



Rekomendacja nr 98/2015

z dnia 21 grudnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymb), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymb), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w populacji pediatrycznej w wieku 6-17 lat.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych infliksymbu na zaproponowanych przez wnioskodawcę warunkach.

Wskazać należy, że do analizy klinicznej włączono badania przeprowadzone na małych populacjach (10, 33 i 60 pacjentów), natomiast charakterystyka wyjściowa pacjentów nie odpowiadała w pełni populacji docelowej proponowanego programu lekowego w zakresie ciężkości choroby oraz wieku, istnieją także wątpliwości co do wcześniejszego leczenia w tej grupie. W związku z powyższym niewłaściwe byłoby uogólnianie wyników przedstawionych w analizie wnioskodawcy na całą populację docelową.

Z uwagi na założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dotyczące kosztów monitorowania czy kolektomii, a także zmienność wnioskowania w zależności od przyjętej użyteczności stanu zdrowia, oszacowania wykazujące efektywność kosztową ocenianej technologii nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Wnioskodawca nie przedstawił również wyników w porównaniu ze stosowaniem infliksymbu w leczeniu szpitalnym w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), na co wskazują eksperci.

Wpływ na budżet płatnika publicznego pozostaje niepewny z uwagi na brak możliwości potwierdzenia założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Oszacowania epidemiologiczne, eksperckie i te uwzględnione ostatecznie w analizach różną się znacząco, co skutkuje zmiennością wykazywanego wpływu na budżet. Natomiast zastosowanie instrumentu podziału ryzyka, chociaż wykazuje wpływ na opłacalność terapii w ramach



analizy ekonomicznej, to nie redukuje w istotny sposób wydatków płatnika publicznego związanych z pozytywną decyzją refundacyjną dla leku Remsima w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, 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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, WZJG (*łac. colitis ulcerosa, ang. ulcerative colitis, UC*) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym występującym w odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń, w którym proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego.

Jest to choroba przewlekła z okresami aktywizacji i cofania się objawów (także samoistnego) – tzw. remisji. Przyczyna choroby nie jest znana, a pierwsze objawy pojawiają się zwykle między 15. a 25., rzadziej między 55. a 65. rokiem życia, bez wyraźnej przewagi którejkolwiek z płci. Obserwuje się rodzinne występowanie - według różnych źródeł - w około 6-15% przypadków.

Do oceny aktywności choroby w populacji pediatrycznej, stosuje się skalę PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego może doprowadzić do wymagającej przetoczeń niedokrwistości spowodowanej utratą krwi, przetoki, ropnia okołoodbytniczego. Głębokie owrzodzenia błony śluzowej jelita grubego mogą skutkować powikłaniem w postaci zapalenia wątroby, dróg żółciowych i otrzewnej oraz zagrażające życiu przedziurawienie okrężnicy lub toksyczne rozdzęcie okrężnicy objawiające się gorączką $>38^{\circ}\text{C}$, tętnem $>120/\text{min}$, liczbą białych krwinek $>10\ 500/\mu\text{l}$, odwodnieniem, zaburzeniami świadomości, zaburzeniem elektrolitowe, obniżeniem ciśnienia tętniczego, wzdęciem oraz bólem i osłabioną perystaltyką.

Jeśli nie uda się opanować choroby, dochodzi do martwicy jelita grubego, co skutkuje koniecznością wykonania tzw. kolektomii, czyli doszczętnego usunięcia okrężnicy.

Rzadkim odległym skutkiem chorób zapalnych jelit jest rak jelita grubego. Czynnikiem zwiększającym ryzyko jego wystąpienia są: długi czas trwania choroby i zajęcie znacznej części jelita grubego.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Szczyt zachorowań występuje pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, zaś około 15-20% przypadków rozpoczyna się u dzieci i młodzieży szkolnej. W krajach europejskich zachorowalność na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi ok. 10 przypadków na 100 000 ludności rocznie. Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Przy założeniu, że dane polskie nie odbiegają od europejskich, zachorowalność w Polsce szacuje się na około 700 przypadków rocznie, liczba chorych (ogółem) może znacznie przekraczać 50 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu indukcyjnym pacjentów, u których leczenie za pomocą kortykosteroidów i tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) okazało się nieskuteczne, wytyczne rekomendują zastosowanie

preparatów anty-TNF oraz inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) jako terapii ratunkowej, jednak z uwagi na wnioskowane wskazanie (terapia infliksymabem przy nieskuteczności lub przeciwwskazaniu do leczenia cyklosporyną), cyklosporyna nie stanowi komparatora w populacji docelowej, natomiast takrolimus nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

W wytycznych zalecane jest także rozważenie leczenia chirurgicznego dla ciężkiej postaci WZJG.

