie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	tak	75%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Chorwacja	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Cypr	nie	nd	nd	nd
Czechy	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Finlandia	tak	72%	Roczny limit dopłaty do pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%	nie
Francja	tak	65-100%	brak ograniczeń	nie
Grecja	nie	nd	nd	nd
Hiszpania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Liechtenstein		nd	nd	nd
Litwa	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Luksemburg	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Malta	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Niemcy	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Słowacja	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	nie	nd	nd	nd
Szwecja	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Wielka Brytania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	tak	100%	brak ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Humira jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA, zaś nie jest finansowany w 4 krajach (na 31, dla których informacje przekazano). W przypadku refundacji, lek jest finansowany z poziomem od 65% do 100%.

W Finlandii lek Humira ma ograniczenia refundacyjne polegające na rocznym limicie dopłaty do pacjenta w wysokości 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%.

Rozpatrywany lek jest finansowany we wszystkich krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ za wyjątkiem Grecji (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat


(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji o przekazanie opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Humira (adalimumab) w chLC

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>dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wysokie koszty leczenia, 2. Rosnąca liczba zachorowań, 3. Młody wiek chorych (szczyt zachorowania 16-25 rok życia). Chorują głównie osoby uczące się lub na progu kariery zawodowej i społecznej. 	<p>-</p>	<p>„Moim zdaniem większe korzyści z leczenia biologicznego mogłoby uzyskać pacjenci, u których przewiduje się ciężki przebieg choroby. Można tego dokonać na podstawie wieku oraz ustalenia postaci choroby – postać zwięzająca czy z tendencją do tworzenia przetok”</p>
<p>dr hab. n. med. Maciej Gonciarz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie gastroenterologii</p>	<p>„Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) i wrzodziejące zapalenie jelit (WZJG) należą do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (...). Choć etiopatogeneza obu chorób nie jest do końca poznana, podnosi się udział w nich trzech czynników tj. genetycznego, immunologicznego i środowiskowego. ChLC może rozwinąć się u osób w każdym wieku, jednak najczęściej pojawia się między 20. a 30. rokiem życia. Zapadalność na chLC szacuje się na świecie na 3,1-14,6 osób/100 tys., a chorobowość waha się między 26 a 199/100 tys. W Polsce od 2005 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna, zgodnie z którym w Polsce zarejestrowano ponad 5 tys. osób z chLC, ze szczytem zachorowalności między 16 a 40 rokiem życia. Liczbę chorych należy uznać za zaniżoną, co wpływa na wciąż niewystarczającą rozpoznawalność. Leczenie chLC obejmuje stosowanie steroidów, leków immunomodulujących oraz od co najmniej 10 lat tzw. leków biologicznych o różnym punkcie uchwytu. Wniosek dotyczy jednego z nich, adalimumabu (...). (...) przeprowadzono dotychczas kilka badań klinicznych oceniających skuteczność stosowania Humiry (adalimumab). Ze względu na ograniczenia niniejszej opinii zostaną przedstawione jedynie główne cele i wnioski (...) badań, zaś w podsumowaniu implikacje wynikające dla terapii oraz ocena zasadności finansowania adalimumabu w chLC ze środków publicznych [pełna treść stanowiska dostępna w załącznikach do AWA – dop. Agencja].</p> <p>Podsumowanie</p> <p>A. W chwili obecnej przyjmuje się, że celami leczenia chLC są:</p>	<p>-</p>	<p>„Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki badań jak również osobistą praktykę w opiniowanej sprawie, uważam, że zasadne jest finansowanie ocenianego leku ze środków publicznych: szczególnie ważne w opiniowanej sprawie jest przedłużenie czasu trwania leczenia w Programie Lekowym z dotychczasowych 12 miesięcy do 24. Tak długi czas leczenia i cena jednostkowa ampułkostrzykawki prowadzi do podnoszonej przed dyrekcje szpitali „nieopłacalności” terapii rozliczanej w ramach JGP. Tak więc Program Lekowy jest w chwili obecnej jedyną rozsądną alternatywą dla leczenia chorych z umiarkowaną i ciężką postacią chLC. Zmiana cen leków biologicznych spowodowana wprowadzeniem na rynek tzw. leków biopodobnych, które uzyskały akceptację EMA pozwala sądzić, że zapoczątkowany rok temu w Polsce proces będzie postępował pozwalając na leczenie większej liczby chorych nie zwiększając kosztów Programu. Co więcej uważam, że badania w zakresie farmakoekonomiki pozwolą na wykazanie zmniejszenia skumulowanych kosztów terapii chorych na chLC leczonych biologicznie.”</p>

