

Rekomendacja nr 101/2015

z dnia 18 grudnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

Analiza ekonomiczna wykazała, iż stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce adalimumabu stosowanego przez rok jest terapia dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej. Analogiczna analiza w stosunku do infliksymabu stosowanego przez rok wykazała, że oceniana technologia jest wysoce nieefektywna kosztowo. Jednakże, z powodu licznych ograniczeń analizy, jej wyników nie można uznać za wiarygodne.

Analiza wpływu na budżet nie przedstawia wiarygodnych oszacowań obciążenia budżetu płatnika z uwagi na brak uwzględnienia pacjentów przechodzących na kolejny rok terapii w ramach proponowanego programu. Przy uwzględnieniu tej populacji pacjentów zmienia się wnioskowanie z analizy.

Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii infliksymabem z 12 miesięcy (zgodnie z realizowanym aktualnie programem lekowym) do 24 miesięcy (zgodnie z propozycją wnioskodawcy), głównie z powodu braku możliwości porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata.

Zasadniczą wadą opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sprecyzowane, co może prowadzić do stosowania leczenia u pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z kontynuowania terapii. Należy mieć także na uwadze pozostałe

ograniczenia jakim podlega analiza kliniczna, w tym niezgodności pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem dot. populacji, czy definicji punktów końcowych.

Istotne jest, że wytyczne NICE wskazują, iż pacjenci objęci leczeniem inhibitorami TNF-alfa powinni być poddani ocenie skuteczności terapii po upływie 12 miesięcy od wdrożenia leczenia. Nie ma przesłanek uzasadniających stosowanie terapii przez okres 24 miesięcy bez dokonania tejże oceny.

Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii. Należy jednak zmodyfikować jego zapisy w taki sposób, aby pacjent gwałtownie pogarszający się miał możliwość niezwłocznego włączenia do leczenia - bez konieczności oczekiwania 16 tygodni na ponowne rozpoczęcie terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) – zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, wieloletni 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. Etiologia choroby jest nieznana. Choroba w początkowym okresie ma charakter skryty, z mało swoistymi objawami. Wśród objawów ogólnych wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania). U dzieci i młodych dorosłych może czasem przebiegać początkowo 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 zmienne u każdego pacjenta. Około 10-20% pacjentów uzyskuje długotrwałą remisję po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. Około 5% pacjentów ma od samego początku ciężki, przewlekły postępujący przebieg choroby. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami światła przewodu pokarmowego lub tworzeniem przetok.

Obecnie nie ma dostępnych terapii przyczynowych, dostępne sposoby leczenia zapewniają jedynie czasową remisję.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, a chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców.

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wynosiła w latach 2012-2014 od 317 do 497 osób dla infliksymabu oraz od 353 do 471 osób dla adalimumabu (dane za 2015 nie obejmują pełnego roku). Ponadto według danych przekazanych przez NFZ liczba pacjentów w wieku od 6 do 18 r.ż. leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wyniosła w latach 2012-2014 od 121 do 178 osób dla infliksymabu (dane za 2015 nie obejmują pełnego roku). Dodatkowo kilkanaścioro (11-18) dzieci leczonych jest adalimumabem każdego roku (w 2015 wskazano do tej pory 22 pacjentów). W opinii ekspertów oszacowanie rocznej wielkości populacji docelowej wynosi około 500 -534 chorych.

Alternatywna technologia medyczna

Głównym celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej i wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Leczenie podtrzymujące ma za zadanie utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. W większości przypadków postępowanie z wyboru obejmuje stosowanie leczenia farmakologiczne i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. W przypadku braku skuteczności farmakoterapii ku rozważeniu zaleca się leczenie chirurgiczne. Podstawowe grupy leków stosowanych w farmakoterapii chLC to: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

W ramach leczenia farmakologicznego chLC stosuje się:

- leki przeciwzapalne
 - glikokortykosteroidy (GKS) – prednizon lub prednizolon; w chorobie o lokalizacji krętniczo-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: zmiany okołodbytowe - metronidazol, cyprofloksacyna; w chLC o umiarkowanej aktywności, ewentualnie ryfaksymina.

W ramach leczenia objawowego stosuje się:

- 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 bieguncie po resekcji jelita krętego, spowodowanej upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych - cholestyramina.

Obecnie w Polsce w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50) u osób dorosłych w ramach programu lekowego finansowany jest adalimumab i infliksymab. Przewidziany czas leczenia w ramach programu trwa nie dłużej niż 12 miesięcy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Remsima zawiera infliksymab, który jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α TNF β .

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Remsima to:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- choroba Crohna u dorosłych:
 - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;
 - leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
- choroba Crohna u dzieci i młodzieży:
 - w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca.

Opis programu wnioskowanego pokrywa się z opisem programu aktualnie obowiązującego za wyjątkiem długości trwania leczenia podtrzymującego (w nowym programie nie dłużej niż 24 miesiące, w obowiązującym nie dłużej niż 12 miesięcy)—oraz w zakresie częstości monitorowania leczenia podtrzymującego z aktualnego „przynajmniej co 8 tygodni” (obecnie) na „przynajmniej co 16 tygodni” (wnioskowany).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej stosowania infliksymabu (IFX) w porównaniu do **placebo** w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dorosłych pacjentów oparto na randomizowanych badaniach klinicznych (ACCENT I, ACCENT II) oraz badaniach: Gonzaga 2009, Louis 2012, Dai 2014, Domenech 2005. W ocenie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w populacji dziecięcej oparto się na wynikach badań: REACH i Wynands 2008.