Aktualnie w populacji pediatrycznej z ciężką postacią WZJG, żaden z leków anty-TNF nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych, jednakże możliwe jest ich zastosowanie w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, co potwierdził ekspert kliniczny.

Jako komparator dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży (w wieku 6-17 lat) w analizie wnioskodawcy wskazano zabieg kolektomii. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie infliksymabu i zabiegu kolektomii. Takie porównanie jest jednak możliwe w ramach analizy ekonomicznej, gdzie miarą efektu będzie QALY (zyskane lata życia skorygowane o jakość).

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Wskazania zarejestrowane dla leku Remsima obejmują: reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę Crohna u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycę.

Wniosek dotyczy podawania infliksymabu w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, do którego włączeni zostaną pacjenci pediatryczni (w wieku 6-17 lat) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

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

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz 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 kliniczną infliksymabu (IFX) przeprowadzono na podstawie badań:

- 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną
 - Turner 2010 – do badania włączono 33 pacjentów pediatrycznych (w wieku 2-18 lat) z ostrą postacią WZJG, czas obserwacji wynosił 12 miesięcy,
 - Aloï 2015 - do badania włączono 10 pacjentów pediatrycznych (w wieku 1-18 lat) z ostrym, ciężkim epizodem WZJG, czas obserwacji wynosił 24 miesiące,
- 1 badanie randomizowane Hyams 2012 – badanie porównywało skuteczność dwóch różnych schematów dawkowania IFX w populacji pediatrycznej (w wieku 6-18 lat) z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG; do badania włączono 60 pacjentów, czas obserwacji wynosił 54 tygodnie, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 (ze względu na brak zaślepienia) na 5 punktów w skali Jadad,

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną leku w ocenianym wskazaniu.

Część badań przedstawionych przez wnioskodawcę nie została uwzględniona w niniejszej rekomendacji, ze względu na brak grupy kontrolnej oraz w przypadku większości badań szerszą niż wnioskowana populację pacjentów (badania o niższej wiarygodności przedstawiające wyniki dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, przy braku wydzielenia wyników dla pacjentów z ciężką postacią WZJG).

Poniżej zostały przedstawione wyniki możliwie najbardziej odpowiadające populacji docelowej.

Skuteczność

W 8 tygodniu nierandomizowanej fazy badania Hyams 2012, podczas której wszystkim chorym podano infliksymab w tygodniach 0, 2, 6 (indukcja remisji, 3 podania infliksymabu):

- odpowiedź na leczenie obserwowano u 73,3% chorych,
- remisję choroby ocenianą w skali Mayo obserwowano u 40% chorych,
- remisję choroby ocenianą w skali PUCAI obserwowano u 33,3% chorych.

Remisja choroby oceniana w skali PUCAI w 30 i 54 tygodniu (indukcja remisji i leczenie podtrzymujące) występowała odpowiednio u 40% i 38% pacjentów, natomiast przy odstawieniu glikokortykosteroidów (GSK) odpowiednio u 41,7% i 38,5% pacjentów.

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

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

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

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania Hyams 2012:

- pogorszenie WZJG (36,4%) oraz pogorszenie WZJG powodujące przerwanie leczenia (4,5%) występowało częściej w grupie przyjmującej infliksymab podawany co 12 tygodni niż co 8 tygodni;

- ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, wystąpiły w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni odpowiednio u 18,2% i 13,6% pacjentów i raportowano je rzadziej niż w grupach stosujących infliksymab podawany co 12 tygodni;
- wystąpienie infekcji raportowano u 59,1% pacjentów, natomiast wystąpienie ciężkich infekcji u 13,6% pacjentów w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni. W grupie infliksymabu podawanego co 12 tygodni infekcje i ciężkie infekcje występowały odpowiednio u 60,9% i 13% pacjentów;
- częstość występowania przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych oraz przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA była większa w grupie infliksymabu podawanego co 8 tygodni niż w grupie podawanego co 12 tygodni.

