

Część 1. Szczegółowe odpowiedzi na uwagi AOTMiT

Treść uwagi

1) Analizy wnioskodawcy nie zawierają analizy klinicznej o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji. W szczególności analiza kliniczna powinna być sporządzoną na podstawie przeglądu systematycznego w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu (S 4. ust. 1 Rozporządzenia). W związku z powyższym nie są spełnione również zapisy S 4. ust. 2, 3 oraz 4 Rozporządzenia.

2) Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (S 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza kliniczna nie zawiera wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym. Ponadto w analizie nie wskazano współczynnika zapadalności odnoszącego się do polskiej populacji.

Odpowiedź

Dane dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono na stronach 47 i 48 analizy klinicznej dotyczącej oceny zastosowania produktu Remsima w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna. Dokonując wyboru komparatorów kierowano się międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi leczenia choroby oraz informacjami odnośnie polskiej praktyki klinicznej stosowanej w analizowanym wskazaniu. Wnioskowana modyfikacja zasad realizacji programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) polega na przedłużeniu maksymalnego okresu leczenia infliksymabem w programie z 12 do 24 miesięcy.

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii, innych preparatów infliksymabu oraz adalimumabu w okresie nieprzekraczającym jednego roku.

Niemniej jednak program lekowy w aktualnym kształcie dopuszcza możliwość ponownego włączenia pacjenta do programu (kolejny cykl leczenia biologicznego w okresie nieprzekraczającym jednego roku).

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach niniejszego opracowania do grona komparatorów zaliczono aktualne schematy leczenia biologicznego w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, tj. infliksymab i adalimumab stosowane w jednorocznych cyklach leczenia w programie.

Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego badań nie odnaleziono żadnych wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy). W związku z tym w niniejszej analizie przeprowadzenie porównania pomiędzy infliksymabem stosowanym w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) a infliksymabem stosowanym w ramach standardowego okresu leczenia podtrzymującego (do 12 miesięcy) oraz adalimumabem stosowanym w leczeniu podtrzymującym (do 12 miesięcy) było niemożliwe. Z tego względu ostatecznie w ramach niniejszej analizy możliwe było przeprowadzenie porównania infliksymabu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego względem placebo rozumianym jako brak leczenia przyczynowego oraz względem adalimumabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że niemożliwe jest również przeprowadzenie porównania bezpośredniego infliksymabu stosowanego w ramach przedłużonego okresu leczenia podtrzymującego (do 24 miesięcy) względem innych aktywnych komparatorów (np. sterydów) ze względu na brak w literaturze naukowej adekwatnych badań umożliwiających porównanie wymienionych interwencji w analizowanym wskazaniu.

Dane epidemiologiczne przedstawiono w Analizie Klinicznej w rozdziale 3.1 (Charakterystyka problemu zdrowotnego) str. 34: „*W krajach Unii Europejskiej zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wynosi 5 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie. Dane statystyczne dotyczące liczby zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są dostępne dzięki Krajowemu Rejestrowi Choroby Leśniowskiego i Crohna, który został utworzony w 2005 roku. Obecnie w zbieraniu danych uczestniczą 93 ośrodki, a zarejestrowanych pacjentów jest blisko 6 tys. Dostępne dane wskazują, że liczba nowych zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego pozostaje na stałym poziomie, a w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna notuje się tendencję wzrostową.*”