Badanie ACCENT I to badanie randomizowane opisane w 6 publikacjach: Hanauer 2002, Hanauer 2004, Rutheerts 2004, Geboes 2005, Feagan 2003, Lichtenstein 2004. Okres obserwacji w badaniu

trwał 54 tygodnie (łącznie 13,5 miesiąca). W badaniu wzięło udział 573 pacjentów w 3 grupach różniących się schematem podawanego leczenia:

- Grupa I: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., następnie placebo w tyg. 2. i 6., później co 8 tyg.;
- Grupa II: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6. później co 8 tyg.;
- Grupa III: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2., 6., później w dawce 10 mg/kg co 8 tyg.;

Badanie ACCENT II to badanie randomizowane opisane w 4 publikacjach: Sands 2004, Sands 2004a, Sands 2006, Lichtenstein 2005. Okres obserwacji w badaniu trwał 54 tygodnie (łącznie 13,5 miesiąca). W badaniu wzięło udział 282 pacjentów w 2 grupach różniących się schematem podawanego leczenia:

- Grupa I: infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później co 8 tyg.;
- Grupa II: i infliksymab i.v. 5 mg/kg w tyg. 0., 2. i 6., później placebo co 8 tyg.;

Badania ACCENT i ACCENT II oceniono na 5 z 5 punktów w skali Jadad. W obu badaniach nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej.

Retrospektywne badanie Gonzaga 2009, w którym obserwowano 153 dorosłych pacjentów z chLC, którzy przegrali stosowanie IFX po co najmniej roku leczenia (grupa A) oraz którzy kontynuowali terapię (grupa B). W grupie pacjentów, którzy przegrali leczenie znalazły się 42 osoby (27,5%), natomiast w grupie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie 111 osób (72,5%). Średnia wieku w grupie A wyniosła 39 lat, w grupie B średnia wieku wyniosła 40 lat.

Do prospektywnego badania Louis 2012 włączono 115 dorosłych pacjentów z chLC, którzy stosowali terapię podtrzymującą IFX co najmniej rok i mieli remisję wolną od korynkosteroidów od co najmniej 6 miesięcy. Po przerwaniu przyjmowania IFX pacjentów poddano rocznej obserwacji. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 39 lat, natomiast średnia liczba punktów w skali CDAI wyniosła 37.

W prospektywnym badaniu Dai 2014 ocenie poddano 109 dorosłych pacjentów z chLC, którzy przez rok stosowali terapię podtrzymującą IFX. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 32 lata, mediana punktów w skali CDAI oceniona na początku leczenia IFX wyniosła 328. W retrospektywnym badaniu Domenech 2005 wzięło udział 27 dorosłych pacjentów z chLC, których poddano rocznej terapii podtrzymującej IFX oraz po jej zakończeniu co najmniej 6 – miesięcznej obserwacji. Wśród pacjentów 13 miało chLC w postaci luminalnej i 14 w postaci okołodbytniczej. Średnia wieku pacjentów uwzględnionych w badaniu wyniosła 32,5 roku.

Otwarte badanie z randomizacją REACH dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u dzieci z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Do badania włączono 112 dzieci z aktywną chorobą Leśniowskiego Crohna (dzieci ze wskaźnikiem PCDAI > 30 punktów). W badaniu oceniano dwa różne schematy dawkowania infliksymabu, natomiast okres obserwacji wynosił 54 tygodnie.

Do retrospektywnego badania Wynands 2008 włączono 20 pediatrycznych pacjentów z chLC leczonych IFX w terapii podtrzymującej przez rok, u których okres obserwacji po przerwaniu terapii IFX wyniósł co najmniej 12 miesięcy. Średnia wieku pacjentów wyniosła 10,7 roku

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności IFX w porównaniu do placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna na podstawie badań ACCENT I, ACCENT II wykazała, że podanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie:

- większym odsetkiem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 2. tygodniu badania i utrzymali remisję choroby (CDAI <150 pkt) RR=2,48 (95% CI: 1,30; 4,73), p<0,05

- większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej;
- większym odsetkiem pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie definiowaną jako odsetek pacjentów, u których stwierdzono redukcję o 50% liczby przetok;
- mniejszym odsetkiem utraty odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a u których obserwowano wzrost liczby przetok, konieczność zmiany leczenia lub wprowadzenie dodatkowego leczenia RR=0,68 (95% CI: 0,51; 0,89), $p < 0,05$
- większym odsetkiem pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie RR=1,87 (95% CI: 1,15; 3,04)

Podanie infliksymabu w porównaniu do placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako odsetek pacjentów, którzy początkowo nie odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu badania, a w okresie podtrzymania leczenia stwierdzono u nich redukcję o 50% liczby przetok) w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie.

W okresie obserwacji 54 tygodni odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy leczeniem infliksymabem a przyjmowaniem placebo w odniesieniu do:

- konieczności interwencji chirurgicznej definiowanej jako odsetek pacjentów, u których przeprowadzono operacje wewnątrzbrzuszne związane z chorobą Leśniowskiego-Crohna (2,6% vs 7,4% - ACCENT I);
- liczby hospitalizacji związanych z chorobą na 100 pacjentów (23/100 vs 38/100 - ACCENT I oraz 14/100 vs 31/100 - ACCENT II);
- konieczności hospitalizacji z powodu ropni związanych z przetokami (6,0% vs 37% - ACCENT II);
- odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji (8,6% vs 18,9% - ACCENT II).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem infliksymabem a przyjmowaniem placebo w okresie obserwacji 54 tygodni, w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów z wygojoną śluzówką jelita (42,1% vs 18,2%);
- odsetka pacjentów z zamknięciem przetok odbytniczo-pochwowych (45,5% vs 42,9% - ACCENT II);
- utrzymania odpowiedzi na leczenie przetok jelitowych (89,5% vs 60,0% - ACCENT II).