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Remsima), do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: zakażenia wirusowe, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

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

Ograniczenia

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę materiałów, należy mieć na uwadze, że na wiarygodność analizy wpływa brak randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo lub innym komparatorem dla populacji pediatrycznej. Brak porównania z placebo lub innym komparatorem powoduje, że wnioskowanie o skuteczności infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży jest ograniczone.

Dodatkowo, na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- W badaniu Turner 2010 na 37 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie GKS (z czego 33 był podany infliksymab) tylko u 20 (54%) aktywność w skali PUCAI wynosiła >65 – populacja zgodna z wnioskowanym programem lekowym. Natomiast w badaniu Aloï 2015 wszyscy pacjenci z grupy nieodpowiadającej na leczenie GKS (10 pacjentów), którzy zostali włączeni do leczenia infliksymabem utrzymywali, po 5 dniach terapii GKS, aktywność choroby w skali PUCAI > 65. Należy jednak zauważyć, że w żadnym z badań nie określono czy pacjenci wcześniej otrzymywali leczenie cyklosporyną, czy też mieli przeciwwskazania do jej stosowania (jedno z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego). Natomiast w badaniu Hyams 2012, do którego zostali włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG nieodpowiadający na leczenie GKS mediana wyniku w skali PUCAI wynosiła 55 (IQR/przedział międzykwartyłowy: 50-65). analizę kliniczną przeprowadzono w populacji obejmującej pacjentów z odpowiedzią kliniczną, jak i bez, natomiast prowadzenie leczenia podtrzymującego jest zasadne u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną.

- Do badania Turner 2010 włączano także pacjentów w wieku 2-6 lat, co stanowi populację szerszą w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
- Ze względu na brak oddzielnego przedstawienia wyników randomizowanego badania klinicznego (Hyams 2012) przeprowadzonego w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, w analizie przedstawiono jedynie wyniki łącznie dla populacji chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej. Należy mieć jednak na uwadze, że istnieje niepewność co do możliwości osiągnięcia takich wyników w populacji chorych z wyłącznie ciężką postacią WZIG.
- W badaniach Turner 2010 i Aloji 2015 z punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie oceniano jedynie wczesną odpowiedź na leczenie (po 1 dawce infliksymabu) oraz po okresie follow-up (odpowiednio 12 lub 24 miesiącach). Wyniki badania Hyams 2012 zostały przedstawione dla terapii indukcyjnej (wyniki po 8 tyg.), natomiast ocena terapii podtrzymującej (wyniki po 30 i 54 tyg.) zawiera skumulowane wyniki terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Wobec powyższego niemożliwe jest określenie skuteczności terapii dla jej poszczególnych etapów (indukcji i podtrzymania).
- W badaniu Hyams 2012, pacjenci, którzy stracili odpowiedź na leczenie w trakcie terapii podtrzymującej, byli kwalifikowani do zwiększenia dawki/częstości stosowania infliksymabu, natomiast modyfikacja schematu leczenia nie jest możliwa zgodnie z zapisami programu lekowego, gdzie pacjenci z utraconą odpowiedzią na leczenie IFX w czasie terapii podtrzymującej są wyłączeni.
- W badaniu Hyams 2012 nie wszystkie spośród analizowanych punktów końcowych były oceniane w randomizowanej fazie badania, a więc dla leczenia podtrzymującego infliksymabem. Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w 54 tygodniu.

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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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 stosowania infliksymabu w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu do leczenia zabiegowego obejmującego kolektomię przeprowadzono z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika i pacjenta), w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie infliksymabu w porównaniu z kolektomią jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania infliksymab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 105 505 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS. Natomiast wartość ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oszacowano na 105 849 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, czyniąc tym samym technologię kosztowo-efektywną.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki ma przyjęcie innej masy ciała pacjentów leczonych IFX oraz użyteczności stanu zdrowia mierzonej innymi metodami. Przyjmując metodę handlowania czasem (TTO, ang. Time-trade-off) wartość ICUR wzrasta o 70% (przyjmuje wartość 179 359 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS).

Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ:

- Brak danych wysokiej jakości, szczególnie z zakresie efektywności klinicznej. Populacja włączona do badania Turner 2010 nie w pełni odzwierciedla populację wnioskowaną, a badanie zostało przeprowadzone na małej populacji chorych.
- Uwzględnienie dwuetapowego zabiegu kolektomii, co nie jest spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ, wskazującymi na zastosowanie u większości pacjentów kolektomii jednoetapowej (84%), a także z uwagi przyjęcie kosztu monitorowania leczenia w PL na poziomie ryczałtu za diagnostykę dla programu lekowego obejmującego jedynie terapię indukcyjną infliksymabem, więc terapię trwającą 3 miesiące (ostatnie monitorowanie stanu pacjenta świadczeniodawca musi wykonać po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki leku). Proponowany program lekowy obejmuje okres 12 miesięcy, więc wydaje się, że koszty związane z monitorowaniem pacjentów będą wyższe niż założone przez wnioskodawcę.

Z powodu powyższych ograniczeń, Agencja przeprowadziła własne obliczenia uwzględniające kolektomię jednoetapową, zgodnie z którymi ICUR oszacowany dla porównania infliksymab vs kolektomia wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 131 019 PLN/QALY bez RSS; [redacted] z RSS. Wartość bez RSS jest wyższa od obecnego progu efektywności kosztowej, natomiast wartość uwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

- Brak uwzględnienia jako komparatora podawania IFX w ramach JGP w leczeniu szpitalnym (m. in. JGP F 58). Szacunki wnioskodawcy przedstawione w ramach analizy wpływu na budżet wskazują, że obecnie około 20% populacji docelowej stosuje infliksymab w ramach leczenia szpitalnego (29 spośród 144 pacjentów). W związku z powyższym należałoby rozważyć wykonanie dodatkowego porównania kosztów stosowania infliksymabu w ramach JGP z kosztami stosowania w ramach proponowanego programu lekowego.

Szacunki Agencji wskazują, że w rocznym horyzoncie czasowym koszt stosowania infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego jest droższy od kosztu jego stosowania w ramach JGP o 6 770 PLN bez RSS; [redacted] z RSS.

- Zmiana wnioskowania o opłacalności interwencji w zależności od przyjętej metody pomiaru użyteczności stanów zdrowia.
- Przedstawienie wyników leczenia indukcyjnego łącznie z leczeniem podtrzymującym, co uniemożliwia ocenę opłacalności poszczególnych etapów terapii.

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ma wpływ przyjęcie rocznego horyzontu czasowego może nie odzwierciedlać wszystkich możliwych kosztów oraz następstw zdrowotnych związanych z WZJG u pacjentów leczonych IFX, jednocześnie brak jest danych długookresowych dot. skuteczności ocenianego leku w tej populacji.

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

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 dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Przyjmując, że komparatorem dla wnioskowanej technologii jest stosowanie infliksymabu w ramach JGP to urzędowa cena zbytu leku Remsima wyliczona zgodnie z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi 938,47 PLN z perspektywy płatnika publicznego.

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 decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz niezależnie z perspektywy pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował na 136 osób rocznie.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego, w przypadku populacji dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG,

spowoduje wzrost kosztów całkowitych NFZ w wysokości 2,08 mln PLN bez RSS; [] z RSS w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

W wariancie maksymalnym wzrost kosztów całkowitych NFZ może wynosić nawet około 5,86 mln PLN bez RSS; [] z RSS rocznie.

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

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego mają wpływ poniższe czynniki.

- Sposób oszacowania liczebności populacji. Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej w 3 wariantach (epidemiologicznym, epidemiologicznym w połączeniu z danymi z publikacji oraz eksperckim), które znacznie różniły się wynikami. Jako wielkość populacji docelowej w wariancie podstawowym przyjęto wartość średnią dwóch z tych wariantów. Świadczy to o znacznej niepewności powyższego oszacowania, co ma wpływ na obniżenie wiarygodności wyników niniejszej analizy.
- Przyjęte założenia dla: zabiegów kolektomii (ilość wykonanych operacji oraz wybór JGP, w ramach której zostaną one rozliczone) oraz kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia (analogicznie do ograniczeń wskazanych dla analizy ekonomicznej).