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
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ uzyskanie tzw. głębokiej remisji – brak objawów klinicznych, endoskopowych i histologicznych choroby, ▪ podtrzymanie głębokiej remisji <p>B. Leczenie anty TNFα pozwala na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zwiększenie liczby chorych, u których cele leczenia mogą być osiągnięte ▪ zmniejszenie liczby hospitalizacji zależnych od chLC, ▪ zmniejszenie liczby powikłań przewlekłej steroidoterapii. <p>C. Nie dokonano do dnia dzisiejszego oceny skumulowanych kosztów spowodowanych przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloletnie stosowanie leków klasycznych ▪ powikłania przewlekłej steroidoterapii ▪ zwiększonej liczby zabiegów operacyjnych zależnych od chLC ▪ zwiększonej liczby świadczeń takich jak L4, renty. <p>Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że leczenie anty TNF α pomimo wysokiej jednostkowej ceny leku jest uzasadnione ekonomicznie powodując redukcję kosztów ogólnych związanych z przebiegiem chLC.”</p>		
	<p>„Adalimumab i inne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko TNF-alfa należą do najsilniejszych leków przeciwzapalnych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Leki te wywołują odpowiedź kliniczną lub remisję u 40-80% chorych, u których zawiody glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne. Adalimumab goi przetoki jelitowe i jelitowo-skinne w 39% przypadków, poprawia jakość życia chorych oraz zmniejsza potrzebę operacji i hospitalizacji.”</p>	<p>„Jedynym argumentem przeciwko stosowaniu adalimumabu jest możliwość wywołania poważnych działań niepożądanych, wśród których dominują infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze, w tym infekcje oportunistyczne. Częstość poważnych infekcji ocenia się na 3-8%.”</p>	<p>„Zdecydowanie popieram finansowanie ze środków publicznych leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem.”</p>

Źródło: korespondencja z ekspertami

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lipca 2014 r., znak PLR.4600.846.3.2015.DD 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. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Humira (adalimumab), 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)”. Wnioskodawca proponuje wydłużenie czasu trwania terapii podtrzymującej z 12 (aktualnie obowiązujący program lekowy) do 24 miesięcy (wnioskowany program lekowy).

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). 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. Według danych przekazanych przez NFZ liczba osób w wieku ≥ 18 lat leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wynosiła w latach 2012-2014 od 670 do 968. Przekazane dane za 2015 r. wskazują, że na dzień przekazania danych, w ramach programu leczonych było 818 osób.

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej oraz wygojenia zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.

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

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich opublikowanych po 2010 r. w języku polskim lub angielskim: amerykańskie *American Gastroenterological Association* (AGA) z 2013 r., australijskie *Gastroenterological Society of Australia* (GESA) z 2013 r., polskie *Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii* z 2012 r., światowe wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych z 2012 r., brytyjskie *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2012 r. i europejskie *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) z 2010 r.

Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie leków antyTNF α zarówno w indukcji remisji jak i podtrzymaniu remisji. Jedynie *Wytyczne Opracowane Przez Zespół Ekspertów Klinicznych 2012* odnoszą się wyłącznie do infliksymabu (na czas wydania wytycznych jedynie infliksymab był zatwierdzony do stosowania w chLC w Europie, Kanadzie i Australii).