Z uwagi na rozbieżności metodologiczne niemożliwe było zestawienie wyników z poszczególnych publikacji. Wobec powyższego wyniki przedstawiono poniżej w sposób opisowy, osobno dla każdego z badań.

W badaniu Louis 2012 po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 28 miesięcy, u 52 (45,2%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, w tym u 44 osób w pierwszym oraz u 7 osób w drugim roku po zakończonej terapii (mediana czasu do wystąpienia nawrotu wyniosła 16,4 miesiąca). Estymowana proporcja nawrotów po 1 oraz po 2 roku wyniosła odpowiednio 43,9% (SD = 5,0%) i 52,2% (sd=5,2%). Mediana czasu od przerwania leczenia do ponownej terapii IFX, wyniosła 6,6 miesięcy (zakres 4,0-10,8). U wszystkich pacjentów z nawrotem choroby rozpoczęto ponowną terapię IFX. 30 dni po wznowieniu terapii u 40 pacjentów przeprowadzono ponowną ocenę skuteczności. Wśród nich remisję odnotowano u 37 osób (92,5%), odpowiedź kliniczną u 39 (97,5%). Dodatkowo przed

podaniem 3 dawki IFX ocenie poddano 43 pacjentów, wśród których u 38 (88,4%) wystąpiła remisja, a u 42 (97,7%) odpowiedź na leczenie.

Zgodnie z publikacją Dai 2014, 84,4% pacjentów po rocznej terapii podtrzymującej IFX, osiągnęło remisję kliniczną choroby, u 71,56% nastąpiło wygojenie śluzówki natomiast 56,88% osiągnęło całkowitą remisję kliniczną (remisja kliniczna + wygojenie śluzówki). W rocznym okresie obserwacji po zakończonej terapii podtrzymującej IFX, z powodu nawrotu choroby ponowną terapię IFX rozpoczęto u 23 pacjentów (21,1%) (mediana czasu do wznowienia terapii wyniosła 4,8 miesiąca), wśród nich 18 (78,26%) odpowiedziało na leczenie.

W badaniu REACH podanie infliksymabu wiązało się z uzyskaniem remisji (PCDAI ≤ 10) u około 56% dzieci, natomiast odpowiedź na leczenie (redukcja w PCDAI na poziomie min 15 pkt. i łączna liczba punktów PCDAI < 30) uzyskało ok. 63% dzieci.

U 11 pacjentów z remisją choroby w badaniu Wynands 2008, po zakończeniu leczenia podtrzymującego IFX, poddano rocznej obserwacji. Wśród nich u 8 (72,7%) odnotowano nawrót choroby (mediana do wystąpienia nawrotu 3 miesiące, średnia 4,1 miesiąca). Z dzieci poddanych 12-miesięcznej terapii podtrzymującej, utrzymanie remisji choroby 6 miesięcy po zakończeniu leczenia odnotowano u 4, natomiast 12 miesięcy po zakończeniu leczenia u 3 pacjentów. Po tym okresie dwoje dzieci wymagało interwencji chirurgicznej (18,2%), natomiast u 9 (81,2%) ponownie rozpoczęto terapię IFX.

4 z 27 osób uczestniczących w badaniu Domenech 2005 zostało wykluczonych z analizy, ze względu na wystąpienie nawrotu choroby, jeszcze w trakcie terapii podtrzymującej IFX. Wśród pozostałych 23 pacjentów, którzy ukończyli roczną terapię podtrzymującą średni czas obserwacji wyniósł 8,8 miesiąca ($\pm 11,2$), w tym czasie nawrót choroby odnotowano u 11 osób (9 u pacjentów z postacią luminalną chLC i 3 z postacią okołodbytniczą). Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby wyniósł 5,2 miesiąca ($\pm 5,5$). Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią okołodbytniczą wyniosło 45% w ciągu 6 miesięcy oraz 34% w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia IFX. Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia nawrotu choroby u pacjentów z postacią luminalną w ciągu 12 miesięcy wyniosło 83%.

Bezpieczeństwo

Analiza wyników badań ACCENT I, ACCENT II wykazała, że podanie infliksymabu w porównaniu do otrzymania placebo, w okresie obserwacji wynoszącym 54 tygodnie, wiąże się z:

- istotnymi statystycznie różnicami związanymi z większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (ACCENT I) RR=5,65 (95% CI: 2,23; 14,28), $p < 0,05$; RR=11,26 (95% CI: 2,69; 48,09), $p < 0,05$;
- brakiem istotnych statystycznie różnic związanych z częstością występowania:
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
 - poważnych infekcji,
 - nowotworów.

W badaniu ACCENT I odnotowano 3 przypadki zgonów w grupie pacjentów stosujących infliksymab: 1 pacjent zmarł w wyniku sepsy spowodowanej niedrożnością jelita cienkiego 2 miesiące po infuzji infliksymabu (tydzień 6); dwóch pacjentów zmarło przed zakończeniem badania – jeden pacjent zmarł z powodu zawału mięśnia sercowego 25 dni po ostatniej infuzji oraz jeden pacjent zmarł z powodu sepsy 144 dni po ostatniej infuzji – oba zgony zostały uznane za prawdopodobnie niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Różnice pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów nie są istotne statystycznie.