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

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do projektu programu lekowego dotyczą uporządkowania i doprecyzowania jego zapisów. Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję odnosili się do: braku definicji odpowiedzi na leczenie, przewidywanej długości leczenia indukcyjnego, ewentualnego wydłużenia czasu leczenia biologicznego, braku uwzględnienia zapisów dotyczących możliwości ponownego wejścia pacjenta do programu oraz listy badań diagnostycznych.

Ponadto Agencja proponuje dopisanie do listy badań przy kwalifikacji badania w kierunku infekcji wirusem cytomegalii, zgodnie z polskimi wytycznymi PTGE 2013.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił w ramach analizy racjonalizacyjnej dwie propozycje, które mają przynieść oszczędności w budżecie płatnika na poziomie

odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Pierwsza propozycja polega na zachęceniu podmiotów odpowiedzialnych za inne leki refundowane infliksymabu do złożenia wniosków refundacyjnych dotyczących rozszerzenia wskazań refundacyjnych o terapię podtrzymującą w ramach programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Założono, że pierwszy odpowiednik infliksymabu refundowany we wnioskowanym wskazaniu będzie musiał obniżyć cenę zbytu netto do poziomu co najwyżej 75% wysokości aktualnej ceny zbytu netto produktu Remsima, zapewniając automatyczną redukcję limitu finansowania w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksymab” na podstawie art. 13 ust. 6 pkt. 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji.

Druga propozycja polega na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika w ramach grupy limitowej 1082.0 „trastuzumabum”.

Według wnioskodawcy zastosowanie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ wynikające z objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima na proponowanych warunkach.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 5 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do zalecanego postępowania klinicznego w ocenianej jednostce chorobowej, dotyczącego leczenia pacjentów pediatrycznych:

- 3 publikacje skierowane do populacji pacjentów w wieku 6-17 lat: ECCO/ European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2012, ECCO/ ESPGHAN/ The Pediatric Porto Inflammatory Bowel Disease Working group of ESPGHAN (IBD) 2011, British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) 2010;
- 2 publikacje wydające zalecenia wspólne dla pacjentów dorosłych i pediatrycznych: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, NICE 2015.

Jako rekomendowane preparaty w leczeniu indukcyjnym, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i pacjentów pediatrycznych, u których leczenie za pomocą kortykosteroidów i tiopuryn (azatiopryna, 6-merkaptopryna) okazało się nieskuteczne, wszystkie wytyczne wymieniają preparaty anty-TNF (w tym infliksymab) oraz inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) jako terapię ratunkową.

Wytyczne NICE 2013 rekomendują zastosowanie cyklosporyny w pierwszej linii leczenia ratunkowego u pacjentów z ciężką postacią WZJG. Jednocześnie stosowanie infliksymabu jest zalecane tylko w przypadku przeciwwskazań dla cyklosporyny. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy w ciągu 4-7 dni zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, z czego:

- 3 rekomendacje pozytywne wydane przez: NICE 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2014, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2015,
- 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami wydane przez: Haute Autorité De Santé (HAS) 2013/2015, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014/2015 i Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2014.
- 1 negatywna (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2009)

HAS rekomenduje włączenie leku Remsima na listę leków dostępnych do stosowania w ramach leczenia szpitalnego u dorosłych z ciężkim WZJG, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe.

Negatywna rekomendacja (CADTH 2009) wskazywała na brak danych pozwalających określić długość utrzymywania się efektu zdrowotnego oraz prawidłowo określić koszty terapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 75% lub 100%. Finansowanie leku Remsima jest ograniczone do wskazania lub dostępności u specjalisty przepisującego niniejsze leczenie. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.387.2015.6.LP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg, EAN 5909991086305, w populacji pediatrycznej, w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), 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. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 159/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – terapia do 12 miesięcy

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 159/2015 z dnia 18 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), kod EAN 5909991086305, we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – terapia do 12 miesięcy
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-47/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla populacji pediatrycznej. Analiza weryfikacyjna.