	<p>Mając na uwadze wskazówki Analityków AOTMiT zdecydowano o uzupełnieniu analizy o dodatkowo odnalezione dane dotyczące epidemiologii w populacji polskiej oraz na terenie Europy:</p> <p><i>„W krajach Unii Europejskiej zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wynosi 5 nowych przypadków na 100 tys. ludności rocznie. Natomiast chorobowość w Europie jest szacowana na 40–50 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok. Dane statystyczne dotyczące liczby zachorowań na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są dostępne dzięki Krajowemu Rejestrowi Choroby Leśniowskiego i Crohna, który został utworzony w 2005 roku. Na chwilę obecną (listopad 2015) w zbieraniu danych uczestniczy 95 ośrodków, a zarejestrowanych pacjentów jest 6 175. Chorobowość w Polsce określono na 66 przypadków na 100 000 mieszkańców, w oparciu o dane zebrane w latach 1951–1960. Dostępne dane wskazują, że liczba nowych zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego pozostaje na stałym poziomie, a w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna notuje się tendencję wzrostową. Nie odnaleziono natomiast żadnych bardziej aktualnych danych w zakresie wskaźnika rozpowszechnienia jak również wskaźnika zapadalności odnoszącego się do populacji polskiej.”</i></p>
<p>3) Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (S 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia), spełniającego kryteria definicyjne przeglądu systematycznego zgodnie z Rozporządzeniem. Przegląd systematyczny nie został przeprowadzony w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego zostały podane na str. 24-25, 25-26 oraz 195 analizy klinicznej, przez co nie jest jasne, jakie były ostatecznie zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia.</p> <p>Ponadto ostatecznie do przeglądu systematycznego włączano badania niespełniające kryteriów selekcji pod kątem populacji i interwencji.</p>	<p>Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego podane na str. 24–26 zostały przedstawione zgodnie z zaleceniami w oparciu o schemat PICOS natomiast na stronie 195 przedstawiono dodatkowe kryteria pozwalające na wykluczenie badań na podstawie tytułów i abstraktów.</p> <p>Mając na uwadze wskazówki analityka AOTMiT, w celu zwiększenia przejrzystości niniejszej Analizy Klinicznej, wszystkie ostatecznie zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej zostały przedstawione w rozdz. 2.4 (Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego) str. 24–26.</p> <p>Ostatecznie, ze względu na brak badań, które spełniałyby całkowicie kryteria w zakresie populacji (dzieci w wieku 6–18 lat oraz dorośli pacjenci z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna lub z towarzyszącymi chorobami przetokami okołoodbytowymi, nieodpowiadającymi na leczenie) jak i interwencji (infliksymab podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni w okresie leczenia do 24 miesięcy) przedstawionych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) zdecydowano o włączeniu do analizy wszystkich badań dotyczących stosowania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (co wyjaśniono na str. 24 i str. 196 AK Remsima w terapii CD).</p>
<p>4) Analiza kliniczna nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie interwencji (S 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W szczególności wskazane przeglądy systematyczne nie spełniają kryterium selekcji do włączenia do analizy klinicznej wg kryterium zgodności interwencji z wnioskowaną (tj. terapia podtrzymująca infliksymabem od 12 do 24 miesiąca leczenia).</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej nie było możliwości przedstawienia przeglądów systematycznych spełniających kryterium zgodności interwencji z interwencją wnioskowaną ze względu na brak opracowań wtórnych dotyczących terapii podtrzymującej infliksymabem trwającej od 12 do 24 miesiąca leczenia, w związku z tym zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy wszystkich opracowań wtórnych dotyczących leczenia podtrzymującego infliksymabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p>
<p>5) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (S 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), w szczególności uwzględnione w przeglądzie badania nie są zgodne z definicją populacji wnioskowanej (przegląd systematyczny nie wyszczególnia populacji dzieci oraz populacji pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna)</p>	<p>W niniejszej analizie klinicznej nie było możliwości przedstawienia badań dotyczących populacji dzieci jak i pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna ze względu na brak takich badań w analizowanym piśmiennictwie naukowym (przeszukany w ramach przeglądu systematycznego). Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących infliksymab względem komparatorów stosowanych w populacji dzieci (str. 52, str. 91) zdecydowano o przedstawieniu w rozdz. 6 (Badania o niższej wiarygodności) str. 102–103 oraz w rozdz. 14.3 str. 223 wyników badania REACH dotyczącego leczenia podtrzymującego infliksymabem w populacji pediatrycznej. Podobnie, ze względu</p>