Wytyczne AGA 2013 zalecają w indukcji remisji u pacjentów z umiarkowaną-ciężką chLC stosowanie leków antyTNF α (infliksymabu, adalimumabu), które w porównaniu z placebo silniej indukują remisję u pacjentów opornych na inne terapie. W leczeniu podtrzymującym dla podtrzymania remisji uzyskanej po leczeniu lekami z grupy antyTNF α lub kortykosteroidami wytyczne te także zalecają stosowanie leków antyTNF α (wymieniono: infliksymab, adalimumab i certolizumab).

Wytyczne GESA 2013 zalecają leki antyTNF α (adalimumab, infliksymab) w chLC o przebiegu umiarkowanym-ciężkim dla podtrzymania remisji u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (z wysokim wynikiem w skali CDAI, stomią lub rozległym zapaleniem jelita cienkiego) oraz u chorych z nawrotowymi przetokami.

Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 zalecają w razie steroidooporności, steroidozależności lub nietolerancji steroidów leki immunosupresyjne lub antyTNF α w monoterapii lub w skojarzeniu. W razie braku skuteczności lub nietolerancji tiopuryn wytyczne zalecają weryfikację dawkowania oraz rozważenie innych niż zaostrzenie choroby przyczyn objawów. Leczeniem alternatywnym jest metotreksat lub leki antyTNF α . Ponadto, według tych wytycznych, obecnie nie można jednoznacznie określić czasu leczenia preparatami antyTNF α . W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków

immunosupresyjnych należy rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.

Wytyczne *NICE 2012* rekomendują stosowanie w indukcji remisji i podtrzymaniu remisji adalimumab i infliksymab, które zalecane są w ciężkiej postaci chLC, u chorych, którzy nie odpowiedzieli na standardową terapię (leki immunomodulujące i/lub GKS) lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do standardowej terapii. Leki te powinny być podawane do momentu niepowodzenia leczenia (włączając w to konieczność przeprowadzenia operacji chirurgicznej) lub do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Po tym czasie należy ponownie ocenić stan pacjenta celem oceny, czy dalsze leczenie jest wskazane. Leczenie należy rozpoczynać lekiem tańszym. Leczenie infliksymabem/adalimumabem powinno być kontynuowane, jeśli istnieją pewne przesłanki, że choroba postępuje (objawy kliniczne, markery biologiczne, badanie lekarskie, ewentualnie endoskopia). Należy rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u osób w stanie stabilnej remisji. Po upływie 12 miesięcy należy znowu poddać ocenie chorego. Osoby, u których nawrót choroby występuje po zakończeniu leczenia powinny mieć możliwość rozpoczęcia leczenia ponownie.

Wytyczne *ECCO 2010* zalecają w indukcji remisji aktywnej ciężkiej chLC dla osób z nawrotem i aktywną postacią chLC terapię lekami antyTNF α z lub bez immunomodulatorów. Wytyczne podkreślają, że leki antyTNF α mają podobną skuteczność i profil zdarzeń niepożądanych, zatem wybór konkretnego leku zależy od jego dostępności, drogi podania, preferencji pacjenta, kosztów i wytycznych narodowych. W przypadku nietolerancji odpowiednia jest zmiana na inny lek antyTNF α . W podtrzymaniu remisji nie wydano rekomendacji odnośnie długości trwania terapii metotreksatem lub anty-TNF α , jednakże przedłużona terapia może być rozważana, jeśli zostanie uznane to za niezbędne.

Przekazane opinie ekspertów klinicznych, poproszonych przez Agencję o opinię, wskazują, że w leczeniu chLC obecnie stosowane w Polsce są aminosalicylany, sterydy, leki immunosupresyjne i leki antyTNF α .

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, refundowanymi lekami biologicznymi w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia chLC są adalimumab i infliksymab.