W badaniu REACH, w populacji dzieci stosującej infliksymab w dawce 5 mg/kg co 8 tygodni, zdarzenia niepożądane odnotowano u 96,2% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 15,1% pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do braku kontynuacji badania odnotowano u 3,8% chorych. Podczas badania nie odnotowano przypadków zgonów.

W retrospektywnym badaniu Gonzaga 2009 najczęstszą przyczyną przerwania terapii w grupie A była nieskuteczność leczenia IFX (38,2%) i zdarzenia niepożądane (45,2%), w tym reakcje alergiczne. Wśród pacjentów, którzy otrzymali terapię podtrzymującą, przynajmniej przez 1 rok ok. 25% osób przerwało leczenie w ciągu kolejnych 4 lat (5 lat po rozpoczęciu terapii IFX). Proporcja ta wzrosła do 50% w 6 roku od rozpoczęcia terapii. Najniższy odsetek zakończeń leczenia IFX (3,7%) wystąpił między 2-3 rokiem terapii, najwyższy (13,2%) między 5-6 rokiem terapii.

W ramach analizy bezpieczeństwa do wyników przeglądu dołączono także wyniki dane z rejestrów ENCORE 2014 (abstrakt) oraz TREAT 2012.

W ENCORE 2014 przedstawione zostały dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania IFX wśród pacjentów z chLC. Dane obejmują okres 5 lat (od 2003 do 2008 roku). Analiza ocenia ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych/ nowotworów złośliwych (ZL/NZ) oraz zdarzeń niepożądanych (ZN) u pacjentów, którzy otrzymywali IFX, standardową terapię (ST) lub zamienili ST na IFX. Z 2662 pacjentów włączonych do analizy, 1121 stosowało ST, 1541 pacjentów IFX, a 298 zmieniło ST na IFX. Wśród najczęstszych ZL/NZ odnotowano raka podstawnomórkowego (kolejno 0,5%; 0,3%; 0,0%), raka piersi (kolejno 0,3%; 0,3%, 0,0%). W analizie wieloczynnikowej czasu do pierwszego zdarzenia ZL/NZ, z uwzględnieniem wieku i czasu trwania choroby, stosowanie IFX nie wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia omawianych zdarzeń (HR dla IFX vs ST 1,44 (95% CI: 0,86; 2,42)). Wiek oraz czas trwania choroby (≥ 6 vs < 6 lat) były związane z istotnie zwiększonym ryzykiem (odpowiednio HR = 1,05 (95% CI: 1,03; 1,06) oraz HR = 2,09 (95% CI: 1,22; 3,56)).

Celem analizy na podstawie TREAT 2012 była długookresowa ocena bezpieczeństwa stosowania IFX i innych leków w chorobie Leśniowskiego Crohna. Dane pochodzą sprzed 23 lutego 2010 roku i obejmują pacjentów z Ameryki Północnej. Do analizy włączono 6 273 pacjentów poddanych co najmniej 5-letniej obserwacji, w tym 3 420 osób leczonych IFX oraz 2 853 osób poddanych innej terapii. Średnia długość obserwacji wyniosła 5,2 roku. Z 6 273 pacjentów 191 (3%) zmarło w trakcie uczestniczenia w badaniu, w tym 109 osób otrzymywało IFX, a 82 osób było poddanych innej terapii. Zgodnie z wynikami skorygowany o czas współczynnik śmiertelności w grupie IFX był zbliżony do grupy niestosującej IFX (0,58 vs 0,59 na 100 pacjento-lat, RR (95% CI) wyniósł 0,96 (0,72; 1,28)). Nieskorygowany współczynnik poważnych infekcji występujących w ciągu 3 miesięcy od leczenia wyniósł kolejno 2,06 oraz 1,42 na 100 pacjento-lat (współczynnik RR = 1,45 (95% CI: 1,10; 1,91)). Nieskorygowany współczynnik wystąpienia nowotworów był podobny w obu grupach (0,78 vs 0,85 na 100 pacjento-lat, RR (95% CI) wyniósł 0,90 (0,69; 1,18)).

Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie infliksymabu stosowanego przez 2 lata ze stosowaniem adalimumabu lub infliksymabu przez rok.
- Żadne z odnalezionych badań RCT (ACCENT I, ACCENT II oraz Regueiro i wsp.) włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego. Badania obejmują okres obserwacji max. 13,5 miesiąca dla populacji pacjentów stosujących terapię podtrzymującą infliksymabem, wnioskowany program lekowy zakłada wydłużenie terapii podtrzymującej do 24 miesięcy.
- Populacja wskazana w programie lekowym (PL) to dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia oraz osoby dorosłe z chLC, natomiast publikacje włączone do

analizy nie uwzględniają całej tej populacji (brak dowodów dla populacji od 6 do 18 roku życia);

- Niespójność pomiędzy programem lekowym a badaniami w zakresie ciężkości choroby. Treść wnioskowanego programu lekowego wskazuje że włączani pacjenci muszą spełniać m.in. kryterium ciężkiej, aktywnej postaci chLC (wynik w skali CDAI > 300 punktów). Skala CDAI została użyta w badaniu ACCENT I oceniającym skuteczność ocenianej technologii, w którym kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej chLC: 220-400 punktów. Co prawda według charakterystyki wyjściowej pacjentów mediana punktacji w skali CDAI wyniosła 292 pkt. w grupie placebo oraz 303 pkt. w grupie infliksymabu, ale świadczy to jedynie o tym, iż jedynie około 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;
- W przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości mediany i przedziału ufności (CI) na wartości średniej oraz odchylenia standardowego (SD) lub też odczytano ich wartości z wykresów w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu Review Managera 5.1. Może mieć to wpływ na uzyskane wyniki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii infliksymabem przeprowadzono dla przedłużonego do 2 lat leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu ze stosowaniem infliksymabu lub adalimumabu. Okres leczenia biologicznego

produktem Remsima przez 2 lata od momentu włączenia do programu lekowego porównano z roczną terapią adalimumabem/infliksymabem, a następnie standardowym leczeniem. W tym celu wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizę minimalizacji-kosztów (CMA).