	<p>na brak badań, które dotyczyłyby leczenia infliksymabem tylko subpopulacji pacjentów z ciężką postacią choroby, w ramach niniejszej analizy zdecydowano o przedstawieniu badań klinicznych, które przynajmniej pośrednio dotyczyły analizowanego problemu decyzyjnego, a więc wyników badań prowadzonych w grupie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Autorzy tych badań przedstawiali wyniki łącznie dla obu subpopulacji pacjentów, bez wyszczególnienia na postać umiarkowaną i ciężką. W niniejszej analizie na str. 46 została podana informacja, że z powodu braku dostępnych informacji na temat w/w subpopulacji chorych, w opracowaniu uwzględniono pełną populację pacjentów włączanych aktualnie do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”. Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania.</p>
<p>6) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (S 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia), w szczególności definicja interwencji ocenianej w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu jest niezgodna z charakterystyką wnioskowanej technologii zarówno pod względem czasu leczenia (terapia podtrzymująca od 12 do 24 miesiąca leczenia), jak i dawkowania infliksymabu.</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia podtrzymującego infliksymabem trwającego 12–24 miesięcy (rozd. 5, str. 52) w związku z tym zdecydowano o przedstawieniu wyników dostępnych badań o możliwie najdłuższym czasie leczenia podtrzymującego.</p> <p>W zakresie dawkowania infliksymabu wszystkie badania uwzględnione w zasadniczej części analizy klinicznej są zgodne z charakterystyką wnioskowanej technologii (infliksymab podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg w 0., 2., i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni) przedstawionej w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) <i>Należy jedynie zaznaczyć, że w badaniu ACCENT I „Pierwsza grupa pacjentów otrzymywała infuzję placebo w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia badania. Druga grupa pacjentów otrzymywała infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie co 8 tygodni do 46. tygodnia badania. Trzecia grupa pacjentów otrzymywała infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg w 2. i 6. tygodniu badania, a następnie w dawce 10 mg/kg co 8 tygodni do 46. tygodnia badania. Dodatkowo, pacjenci, u których od 14. tygodnia badania obserwowano nasilenie objawów choroby, otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg (pacjenci z grupy I – placebo), 10 mg/kg (pacjenci z grupy II – infliksymab 5 mg/kg) lub 15 mg/kg (pacjenci z grupy III – infliksymab 10 mg/kg)”</i> – str. 56.</p> <p>Wnioskowaną prezentacją infliksymabu w analizowanym wskazaniu jest dawka 5 mg/kg m.c. w związku z czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki dla dawki wynoszącej 5 mg/kg m.c. Zwiększenie dawki w przypadku pacjentów którzy utracili odpowiedź na leczenie jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w CHPL Remsima, jak również pewne odstępstwa od proponowanego schematu są dopuszczalne w ramach programu lekowego (ICD-10 K50.0).</p> <p>Dodatkowo ze względu na stosunkowo niewielką liczbę badań spełniających kryteria włączenia do zasadniczej części analizy, zdecydowano o uwzględnieniu w ramach niniejszej analizy wszystkich badań o niższej wiarygodności, które dotyczyły leczenia podtrzymującego infliksymabem w dawce 5 mg/kg, również takich w których występowały pewne dopuszczalne odstępstwa w zakresie opisanego w ramach programu lekowego (ICD-10 K50.0) schematu leczenia.</p>
<p>7) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej — z inną technologią opcjonalną (S 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności w przeglądzie systematycznym nie przedstawiono badań porównujących terapię podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy.</p>	<p>W niniejszej analizie nie przedstawiono badań porównujących terapię podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą infliksymabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy ze względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania. Zarówno w rozdz. 2.4 str. 25 jak i w rozdz. 14.1 str. 188–189 (przypisy pod tabelą), str. 192 (diagram PRISMA) wykazano, że zostało przeprowadzone przeszukanie baz danych pod kątem wykonania omawianego porównania, jednak w jego wyniku nie zidentyfikowano żadnych badań umożliwiających porównanie terapii podtrzymującej infliksymabem trwającej nie dłużej niż 24 miesiące z terapią podtrzymującą</p>