Skuteczność kliniczna

Do analizy wnioskodawcy włączono ogółem 7 badań. Dla ocenianej interwencji są to: 1 badanie *CHARM+ADHERE* składające się z 2 części (*CHARM* – randomizowane badanie z grupą kontrolną porównujące stosowanie ADA w 2 schematach dawkowania z placebo oraz *ADHERE* – prospektywne badanie niezaślepienie, będące przedłużeniem badania *CHARM*, dotyczące 2-letniego stosowania ADA u chorych na chLC), 1 prospektywne, jednoramienne badanie *Papamichael 2012* analizujące 2-letnie stosowanie ADA u chorych na chLC z nawrotem po resekcji jelita, oraz 3 badania retrospektywne analizujące efektywność i bezpieczeństwo stosowania ADA przez okres dłuższy niż rok (*Peters 2014*, *Kestens 2013*, *Palacios 2008*). Badaniami włączonymi do analizy klinicznej wnioskodawcy, dotyczącymi komparatora były dwa prospektywne, obserwacyjne badania: *Dai 2014*, analizujące wpływ przerwania skutecznej rocznej terapii infliksymabem u chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit (w tym chorzy na chLC) na utrzymanie remisji oraz występowanie nawrotów choroby, oraz *Molnar 2013*, analizujące wpływ przerwania skutecznej rocznej terapii adalimumabem lub infliksymabem u chorych na ciężką, aktywną postać chLC na występowanie nawrotów choroby.

Nie odnaleziono badań klinicznych w pełni odpowiadających analizowanej populacji chorych z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oraz innym kryteriom określonym w ocenianym projekcie programu lekowego leczenia chLC.

Ocena skuteczności adalimumabu stosowanego przez 2 lata

❖ *Remisja*

Na podstawie wyników z badania eksperymentalnego *ADHERE* stwierdzono, iż odsetek pacjentów z remisją kliniczną (wynik w skali CDAI <150) w zależności od analizowanej populacji wyniósł 41,9% (populacja ITT) oraz 67,8% (populacja PP) po 27-miesięcznej terapii ADA. Natomiast w badaniu *Papamichael 2012* remisję całkowitą (remisja kliniczna + remisja serologiczna) uzyskało 55,6% chorych po 24 miesiącach stosowania ADA.

❖ *Odpowiedź na leczenie*

Na podstawie eksperymentalnego badania *ADHERE* odpowiedź kliniczną w postaci redukcji wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów po 27 miesiącach podawania ADA, stwierdzono u 64,6% chorych z populacji ITT oraz u 93% chorych z populacji PP. Redukcję tego wyniku o co najmniej 100 punktów, uzyskało odpowiednio 58,1% oraz 88,7% chorych.

Odsetek uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów) na podstawie obserwacyjnego badania *Kestens 2013* wyniósł około 40% po 24-miesięcznej terapii adalimumabem.

Ponadto, na podstawie 2 badań obserwacyjnych określono prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na 2-letnie leczenie adalimumabem u chorych. W badaniu *Peters 2014* estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie po 2 latach wynosiło 68,2% (74% w podgrupie chorych, u których stwierdzono początkową odpowiedź po 3 miesiącach leczenia). Natomiast w badaniu *Palacios 2008* prawdopodobieństwo to wynosiło 35,8%. Rozbieżność powyższych wyników mogła wynikać ze znaczącej różnicy liczebności grup badanych oraz definiowania w badaniu analizowanego punktu końcowego.

❖ *Gojenie błony śluzowej*

Na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* stwierdzono, iż u 20% chorych zaobserwowano całkowite wygojenie błony śluzowej (wynik wskaźnika Rutgeersa=i0) po 24 miesiącach stosowania ADA. Natomiast częściowe gojenie błony śluzowej (wynik RS-i1) uzyskało 40% chorych ogółem, w tym 27,3% chorych z początkowym wynikiem RS-i2 oraz 25% chorych z początkowym wynikiem RS-i3. U pozostałych 40% chorych nie wykazano poprawy (lub nastąpiła ona w niewielkim stopniu) w odniesieniu do aktywności zmian w błonie śluzowej.