Analiza została przeprowadzona w dwóch perspektywach:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) – CUA i CMA;
- perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – CUA.

Analiza została przeprowadzona w dwóch horyzontach czasowych: dożywotnim (wynoszącym 65,3 lata dla CUA) oraz rocznym/dwuletnim (dla CMA).

W analizie uwzględniono koszty: koszt leków, koszt podania pacjentowi leku w ramach programu lekowego, koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego i koszt opieki wspomagającej/dodatkowej opieki wśród pacjentów.

Zgodnie z kalkulacjami wnioskodawcy stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce infliksymabu stosowanego przez rok jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość współczynnika ICUR dla porównania leku Remsima stosowanego przez 2 lata vs infliksymabu stosowanego przez rok wyniósł z perspektywy płatnika publicznego bez RSS 980 502 zł/QALY (z RSS: ██████████), zaś z perspektywy wspólnej bez RSS 980 107 zł/QALY (z RSS: ██████████). Wartość ta przekracza próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, co wskazuje że oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres 2 lat w miejsce adalimumabu stosowanego przez rok jest terapia dominującą (tańszą i skuteczniejszą) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

Oszacowana przez Agencję wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy aktualnej wysokości progu (125 955 zł) wynosi dla łącznej populacji dorosłych i dzieci:

- dla porównania z infliksymabem (stosowanym 1 rok) z perspektywy płatnika publicznego 813,59 zł, z perspektywy wspólnej wynosi 813,83 zł,
- dla porównania z adalimumabem (stosowanym 1 rok) z perspektywy płatnika publicznego 1 597,84 zł, z perspektywy wspólnej wynosi 1 596,80 zł.

Oszacowana przez Agencję wartość progowa ceny zbytu netto leku w populacji dzieci, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (125 955 zł), wynosi dla porównania z infliksymabem stosowanym przez rok z perspektywy płatnika publicznego 828,43 zł, z perspektywy wspólnej 828,67 zł.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej – oceniana interwencja w większości przypadków pozostaje nieefektywna-kosztowo względem infliksymabu stosowanego przez rok oraz efektywna-kosztowo względem adalimumabu stosowanego przez rok, w obu perspektywach, zarówno w wariancie z uwzględnieniem RSS jak i bez.

Analiza minimalizacji kosztów – obliczenia własne Agencji

Analiza minimalizacji kosztów stosowania leku Remsima u dorosłych pacjentów w wariancie bez RSS w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania adalimumabu przez rok o ██████████, przy uwzględnieniu RSS jest tańsze o ██████████. Stosowanie leku Remsima w wariancie bez RSS i z RSS w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat jest droższe od stosowania infliksymabu przez rok odpowiednio ██████████

Analiza minimalizacji kosztów dla populacji dziecięcej (przy założeniu średniej m.c. 43,4 kg zgodnie z publikacją Hyams 2011) z perspektywy płatnika publicznego (wynik analizy jest tożsamy dla perspektywy wspólnej) w wariantach bez RSS i z RSS dla stosowania leku Remsima w ramach wnioskowanego programu lekowego przez okres dwóch lat wykazała, że technologia ta jest droższe od stosowania infliksymabu przez rok odpowiednio [REDACTED]

Na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów i analizę kosztów-użyteczności. Podstawową techniką analityczną w przedłożonych analizach powinna być analiza minimalizacji kosztów, natomiast analiza kosztów-użyteczności powinna być wykorzystana w ramach analizy dodatkowej/uzupełniającej. Przyjęto niepoprawne założenie w CMA o dwóch wariantach: pierwszy porównujący koszty stosowania przez 1 rok produktu Remsima z roczną terapią IFX/ADA, zaś drugi porównujący koszty 2 letniego produktu Remsima z 2-letnią terapią IFX/ADA. Wnioskodawca w CMA powinien porównać wnioskowaną technologię (tj. 2-letnie stosowanie produktu Remsima) z obecnie refundowanymi komparatorami (tj. IFX/ADA stosowanymi przez 1 rok).
- W CMA przyjęto jednocześnie 1-roczny i 2-letni horyzont czasowy, bez wskazania wariantu podstawowego. Wnioskodawca uzasadnia takie postępowanie długością aktywnego leczenia z wykorzystaniem leków biologicznych. Horyzont czasowy dla CMA powinien wynosić 2 lata i uwzględniać podanie leku Remsima przez 2 lata oraz komparatorów refundowanych zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego tj. przez 1 rok. W analizie podstawowej CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT - w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu. W przypadku tej technologii analiza kliniczna nie wykazała wpływu na efekty zdrowotne w takim horyzoncie czasowym.
- W CMA przyjęto błędne założenia z powodu błędnej formuły wykorzystanej w modelu, nie uwzględniającej dokładnej liczby wizyt i podań leku Remisma/IFX/ADA (liczba przyjętych dawek leków oraz wizyt w związku z podaniem leku zgodnie ze schematem podania wg programu lekowego jest inna w pierwszym i w drugim roku stosowania leku Remisma/IFX/ADA), przez co:
 - przeszacowano koszt stosowania ADA przez 2 lata i nie doszacowano koszt stosowania IFX/Remsima przez 2 lata,
 - przeszacowano koszt wydania/podania Remsima/IFX stosowanego przez 2 lata oraz nie doszacowano tych kosztów dla ADA stosowanego przez rok/dwa lata,
 - w związku z powyższymi nieprawidłowościami niewłaściwie oszacowano wartość progową ceny o której mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.
- Kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego obejmują dzieci i dorosłych - chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Cronha, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie GKS lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF-alfa, lub wystąpiły przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia, a także pacjentów z chLC cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne. W analizie wnioskodawcy wskazano, że ze względu na brak danych nie przeprowadzono odrębnego modelowania dla obu grup pacjentów. Wnioskodawca przedstawił jeden model farmakoekonomiczny dla dzieci, młodzieży i dorosłych i wspólne wyniki dla tych grup. Wnioskodawca powinien w ramach analizy wrażliwości podjąć próbę przedstawienia wyników osobno dla ww. populacji.