	infliksymabem trwającą nie dłużej niż 12 miesięcy. Brak możliwości przeprowadzenia takiego porównania opisano także w rozdz. 5 str. 52.
8) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów — w postaci diagramu (S 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Żaden z przedstawionych przez wnioskodawcę diagramów nie jest poprawny w zakresie liczby publikacji wykluczonych na poszczególnych etapach przeglądu.	W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono opis selekcji badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań jak również przedstawiono w postaci tabelarycznej przyczyny wykluczenia badań na etapie selekcji pełnych tekstów (str. 197). Zgodnie z uwagą analityka AOTMiT diagramy Prisma zostały przededagowane.
9) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (S 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia), w szczególności nie przedstawiono charakterystyki żadnego z badań o niższej wiarygodności włączonych do analizy klinicznej.	W ramach niniejszej analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej charakterystyki randomizowanych badań klinicznych jak i badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w ramach zasadniczej części analizy. Biorąc pod uwagę wskazówki analityka AOTMiT zdecydowano o dołączeniu przedstawionych w postaci tabelarycznej charakterystyk również pozostałych badań o niższej wiarygodności.
10) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) (S4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).	W niniejszej analizie przedstawiono informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne odnalezione na stronach FDA ([72], [73], [74], [75], [76]) str. 117–119. Natomiast w wyniku przeszukania stron internetowych Europejskiej Agencji Leków przeprowadzone zarówno we wrześniu 2015 roku jak i obecnie (16.11.2015) nie odnaleziono żadnych informacji z zakresu bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.
11) Analiza ekonomiczna w wariantcie podstawowym nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (S 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia).	Analiza podstawowa została przeprowadzona i przedstawiona w raporcie. Trudno tym samym odnieść się do uwagi 11 gdyż nie zawiera ona informacji czego, zdaniem Analityków Agencji, brakuje w przeprowadzonej analizie podstawowej. W rozdziale 4.1. raportu z analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki dwóch wariantów analizy podstawowej: - analizy minimalizacji kosztów zakładającej brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami (rozdział 4.1.1.) - analizy kosztów-efektywności zakładającymi potencjalne różnice w efektywności porównywanych interwencji (rozdział 4.1.2.). Uzasadnienie przyjętych założeń w ramach w/w technik analitycznych opisano przede wszystkim w rozdziałach 2.5. i 3.4. W przypadku analizy minimalizacji kosztów nie przedstawiono efektów zdrowotnych i innych kategorii kosztów niż koszty związane z realizacją programu lekowego gdyż w ramach tego wariantu analizy podstawowej aspekty te nie różnią się między porównywanymi interwencjami. Pominięcie aspektów nieróżniących wynika z natury przyjętej w ramach tego wariantu techniki analitycznej. Obydwie przyjęte techniki analityczne związane są z ograniczeniami niemniej jednak
12) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (S 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W papierowej wersji analizy ekonomicznej nie przedstawiono deterministycznej analizy wrażliwości analizy kosztów-użyteczności, zaś w deterministycznej analizie wrażliwości analizy minimalizacji kosztów w papierowej wersji analizy przedstawiono jedynie wyniki dla 2 parametrów. W związku z powyższym niespełniony jest także S 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia.	Analiza wrażliwości (AW) została przeprowadzona i szczegółowo opisana w rozdziałach 3.9. (metody) i 4.2. (wyniki) raportu z analizy ekonomicznej. W przypadku wariantu uwzględniającego minimalizację kosztów jako technikę analityczną nie uwzględniono innych niepewnych założeń niż testowane w AW 2 aspekty (stopa dyskontowa dla kosztów i koszty jednostkowe komparatorów). Zarówno w ramach analizy podstawowej jak i każdego ze scenariusza AW przedstawiono wyniki dla dwóch horyzontów czasowych (roku i dwóch lat). Pozostałe

	<p>aspekty wiążą się bezpośrednio z przyjętą techniką analityczną i nie ma możliwości testowania ich w ramach AW. Aspekty związane z kilkukrotnym podawaniem leków biologicznych, wykluczeniu z leczenia biologicznego i potencjalnym wpływem różnicy w długości maksymalnego stosowania leku w programie na efekty zdrowotne zostały przeanalizowane w ramach drugiej, komplementarnej techniki analitycznej – analizy kosztów-efektywności.</p> <p>W przypadku AW dla analizy kosztów-efektywności zamieszczono stwierdzenie, że <i>„Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności i inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania. Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.”</i></p> <p>Przeprowadzono pełną analizę wrażliwości nie podając jedynie w „wersji papierowej” wszystkich jej wyników – wszystkie wyniki zostały zamieszczone w skrószycie dołączonym do opracowania będącym <i>de facto</i> załącznikiem elektronicznym do „papierowych wersji” analiz.</p> <p>Niemniej, mając na uwadze sugestię Analityków wskazującą, że potwierdzeniem wykonania AW jest wyłącznie przedstawienie wszystkich jej wyników w wersji papierowej analizy, w części 2 niniejszego opracowania przedstawiono tabele z wszystkimi wynikami analizy wrażliwości skopiowane z załącznika elektronicznego.</p>
<p>13) Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku lub w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (S 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia), w szczególności analiza Dretzke 2011 odnosi się do podawania infliksymabu przez okres 1 roku, zaś analiza Bodger 2009 dotyczy tylko osób dorosłych przy braku informacji o nie odnalezieniu analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego w populacji dzieci.</p>	<p>Metody i wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz przedstawiono w rozdziale 6.2. raportu z analizy ekonomicznej.</p> <p>Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych odnoszących się do rozważanego problemu decyzyjnego (przedłużenie maksymalnego okresu ciągłego stosowania infliksymabu z 12 do 24 miesięcy wśród dzieci i dorosłych). Tym samym rozszerzono kryteria włączenia do analizy na opublikowane analizy ekonomicznej dotyczące <i>„oceny długości stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Crohna (porównanie różnych schematów podawania infliksymabu między sobą lub z innymi lekami biologicznymi)”</i> (str. 100. raportu z analizy ekonomicznej).</p> <p>Nie wykluczono żadnych doniesień ze względu na wiek pacjenta i przedstawiono wszystkie doniesienia naukowe odnoszące się do zdefiniowanego powyżej kryterium włączenia.</p> <p>Nie są dostępne analizy ekonomiczne odnoszące się do oceny długości stosowania infliksymabu wśród dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Stwierdzenie zamieszczone w rozdziale 6.2., że włączone badania są jedynymi spełniającymi kryteria włączenia jest tożsame ze stwierdzeniem, że nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych, w tym również odnoszących się do terapii dzieci.</p> <p>Analiza Dretzke 2011 spełnia w/w kryterium gdyż zawiera ocenę stosowania infliksymabu przez 1 rok oraz ocenę infliksymabu stosowanego wyłącznie w indukcji remisji/odpowiedzi bez leczenia podtrzymującego (zawiera więc porównanie infliksymabu stosowanego z różnym maksymalnym okresem nieprzerwanego podawania).</p>