❖ *Niepowodzenie leczenia*

Utrzymującą się aktywną postać choroby po 24 miesiącach leczenia adalimumabem oceniono na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012*, w którym chorobę aktywną klinicznie lub serologicznie nadal wykazywało odpowiednio 26,7% oraz 20% chorych. Ponadto, nawrót w obrazie histologicznym stwierdzono u 80% chorych, a u 13,3% chorych konieczne było wykonanie powtórnej ileokolektomii.

❖ *Jakość życia – kwestionariusz IBDQ*

W badaniu *ADHERE* analizowano uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ (wynik uzyskany za pomocą kwestionariusza IBDQ \geq 170). Po 116 tygodniach (27 miesiącach) przyjmowania adalimumabu remisję kliniczną na podstawie oceny jakości życia uzyskało 105 z 260 osób (40,4%).

Ocena wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego

❖ *Nawrót po zakończeniu terapii anty-TNF*

Przedstawione wyniki dotyczące czasu do nawrotu oraz częstości wystąpienia nawrotu, wskazują, iż w kolejnym roku po zakończeniu rocznej terapii ADA lub IFX, nawrót choroby, może wystąpić u około 21-45% skutecznie leczonych chorych. Przybliżony czas, po którym konieczne będzie ponowne podawanie terapii biologicznej wynosi około 5 miesięcy. Mediana wyniku w skali CDAI u chorych w momencie nawrotu była zbliżona do wartości początkowej przed rozpoczęciem terapii biologicznej i wynosiła odpowiednio 327 vs 328 punktów (badanie *Dai 2013*) oraz 307 vs 340 punktów (badanie *Molnar 2013*). Wynik powyżej 300 punktów w skali CDAI świadczy o ciężkiej, czynnej postaci chLC.

❖ *Odpowiedź na ponowne leczenie anty-TNF*

Odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych w badaniu *Dai 2014* (przy czym w badaniu nie określono definicji tego punktu końcowego), natomiast ponowne uzyskanie remisji klinicznej (wynik w skali CDAI <150) raportowano u 54,7% chorych w badaniu *Molnar 2013*.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo 2-letniego stosowania adalimumabu zostało ocenione na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* oraz obserwacyjnego badania *Kestens 2013*, natomiast bezpieczeństwo rocznego stosowania adalimumabu lub infliksymabu oraz ponownego leczenia tymi lekami w przypadku wystąpienia nawrotu, została oceniona na podstawie obserwacyjnego badania *Molnar 2013*.

W obserwacyjnym badaniu *Kestens 2013* nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie 24 miesięcy stosowania ADA. W eksperymentalnym badaniu *Papamichael 2012* nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego u chorych leczonych ADA przez 24 miesiące. W badaniu *Kestens 2013*, częstość występowania zdarzeń niepożądanych mieściła się w granicach 1-16%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami były reakcje w miejscu podania (16%) oraz zakażenia oportunistyczne (8%), zakażenia grzybicze (5%), zmiany skórne (5%) oraz dolegliwości mięśni lub stawów (5%).

W obserwacyjnym badaniu *Molnar 2013* w czasie rocznej terapii ADA lub IFX częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,9%. Żadne z raportowanych zdarzeń nie było zdarzeniem ciężkim lub też nie prowadziło do przerwania terapii. Po rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania. Ponadto, w publikacji podano informacje, iż u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy było określenie „opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNFalfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik

martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby”.

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę kosztów użyteczności, a porównywane interwencje stanowiły adalimumab o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna stosowany przez 2 lata oraz skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii.