- Zgodnie z zapisami programu lekowego drugie podanie IFX ma miejsce 2 tygodnie po podaniu pierwszym, następne podanie po 6 tygodniach od podania pierwszego, zaś kolejne podanie – po 8 tygodniach od ostatniego podania (zatem w 14 tygodniu), zaś model farmakoekonomiczny wnioskodawcy nie uwzględnia podania IFX w 14 tygodniu, co wynika najprawdopodobniej z błędnej formuły w arkuszu. Korekta tej formuły powoduje spadek wartości współczynnika ICUR dla porównania z IFX stosowanym przez rok z perspektywy NFZ bez RSS do 975 297 zł/QALY (z RSS do [redacted]), zaś w perspektywie wspólnej bez RSS do 974 902 zł/QALY (z RSS do [redacted]). Wyniki dla porównania z ADA nie ulegają zmianie - . technologia wnioskowana jest dominująca nad ADA stosowanym przez 1 rok.
- W ramach analizy podstawowej CUA jako „odpowiedź na leczenie” przyjęto redukcję wyniku w skali CDAI do 220 pkt, przy czym w proponowanym programie lekowym nie określono definicji odpowiedzi na leczenie. 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.
- W toku przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych nie odnaleziono badań porównujących zastosowanie wnioskowanej technologii z komparatorami w populacji dzieci i młodzieży, zaś w ramach podstawowej AE wnioskodawcy – przyjęto dane dla populacji, które odpowiadają osobom dorosłym (np. średnia m.c. – 64,71 kg, średni wiek=34,67 lat). Analitycy Agencji odnaleźli publikacje Hyams 2011 dotyczącą zastosowania IFX u dzieci, w której raportowano średnią masę ciała u dzieci 43,4 kg i średni wiek 12,8 lat.
- Nie odnaleziono danych dotyczących efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego) i zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.
- W modelu przyjęto założenie braku sekwencyjności terapii choroby Crohna –po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej bez możliwości zastosowania innego leku biologicznego (np. adalimumabu).
- W analizie CUA modelowano długofalowe efekty zdrowotne na podstawie wyników badań z krótkim (rocznym) czasem obserwacji. Badania krótkofalowe mogą być niewystarczająca do zaobserwowania wszystkich efektów terapii jakie mają miejsce przy długotrwałym stosowaniu terapii. W CUA założono, że OR wystąpienia odpowiedzi na leczenie przy kolejnym włączeniu do programu będzie taki sam jak dla roku terapii, co obarczone jest niepewnością, wynikającą z braku takich danych.
- Koszty komparatorów bez uwzględniania RSS zostały oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2015 r. W wariantcie uwzględniającym RSS jedynie w ramach analiz wrażliwości wykorzystano dane z komunikatów DGL uwzględniające rzeczywisty koszt komparatorów, obejmujące wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za 2014 r. i styczeń-maj 2015. Wydaje się zasadne żeby w analizę podstawowej kosztu interwencji z/bez RSS z rzeczywistym kosztem komparatorów, a więc kosztem oszacowanym na podstawie danych z komunikatów DGL. Zgodnie z aktualnym komunikatem DGL, dotyczącym wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres styczeń - lipiec 2015, koszt infliksymabu jest niższy, niż oszacowany przez wnioskodawcę (uwzględniającego wartość refundacji za okres styczeń-maj 2015, rzeczywisty koszt ADA nie zmienił się).
- Odsetek zabiegów chirurgicznych uniemożliwiających kontynuację leczenia biologicznego zarówno w przypadku ADA jak i IFX określono na 30% na podstawie opinii ekspertów.

Zgodnie z odpowiedziami ekspertów - 30% „pacjentów po (...) operacji ma możliwość kontynuacji leczenia biologicznego po zabiegu”, co oznacza, że 70% (a nie 30%) zabiegów chirurgicznych prowadzi do przerwania leczenia biologicznego. Po wprowadzeniu poprawnych danych do modelu w CUA wartość współczynnika ICUR dla porównania interwencji wnioskowanej z IFX stosowanym przez rok w programie lekowym ulega wzrostowi. Wyniki w CUA dla porównania z ADA stosowanym przez rok w programie oraz wyniki CMA pozostają bez zmian.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Zgodnie z 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 dla populacji dzieci w obliczeniach analityków Agencji w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie bez RSS 635,96 zł, zaś dla populacji dorosłych wynosi bez RSS 691,42 zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii infliksymabem we wnioskowanej populacji docelowej wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta).