<p>14) Do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych i przeglądu systematycznego użyteczności zastosowano nieprawidłowy opis selekcji badań w postaci diagramu (S 5. ust. 12 Rozporządzenia).</p>	<p>W przypadku obydwu przeglądów przepływ informacji przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (www.prisma-statement.org) dok którego dodano powody wykluczenia na etapie pełnych tekstów. Wykorzystany diagram jest zalecany m.in. przez wytyczne Cochrane'a (rozdział 11.2.1.). Zasady PRISMA opracowano na podstawie poprzednich wytycznych – QUORUM, które zalecane są również przez AOTM, jednakże dotyczą tylko przeglądu systematycznego randomizowanych badań klinicznych. Rozporządzenie nie definiuje wymaganego typu diagramu w Analizach.</p>
<p>15) Analiza kliniczna nie zawiera danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (S 8. pkt 1 Rozporządzenia), w szczególności niektóre odnośniki do stron internetowych zawierających raporty FDA są nieaktualne.</p>	<p>W chwili składania wniosku (wrzesień 2015) dane prezentowane na przytoczonych stronach FDA nie zostały jeszcze zarchiwizowane na stronach FDA, w związku z uwagą analityka AOTMiT nieaktualne na chwilę obecną odnośniki zostały zastąpione na odnośniki zawierające bardziej aktualne informacje dotyczące poruszanego problemu z zakresu bezpieczeństwa: [67] http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm, [69] http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm.</p>
<p>16) Przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (S 8. pkt 2 Rozporządzenia) — na str. 51 analizy ekonomicznej wskazano, iż model konsultowano ze „statystykami niezwiązanymi z autorami opracowania”, przy czym nie wskazano ich danych osobowych ani afiliacji.</p>	<p>Poszczególne elementy modelu nieodpłatnie konsultowano z naukowcami niezaangażowanymi w przeprowadzoną analizę ekonomiczną. Konsultacje miały na celu potwierdzenie przyjętych rozwiązań technicznych w modelu i poprawności przeprowadzonych przekształceń matematycznych. Żaden z konsultantów nie dysponował dostępem do modelu ekonomicznego stąd przedstawienie danych osobowych wydaje się zbędne.</p>
<p>Ponadto informuję, iż zgodnie z formularzem wniosku o objęcie refundacją w pkt. 36, wnioskowany produkt leczniczy jest objęty refundacją m.in. w Bułgarii i Rumunii, natomiast z danych zawartych w załącznikach nr 5.0 i 5.3 nie wynika, aby wnioskowany produkt był objęty refundacją w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w tych krajach, stąd proszę o wyjaśnienie stwierdzonej rozbieżności.</p>	<p>Informacje przedstawione w załącznikach nr 5.0 i 5.3. wyraźnie potwierdzają refundację produktu Remsima® w Bułgarii i Rumunii. Na stronie 2. załącznika 5.0 w wierszu dotyczącym produktu Remsima® wskazano kody ICD-10 K.50.0 i K.50.1 dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna. Informacje przedstawione w załączniku 5.3. wskazują na refundację Remsima® w leczeniu „przewlekłych chorób zapalnych jelit”, do których również zalicza się choroba Leśniowskiego-Crohna.</p>
<p>Dodatkowo informuję, iż przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.</p>	<p>Agencji przekazano wszystkie pliki źródeł wykorzystane w Analizach Wnioskodawcy</p>