Analizę przeprowadzono w ponad 2-letnim horyzoncie czasu w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Według analizy podstawowej wnioskodawcy, wartość współczynnika ICUR dla leku Humira stosowanego przez 2 lata w porównaniu z zastosowaniem leku Humira przez 1 rok, a następnie przerwanie terapii biologicznej, przekracza przyjęty próg opłacalności i wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariancie bez RSS 370 606,29 zł/QALY (w wariancie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS 370 663,00 zł/QALY (w wariancie z RSS: [redacted]).

Według obliczeń własnych Agencji, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy i prognozie opłacalności wynoszącym 125 955 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Humira wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariancie bez RSS 3 345,84 zł (w wariancie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej wynosi w wariancie bez RSS 3 345,72 zł (w wariancie z RSS: [redacted]).

Ze względu na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analitycy Agencji skalkulowali urzędową cenę zbytu wnioskowanego leku tak, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Zgodnie z w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji urzędowa cena zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS 3 334,28 zł (w wariancie z RSS: [redacted]), w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS 3 334,17 zł (w wariancie z RSS: [redacted]).

Należy podkreślić niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ze względu na fakt, że w ramach analizy skuteczności klinicznej nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem stosowanym przez rok (a następnie przerwaniem terapii biologicznej). Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych w pełni odpowiadających analizowanej populacji chorych z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oraz innym kryteriom określonym w ocenianym projekcie programu lekowego leczenia chLC.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna przez okres 2 lat, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa, lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego. W ramach analizowanych scenariuszy założono finansowanie wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.1, blokery TNF – adalimumab”.

Według analizy wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie w 1. roku 1 277 osób, natomiast w 2. roku 1 419 osób, z czego populację osób stosujących adalimumab oszacowano na poziomie odpowiednio 606 oraz 643 osób.

Według analizy wnioskodawcy realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym):

- w opcji uwzględniającej RSS [redacted] w roku 2016 oraz [redacted] w roku 2017;
- w opcji bez uwzględniania RSS o ok. 11,6 mln PLN (11,2 mln PLN; 12,1 mln PLN) w roku 2016 oraz o ok. 12,4 mln PLN (11,2 mln PLN; 13,6 mln PLN) w roku 2017.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Bez uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji do zapisów proponowanego programu lekowego:

- Określenie czasu leczenia w programie – według proponowanego programu lekowego wskazano zapis „Leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (...)”, przy czym w programie nie określono definicji odpowiedzi na leczenie. Należy podkreślić, że w *Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012 r.* odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie wartości CDAI o co najmniej 100 na skutek zastosowanego leczenia.
- Zakończenie leczenia adalimumabem – według proponowanego programu lekowego wskazano zapis „Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku: brak efektów leczenia (...)”, przy czym w programie nie określono, czym są efekty leczenia, stąd nie można precyzyjnie określić, kiedy ma nastąpić zakończenie leczenia.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych (*HAS 2013, NICE 2010, SMC 2007, PBAC 2007 i 2010, CADTH 2007*) odnoszących się do finansowania produktu leczniczego Humira w leczeniu ciężkiej lub umiarkowanej-ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych. Wyłącznie rekomendacja *SMC 2007* negatywnie odnosiła się do finansowania leku w leczeniu ciężkiej aktywnej chLC u osób dorosłych, którzy nie odpowiadają na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami i/lub lekami immunosupresyjnymi lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii z powodu braku wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Trzy z odnalezionych rekomendacji odnosiły się do czasu leczenia lekiem Humira. Rekomendacja *NICE 2010* podkreślała, że adalimumab powinno się podawać do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (w tym konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie zalecana jest ocena czy kontynuowanie terapii jest nadal klinicznie wskazane. Ponadto terapia adalimumabem powinna być kontynuowana tylko, gdy występują dowody trwającej choroby (objawy kliniczne, markery biologiczne, badanie lekarskie). U pacjentów z remisją choroby rozważone powinno być próbne odstawienie terapii. U pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po odstawieniu terapii, możliwa powinna być opcja ponownego wznowienia leczenia.