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność wnioskowanej populacji wyniesie w wariantcie podstawowym 888 osób zarówno w pierwszym jak i w drugim roku (770 – 1 657 osób w pierwszym roku oraz 770 – 1989 osób w drugim roku według wariantu minimalnego oraz maksymalnego). Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy liczebność populacji pacjentów stosujących infliksymab w scenariuszu nowym wyniesie ok. 602 osób w pierwszym roku (421 - 1 195 osób według wariantu minimalnego oraz maksymalnego) oraz 928 osób w drugim roku (651 – 2 081 osób według wariantu minimalnego oraz maksymalnego).

Według analizy wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanego programu lekowego w 1. roku odnotowane zostaną oszczędności (wynikają one z założeń: brak uwzględnienia pacjentów z poprzedniego roku, którzy pozostaną w programie lekowym na drugi rok leczenia oraz przejęcie przez produkt leczniczy Remsima 25% rynku adalimumabu), z kolei w 2. roku nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego.

Według modelu wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima we wnioskowanym wskazaniu, w 1. roku oszczędności NFZ wyniosą 2 474 156 PLN bez RSS [redacted] natomiast w 2. roku wydatki NFZ wyniosą 10 349 003 PLN bez RSS [redacted]

Wpływ na wiarygodność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim poniższe założenia i źródła danych:

- W analizie podstawowej i w wariantcie minimalnym analizy podstawowej założono brak wzrostu populacji włączanej corocznie do programu lekowego leczenia chLC. W wariantcie maksymalnym analizy podstawowej założono 20% wzrost wskazany przez jednego z ekspertów. Według danych NFZ, populacja leczona w ramach programu lekowego z roku na rok jest coraz większa. Ponadto odsetek obliczony na podstawie uchwał Rady NFZ za 2012, 2013 i 2014 r. jest wyższy, niż założony 20% odsetek wzrostu populacji w wariantcie maksymalnym, tj. 25,1%. W pierwszym roku analizy nie uwzględniono pacjentów z poprzedniego roku, którzy pozostaną w programie lekowym na drugi rok leczenia. W ten sposób wykazano oszczędności dla płatnika publicznego w pierwszym roku analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, co może nie mieć miejsca w rzeczywistości.
- Do oszacowania kosztów komparatorów bez uwzględniania RSS wnioskodawca wykorzystał cenę IFX i ADA stosowanych w ramach obowiązującego programu lekowego z Obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2015 r. W wariantcie uwzględniającym RSS jedynie w ramach analiz wrażliwości wykorzystano dane z komunikatów DGL uwzględniające rzeczywisty koszt komparatorów, obejmujące wartości refundacji cen leków wg kodów EAN za 2014 r. i styczeń-maj 2015. Właściwszym podejściem byłoby porównanie w ramach analizy podstawowej kosztu interwencji z/bez RSS z rzeczywistym kosztem komparatorów, a więc kosztem oszacowanym na podstawie danych z komunikatów DGL. Zgodnie z aktualnym komunikatem DGL, dotyczącym wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres styczeń - lipiec 2015, koszt infliksymabu jest niższy, niż oszacowany przez wnioskodawcę (uwzględniającego wartość refundacji za okres styczeń-maj 2015, rzeczywisty koszt ADA nie zmienił się).
- Model wnioskodawcy zakłada 100% przejęcie rynku infliksymabu stosowanego 1 rok oraz przejęcie 25% populacji stosującej adalimumab, przez wnioskowaną technologię (produkt leczniczy Remsima stosowany przez 2 lata). W modelu przyjęto brak wzrostu populacji włączanej do programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego Crohna, pomimo faktu, że dane NFZ wskazują na tendencję wzrostową czasie (z roku na rok). Przyjęcie tych założeń w powoduje że w pierwszym roku realizacji programu w modelu wnioskodawcy wykazano oszczędności inkrementalne dla płatnika publicznego. Wnioskodawca powinien założyć, że w 2016 r. (pierwszy rok horyzontu analizy) leczone będą także osoby, które leczyły się w 2015 r.

i dla których 2016 r. byłby drugim rokiem leczenia w programie lekowym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Obliczenia własne Agencji wykazały, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima we wnioskowanym wskazaniu, w 1. roku wydatki NFZ wyniosą 7,9 mln PLN bez RSS (), natomiast w 2. roku wydatki NFZ wyniosą 15,8 mln PLN bez RSS ().

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii ekspertów klinicznych program lekowy zawiera niejasne sformułowanie dotyczące odstępstw od schematu dawkowania oraz zbyt restrykcyjny warunek dla terapii zarówno u dorosłych jak i u dzieci (propozycja obniżenia warunku u dzieci do 41 pkt. w skali PCDAI) - brak oparcia w literaturze odnośnie kryteriów przyjętych w programie lekowym. Jeden z ekspertów zaproponował dopuszczenie możliwości stosowania IFX u kobiet w ciąży w wyjątkowych i uzasadnionych przypadkach.