Część 2. Dodatkowe informacje wymagane przez AOTMiT

Ad 12) Wyniki deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Cena zbytu netto	Adalimumab, 1 rok
		Remsima® - ICER=próg z perspektywy wspólnej z RSS	Infliksymab, 1 rok
Wyniki analizy podstawowej		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
		Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok
AW1	0% i 0%		
AW2	5% i 5%		
AW3	5% i 0%		

Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy wspólnej, z RSS	Adalimumab, 1 rok				
	Infliksymab, 1 rok				
Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - zrownanie CER z perspektywy wspólnej, z RSS	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - zrownanie CER z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
Różnica w QALY; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
CER z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
Remsima®, 2 lata					
CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok				
Infliksymab, 1 rok					
Remsima®, 2 lata					
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY				
Koszt leku					
Koszt - wspólna					
Koszt - NFZ					
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	QALY				
Koszt leku					
Koszt - wspólna					
Koszt - NFZ					
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata, z RSS	QALY				
Koszt leku					
Koszt - wspólna					
Koszt - NFZ					
Wartość parametru	100%				
Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru					

AW1
4

+

+

+

+

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Wagi użyteczności				
		AW1	9	T	T	T
Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy wspólnej, z RSS	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy wspólnej, z RSS	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
Różnica w QALY; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
CER z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok					
	Inflixymab, 1 rok					
CER z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata	QALY					
	Koszt leku					
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	Koszt - wspólna					
	Koszt - NFZ					
Wyniki w grupie inflixymabu, 1 rok	QALY					
	Koszt leku					
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata, z RSS	Koszt - wspólna					
	Koszt - NFZ					

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Cena zbytu netto		CER z perspektywy NFZ		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej		Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok		Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok		Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata, z RSS	
		Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ
AW2 4	górna granica 95% CrI														

AW2 4

Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy wspólnej, z RSS	Adalimumab, 1 rok	[REDACTED]											
	Infliksymab, 1 rok		[REDACTED]										
	Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy NFZ, z RSS			[REDACTED]									
	Adalimumab, 1 rok				[REDACTED]								
	Infliksymab, 1 rok					[REDACTED]							
	Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy wspólnej, z RSS						[REDACTED]						
	Adalimumab, 1 rok							[REDACTED]					
	Infliksymab, 1 rok								[REDACTED]				
	ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:									[REDACTED]			
	Adalimumab, 1 rok										[REDACTED]		
	Infliksymab, 1 rok											[REDACTED]	
	ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:												[REDACTED]
	Adalimumab, 1 rok												
Infliksymab, 1 rok	[REDACTED]												
Różnica w QALY; Remsima® vs.:		[REDACTED]											
Adalimumab, 1 rok			[REDACTED]										
Infliksymab, 1 rok				[REDACTED]									
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:					[REDACTED]								
Adalimumab, 1 rok						[REDACTED]							
Infliksymab, 1 rok							[REDACTED]						
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:								[REDACTED]					
Adalimumab, 1 rok									[REDACTED]				
Infliksymab, 1 rok										[REDACTED]			
CER z perspektywy wspólnej											[REDACTED]		
Adalimumab, 1 rok												[REDACTED]	
Infliksymab, 1 rok													[REDACTED]
Remsima®, 2 lata	[REDACTED]												
CER z perspektywy NFZ		[REDACTED]											
Adalimumab, 1 rok			[REDACTED]										
Infliksymab, 1 rok				[REDACTED]									
Remsima®, 2 lata					[REDACTED]								
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok						[REDACTED]							
Koszt leku							[REDACTED]						
Koszt - wspólna								[REDACTED]					
Koszt - NFZ									[REDACTED]				
QALY										[REDACTED]			
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok											[REDACTED]		
Koszt leku												[REDACTED]	
Koszt - wspólna													[REDACTED]
Koszt - NFZ	[REDACTED]												
QALY		[REDACTED]											
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata, z RSS			[REDACTED]										
Koszt leku				[REDACTED]									
Koszt - wspólna					[REDACTED]								
Koszt - NFZ						[REDACTED]							
QALY							[REDACTED]						
Wartość parametru								[REDACTED]					
Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru									[REDACTED]				
dolna granica 95% CrI										[REDACTED]			
Ryzyko nawrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia biologicznego											[REDACTED]		
[REDACTED]												[REDACTED]	
[REDACTED]													[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]		[REDACTED]											
[REDACTED]			[REDACTED]										
[REDACTED]				[REDACTED]									
[REDACTED]					[REDACTED]								
[REDACTED]						[REDACTED]							
[REDACTED]							[REDACTED]						
[REDACTED]								[REDACTED]					