Rekomendacja *PBAC 2007* wskazywała, że pacjenci powinni kontynuować terapię adalimumabem tylko w przypadku uzyskania remisji (np. CDAI ≤ 150) a nie jak zaproponował wnioskodawca - w przypadku obniżenia CDAI o ≥ 150 , jako że współczynnik ICUR był nieakceptowalnie wysoki w tym przypadku, zaś w rekomendacji *CADTH 2007* podkreślono, że terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie (np. redukcja o 100 punktów w skali CDAI).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem 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: 03.2015 r.)	
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013	Rekomendacja nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)	
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 216/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Rekomendacja nr 216/2014 z dnia 15 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fiołka + 1 strzykawkę + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005031; Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”	
Stanowisko RP nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)”	
Stanowisko RP nr 269/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 269/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005031), stosowanego 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	
Stanowisko RP nr 270/2014 z dnia 15 września 2014 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 270/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005055) stosowanego 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	
Szczekliki 2014	Bartnik W.: Choroba Leśniowskiego i Crohna [W:] Interna Szczekliki 2014, red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, s. 962-969	
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	
Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012	Łodyga M., Eder P., Bartnik W., i in., Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z chorym z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Przegląd Gastroenterologiczny 2012; 7(6): 317-338	
Strony internetowe		
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf (dostęp: 03.09.2015 r.)		
http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm080402.htm (data dostępu: 03.09.2015 r.)		
https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_definitions_diagnosis.pdf (dostęp: 10.09.2015 r.)		
Analiza kliniczna		
ADHERE+ CHARM	Colombel 2007	Colombel J-F., Sandborn W., Rutgeerts P. i in., <i>Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial</i> ; Gastroenterology 2007; 132: 52-65
	Pannacione 2010	Pannacione R., Colombel J-F., Sandborn W. i in., <i>Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease</i> , Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1296-1309
AGA 2013	Terdiman J. P., Gruss C. B., Heidelbaugh J. J. I in., American Gastroenterological Association, <i>American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF-α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease</i> , Gastroenterology 2013, 145: 1459-1463	
Dai 2014	Dai C., Liu W-X, Jiang M., Sun M-J; <i>Mucosal Healing Did Not Predict Sustained Clinical Remission in Patients with IBD after Discontinuation of One-Year Infliximab Therapy</i> ; PLoS ONE 2014, 9 (10): e110797	
ECCO 2010	Dignass A., Van Assche G., Lindsay J. O. i in., European Crohn's and Colitis Organisation, <i>The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management</i> , Journal of Crohn's and Colitis 2010, 4: 28-62	
GESA 2013	Gastroenterological Society of Australia, <i>Australian Guidelines for General Practitioners and Physicians. Inflammatory Bowel Disease (IBD), third edition</i> , 2013	
Huang 2011	Huang M. L., Ran Z. H., Shen J. i in., <i>Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease: Meta-analysis of placebo-controlled trials</i> , Journal of Digestive Diseases 2011, 12: 165-172	
Kestens 2012	Kestens C., Van Oijen M. G. H., Mulder C. L. J. i in., <i>Adalimumab and Infliximab are Equally Effective for Crohn's disease in Patients not Previously Treated with Anti-Tumor N Factor-α Agents</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013	
Kopylov 2014	Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, i in., <i>Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract)</i> ; Database of Abstracts of Reviews of Effects 2014; 1: 1632-1641	
Loftus 2009	Loftus E., Johnson S., Yu P., <i>Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in</i>	