W opinii Agencji w przedstawionym programie nie ma uzasadnienia w literaturze przyjętego kryterium ciężkości choroby (dorośli: 300 pkt. w skali CDAI, dzieci: 51 pkt. w skali PCDAI. W badaniach rejestracyjnych IFX kwalifikowani byli pacjenci dorośli oraz dzieci z umiarkowaną aktywnością chLC - dorośli: 220 pkt. wg CDAI; dzieci: 31 pkt. wg PCDAI). Ponadto brakuje definicji odpowiedzi na leczenie, braku efektów leczenia. Nie odnaleziono żadnych dowodów wskazujących czas leczenia podtrzymującego IFX na „nie dłużej niż 24 miesiące;

Należy rozważyć umożliwienie zmiany z IFX na ADA bez konieczności ponownego spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu (u pacjentów u których wystąpiły nietolerancja lub działania niepożądane).

Nie ma uzasadnienia dla zapisu dotyczącego 16 tyg. przerwy w przypadku wystąpienia nawrotu.

Zmiana częstości monitorowania z co 8 tyg. (obecny program) na co 16 tyg. (oceniany program) wydaje się niezasadna.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Zaproponowane rozwiązanie polega na zachęceniu przez MZ podmiotu odpowiedzialnego za inne leki refundowane zawierające infliksymab (Inflixtra lub Remicade) do złożenia wniosku refundacyjnego dla rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla swojego o analizowaną modyfikację realizacji programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (tzn. rozszerzenie wskazań objętych refundacją o leczenie podtrzymujące choroby Crohna między 13. a 24. miesiącem). Oznacza to, że pierwszy odpowiednik IFX (Inflixtra lub Remicade) stosowany w analizowanym wskazaniu musiałby wnioskować cenę niższą od ceny Remsima o co najmniej 25%.

Realizacja proponowanego rozwiązania pozwoli uzyskać oszczędności dla NFZ w wysokości:

- 4,69 mln PLN w 2016 roku oraz 7,48 mln PLN w 2017 roku, tj. 12,17 mln PLN w horyzoncie analizy wpływu na budżet, w przypadku finansowania wnioskowanej technologii bez realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka;

- 1,42 mln PLN w 2016 roku oraz 1,93 mln PLN w 2017 roku, tj. 3,36 mln PLN w horyzoncie analizy wpływu na budżet, w przypadku finansowania wnioskowanej technologii wraz z proponowanym porozumieniem podziału ryzyka (określone oszczędności odniesiono do rzeczywistych wydatków z budżetu płatnika publicznego).

Aktualnie AOTMiT ocenia 2 leki zawierające infliksymab, dla których wnioskowane jest rozszerzenie wskazań objętych refundacją o leczenie podtrzymujące choroby Crohna między 13. a 24. miesiącem, w związku z czym jeśli zostanie podjęta pozytywna decyzja o ich refundacji, to prawdopodobnie dla obu leków równocześnie wobec czego rozwiązanie nie zostanie wdrożone.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje klinicznych opublikowanych po 2010 r.: Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r., European Crohn's and Colitis Organisation ECCO 2010, European Crohn's and Colitis Organisation z European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition - ECCO/ESPGHN 2014, European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Treatment –EPACT II 2013.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie leków antyTNF α (adalimumabu lub infliksymabu) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Większość rekomendacji wskazuje na stosowanie leków antyTNF α w przypadkach, gdy inne terapie nie mogą być zastosowane lub są one nieskuteczne. W polskich wytycznych dopuszcza się przedłużenie czasu trwania terapii > 1 rok w przypadku ciężkiego, powikłanego przebiegu chLC i nieskuteczność lub nietolerancji immunosupresantów. W zaleceniach z 2010 i 2014 roku dopuszcza się stosowanie terapii anty TNF w przypadku gdy zostanie to uznane za niezbędne. Wytyczne z 2013 roku nie rekomendują zaprzestania terapii anty-TNF po roku od uzyskania remisji, lub określa ten czas jako zalecenie niepewne. Eksperti jako zalecany czas zakończenia terapii anty TNF wskazują od 2 do 4 lat od momentu uzyskania remisji.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Remsima (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2015, Haute Autorité de Santé - HAS 2014 oraz ograniczoną do populacji pediatrycznej rekomendację Scottish Medicines Consortium - SMC 2014) oraz 4 rekomendacje (w tym 1 negatywną) dotyczące produktów leczniczych, których substancją czynną jest infliksymab (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health -CADTH 2015, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2014, NCPE 2013 oraz National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2010) w podtrzymującym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Irlandzki NCPE w 2013 r. zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Inflectra m.in. w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i dorosłych, bez konieczności wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej.

Większość z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się jednak ściśle do wnioskowanego wskazania, tj. brak odniesienia do czasu trwania leczenia podtrzymującego. Jedynie brytyjski NICE w 2010 r. zarekomendował stosowanie infliksymabu lub adalimumabu do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (włączając konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez maksymalnie 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie NICE zaleca ponowną ocenę stanu chorobowego pod względem zasadności kontynuowania terapii. W pozytywnych rekomendacjach wskazuje się na biopodobność leku Remsima względem leku Remicade i zaleca się refundowanie go na takich samych warunkach, jak wskazano w poprzednich rekomendacjach. Negatywna rekomendacja CADTH dotycząca leku Inflectra opiera się na podejściu zaprezentowanym przez agencję kanadyjską (Health Canada), która nie uznała za zasadne ekstrapolacji wskazań leku oryginalnego ze względu na różnice pomiędzy lekami.

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Remsima jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) – Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Łotwa, Rumunia, Słowacja, . Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.387.2015.4.LP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN 5909991086305 we wnioskowanym wskazaniu: lek stosowany w programie lekowym „Leczenie Choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 162/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna – terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy leczenia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna – terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesięcy leczenia.
2. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-45/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.