AW4
4



Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Cena zbytu netto		Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:		Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:			
		Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok		
Ceny jednostkowe w 2015 roku [41]																							

AW4
9

T T T T T

Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy wspólnej, z RSS	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy wspólnej, z RSS	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ, z RSS	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
Różnica w QALY; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
CER z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
Remsima®, 2 lata			
CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok		
Infliksymab, 1 rok			
Remsima®, 2 lata			
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY		
Koszt leku			
Koszt - wspólna			
Koszt - NFZ			
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	QALY		
Koszt leku			
Koszt - wspólna			
Koszt - NFZ			
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata, z RSS	QALY		
Koszt leku			
Koszt - wspólna			
Koszt - NFZ			
Wartość parametru	górna granica 95% CI		
Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru			

AW5
9

T T

Tabela 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.

Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy wspólnej	
Cena zbytu netto Remsima® - I CER=próg z perspektywy NFZ	
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy wspólnej	
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ, z RSS	
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	
Różnica w QALY; Remsima® vs.:	
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:	
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:	
CER z perspektywy wspólnej	
CER z perspektywy NFZ	
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata	
Wartość parametru	
Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	

QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok Remxima®, 2 lata	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok Adalimumab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok Inflixymab, 1 rok
Wyniki analizy podstawowej														
	-													
	-													
	-													
	-													

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	AW6				
		5 lat				
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
CER z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
	Remsima®, 2 lata					
CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
	Remsima®, 2 lata					
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ					
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ					
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ					

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Wagi użyteczności i wykorzystane przez ERG [56]			
		1	2	3	4
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
Różnica w QALY; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima® 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima® 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
CER z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
	Remsima® 2 lata	+	+	+	+
CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok	+	+	+	+
	Infliksymab, 1 rok	+	+	+	+
	Remsima® 2 lata	+	+	+	+
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY	+	+	+	+
	Koszt leku	+	+	+	+
	Koszt - wspólna	+	+	+	+
	Koszt - NFZ	+	+	+	+
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	QALY	+	+	+	+
	Koszt leku	+	+	+	+
	Koszt - wspólna	+	+	+	+
	Koszt - NFZ	+	+	+	+
Wyniki w grupie Remsima® 2 lata	QALY	+	+	+	+
	Koszt leku	+	+	+	+
	Koszt - wspólna	+	+	+	+
	Koszt - NFZ	+	+	+	+

AW1
6

+

+

+

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Wagi	
		AW2	0
Cena zbytu netto Remsima® - I-CER=próg z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
Cena zbytu netto Remsima® - I-CER=próg z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
Różnica w QALY; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima® , 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima® , 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
CER z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok		
	Infliksymab, 1 rok		
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY		
	Koszt leku		
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	QALY		
	Koszt leku		
Wyniki w grupie Remsima® , 2 lata	QALY		
	Koszt leku		
Wyniki w grupie Remsima® , 2 lata	Koszt - wspólna		
	Koszt - NFZ		

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy wspólnej				
		Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ	Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima® , 2 lata vs.:	Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima® , 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
CER z perspektywy wspólnej	CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Infliksymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
		QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
		QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
Wyniki w grupie Remsima® , 2 lata	Wyniki w grupie Remsima® , 2 lata	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
		QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
Wartość parametru	Wartość parametru	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
		QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY

AW3
0

górną
granicę 95%
CI

■

■

■

■

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	AW3 5				
		maksymaln a z odpowiedz ekspertów				
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy QALY; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
CER z perspektywy wspólnej	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
	Remsima®, 2 lata					
CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok					
	Infliksymab, 1 rok					
	Remsima®, 2 lata					
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ					
Wyniki w grupie infliksymabu, 1 rok	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ					
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata	QALY Koszt leku Koszt - wspólna Koszt - NFZ					

Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy wspólnej				
		Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
Cena zbytu netto Remsima® - ICER=próg z perspektywy NFZ	Cena zbytu netto Remsima® - zrównanie CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok
ICER z perspektywy wspólnej; Remsima® vs.:	ICER z perspektywy NFZ; Remsima® vs.:	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok
Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej; Remsima®, 2 lata vs.:	Różnica w koszcie z perspektywy NFZ; Remsima®, 2 lata vs.:	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok
CER z perspektywy wspólnej	CER z perspektywy NFZ	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok
		Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok	Adalimumab, 1 rok	Inflixymab, 1 rok
Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	Wyniki w grupie adalimumabu, 1 rok	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY
		Koszt - NFZ	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ
Wyniki w grupie inflixymabu, 1 rok	Wyniki w grupie inflixymabu, 1 rok	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna
		Koszt - NFZ	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ
Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata	Wyniki w grupie Remsima®, 2 lata	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna
		Koszt - NFZ	QALY	Koszt leku	Koszt - wspólna	Koszt - NFZ