	patients with Crohn's disease, <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 2009, 21(11), pp. 1302-1309
Molnar 2013	Molnar T., Lakatos P. L., Farkas K. i in., <i>Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy</i> , <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> 2013, 37: 225-233
NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence, Crohn's disease. Management in adults, children and young people, 2012
Oussalah 2010	Oussalah A., Danese S., Peyrin-Biroult L., <i>Efficacy of TNF Antagonists Beyond One Year in Adult and Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review</i> , <i>Current Drug Targets</i> 2010, 11: 156-175
Palacios 2008	Palacios N. L., Mendoza J. L., Taxonera C. i in., <i>Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study</i> , <i>Spanish Journal of Gastroenterology</i> 2008, 100(11): 676-681
Papamichael 2012	Papamichael K., Archavlis E., Lariou C., Mantzaris G. J., <i>Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6: 924-931
Peters 2014	Peters C. P., Eshuis E. J., Toxopeus F. M. i in., <i>Adalimumab for Crohn's disease: Long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2014, 8(8): 866-875
Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2012	Łodyga M., Eder P., Bartnik W. i in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna</i> , <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2012, 7(6): 317-338
Wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych 2012 (Feagan 2012)	Feagan B. G., Lemann M., Befrits R. i in., <i>Recommendations for the Treatment of Crohn's Disease with Tumor Necrosis Factor Antagonists: An Expert Consensus Report</i> , <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2012, 18(1): 152-160
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet	
Blackhouse 2012	Blackhouse G., Assasi N., Xie F., i in., <i>Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF-alpha drugs for refractory Crohn's disease</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6(1), pp. 77-85
Bodger 2009	Bodger K., Kikuchi T., Hughes D., <i>Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data</i> , 2009 Aug;30(3):265-74
CADTH 2009	Canadian Expert Drug Advisory Committee, <i>CEDAC final recommendation and reasons for recommendation, Adalimumab Resubmission #3, (Humira – Abbott Laboratories Ltd.)</i> , December 2007
Dobrowolska-Zachwieja 2011	Dobrowolska-Zachwieja A., <i>Optymalizacja leczenia tiopurynami u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit</i> , <i>Gastroenterologia Kliniczna</i> 2011 : T. 3, nr 2, s. 88-93
Loftus 2009	Loftus E., Johnson S., Yu P., <i>Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease</i> , <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 2009, 21(11), pp. 1302-1309
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence, Crohn's disease. Management in adults, children and young people, 2012
Panaccione 2010	Panaccione R., Colombel J-F., Sandborn W. i in., <i>Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease</i> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2010; 31: 1296-1309
Waugh 2010	Waugh A., Garg S., Matic K i in., <i>Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort</i> ; <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2010; 32: 1129-1134
Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r.	Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2007	Canadian Expert Drug Advisory Committee, <i>CEDAC final recommendation and reasons for recommendation, Adalimumab Resubmission #3, (Humira® – Abbott Laboratories Ltd.)</i> , December 2007
HAS 2013	TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 24 July 2013: HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled syringe B/2 x 0.8 ml pre-filled glass syringes with 2 alcohol wipes (34009 362 230 5 9) HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled pen B/2 x 0.8 ml pens with 2 alcohol wipes (34009 378 014 5 4)
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence, Crohn's disease. Management in adults, children and young people, 2012
PBAC 2007	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document, ADALIMUMAB, 40 mg in 0.8 mL pre-filled syringe, packs of 2 and 6, Humira, ADALIMUMAB PEN, 40 mg solution in 0.8 mL pre-filled pen, packs of 2 and 6, Humira Pen®</i> , November 2007
PBAC 2010	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <i>Public Summary Document, Adalimumab, injection, 40 mg in 0.8 mL, pre-filled syringe, pre-filled pen, Humira®</i> , November 2010
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, <i>adalimumab 40mg injection in pre-filled pen and syringe (Humira)</i> , No. (417/07), 5 October 2007

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.1, Warszawa, 22 września 2015 r.*
- Zal. 2. [REDACTED] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, Warszawa, 22 września 2015 r.*
- Zal. 3. [REDACTED] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, Warszawa, 28 kwietnia 2015 r.*
- Zal. 4. [REDACTED] *Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, Warszawa, 28 kwietnia 2015 r.*