AW5
5

górną
granicę 95%
CI

■

■

■

■

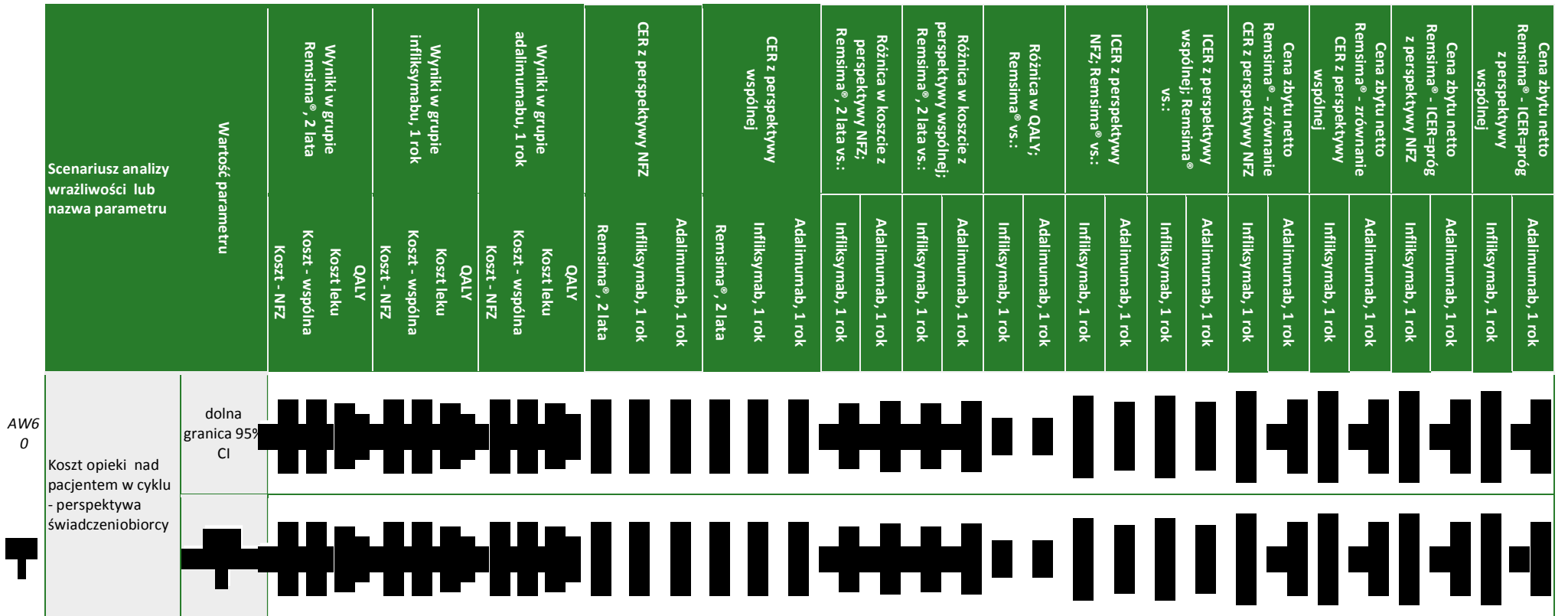


Tabela 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia	Granice obustronnego 95% CI		Mediana
Koszt całkowity z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	Remsima®, 2 lata, z RSS				
	Infliksymab, rok				
	Adalimumab, rok				
Koszt całkowity z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy)	Remsima®, 2 lata, z RSS				
	Infliksymab, rok				
	Adalimumab, rok				
Liczba lat życia skorygowanych o jakość, QALY	Remsima®, 2 lata, z RSS	13,996	12,737	15,141	14,005
	Infliksymab, rok	13,969	12,709	15,118	13,980
	Adalimumab, rok	13,993	12,733	15,141	14,008

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia	Granice obustronnego 95% CI	Mediana	
CER z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	Remsima®, 2 lata, z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Tabela 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia	Granice obustronnego 95% CI	Mediana
---------------	-------------	---------	-----------------------------	---------

