

**Infliksymbab (Inflectra®)  
w leczeniu  
wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**

**Uzupełnienie**



Warszawa  
listopad 2015



## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Uwagi w ramach analizy klinicznej</b> .....       | <b>4</b>  |
| 1.1 Uwaga nr 1.....                                    | 4         |
| 1.2 Uwaga nr 2.....                                    | 5         |
| 1.3 Uwaga nr 3.....                                    | 5         |
| 1.4 Uwaga nr 4.....                                    | 6         |
| 1.5 Uwaga nr 5.....                                    | 6         |
| <b>2 Uwagi w ramach analizy ekonomicznej</b> .....     | <b>7</b>  |
| 2.1 Populacja pediatryczna.....                        | 7         |
| 2.2 Populacja dorosłych.....                           | 7         |
| 2.2.1 Uwaga nr 1.....                                  | 7         |
| 2.2.2 Uwaga nr 2.....                                  | 8         |
| 2.2.3 Uwaga nr 3.....                                  | 9         |
| 2.2.4 Uwaga nr 4.....                                  | 9         |
| 2.2.5 Uwaga nr 5.....                                  | 10        |
| 2.2.6 Uwaga nr 6.....                                  | 10        |
| 2.2.7 Uwaga nr 7.....                                  | 10        |
| 2.2.8 Uwaga nr 8.....                                  | 11        |
| 2.2.9 Uwaga nr 9.....                                  | 12        |
| <b>3 Uwagi w ramach analizy wpływu na budżet</b> ..... | <b>13</b> |
| 3.1 Uwaga nr 1.....                                    | 13        |
| 3.2 Uwaga nr 2.....                                    | 13        |
| 3.3 Uwaga nr 3.....                                    | 14        |
| 3.4 Uwaga nr 4.....                                    | 14        |
| 3.5 Uwaga nr 5.....                                    | 17        |
| 3.6 Uwaga nr 6.....                                    | 18        |
| <b>Spis tabel</b> .....                                | <b>19</b> |
| <b>Piśmiennictwo</b> .....                             | <b>20</b> |

## 1 Uwagi w ramach analizy klinicznej

### 1.1 Uwaga nr 1

*Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. W populacji pediatrycznej nie opisano zabiegu kolektomii, natomiast w populacji osób dorosłych nie zdefiniowano „kontynuacji dotychczasowego/standardowego leczenia” (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Ponadto w analizie klinicznej jako komparator wskazano na „kontynuację dotychczasowego/standardowego leczenia”. Natomiast nie zdefiniowano, jakie technologie składają się na ww. formę opieki zdrowotnej oraz w jaki sposób i na jakim poziomie są finansowane w Polsce.*

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku<sup>1</sup> w populacji chorych z ciężkim rzutem WZJG brak poprawy po zastosowaniu farmakoterapii ratunkowej (np. infliksymabem) jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego, natomiast zgodnie z wytycznymi *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) z 2012 roku<sup>2</sup> u chorych z ciężką postacią WZJG w przypadku pogorszenia stanu klinicznego lub braku poprawy po zastosowaniu farmakoterapii zazwyczaj rekomendowane jest wykonanie kolektomii.

Pomimo braku wyszczególnienia w wytycznych ECCO postępowania klinicznego u dzieci i młodzieży oraz uwzględnienia w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii jedynie postępowania klinicznego u dorosłych chorych, należy spodziewać się, że leczenie chirurgiczne u dzieci i młodzieży również będzie stanowić kolejną opcję terapeutyczną, po nieskuteczności farmakoterapii. Zgodnie z wytycznymi NICE z 2013 roku,<sup>3</sup> dotyczącymi leczenia zarówno dorosłych, jak i dzieci i młodzieży, zabieg chirurgiczny można rozważyć jako leczenie awaryjne u chorych z ostrym zaostrzeniem WZJG (ang. *acute severe colitis*), w przypadku braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne. Zabieg chirurgiczny może także stanowić opcję terapeutyczną dla chorych z często nawracającą chorobą negatywnie wpływającą na jakość życia.

W randomizowanym badaniu klinicznym Hyams 2012,<sup>4</sup> włączonym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG, częstość wykonywania kolektomii oceniano w ramach analizy bezpieczeństwa. Dodatkowo, w badaniu Sandborn 2009<sup>5</sup> (łącznie wyniki badań ACT 1 i ACT 2 oraz dane z przedłużonych obserwacji dotyczące m.in. kolektomii) wykazano, że u dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią WZJG leczonych infliksymabem obserwowano mniejszą częstość wykonywania kolektomii w ciągu 54 tygodni obserwacji niż u chorych leczonych placebo.

Z uwagi na wskazane w wytycznych klinicznych miejsce leczenia chirurgicznego po nieskuteczności farmakoterapii, a także ocenę częstości wykonywania kolektomii w ramach analizy bezpieczeństwa w badaniach klinicznych oraz spodziewany wpływ infliksymabu na częstość wykonywania kolektomii, procedura ta nie została uwzględniona w analizie jako komparator dla infliksymabu.

Zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi w rozdz. 4.1 Analizy klinicznej, komparatorem dla infliksymabu jest brak stosowania infliksymabu. Brak stosowania infliksymabu skutkuje kontynuacją dotychczasowego leczenia (stosowaniem placebo w ramach badań klinicznych). Z uwagi na fakt, iż dotychczasowe leczenie może być kontynuowane zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora, nie różnicuje ono obu grup i nie zostało szczegółowo opisane jako komparator.

## **1.2 Uwaga nr 2**

*Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z zaakceptowanym programem lekowym do leczenia infliksymabem nie kwalifikują się pacjenci z umiarkowaną postacią WZJG.*

Definicja populacji docelowej przeglądu obejmuje populację, w której technologia wnioskowana ma być refundowana oraz dodatkowo populację chorych z umiarkowaną postacią WZJG. Zastosowane podejście pozwala na szerszą ocenę zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa infliksymabu w populacji chorych z WZJG.

Ze względu na brak oddzielnego przedstawienia wyników randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby, w analizie przedstawiono jedynie wyniki łącznie dla populacji chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej (zarówno u chorych dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży), co jest, ze względu na specyfikę choroby, akceptowalnym ograniczeniem analizy.

## **1.3 Uwaga nr 3**

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. W populacji pediatrycznej nie uwzględniono zabiegu kolektomii (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

Z uwagi na wskazane w wytycznych klinicznych miejsce leczenia chirurgicznego po nieskuteczności farmakoterapii, a także ocenę częstości wykonywania kolektomii w ramach analizy bezpieczeństwa w badaniach klinicznych oraz spodziewany wpływ infliksymabu na częstość wykonywania kolektomii, procedura ta nie została uwzględniona w analizie jako komparator dla infliksymabu (patrz Uwaga nr 1).

## 1.4 Uwaga nr 4

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W toku przeszukiwania baz informacji medycznej zidentyfikowano następujące badania:*

- *Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otley AR, Keljo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. Gastroenterology. 2010 Jun;138(7):2282-91.*
- *Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. J Clin Gastroenterol. 2015 Aug;49(7):582-8.*

Zgodnie z kryteriami włączenia badań opisanymi w rozdz. 4.1 Analizy klinicznej, do analizy włączono pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w populacji co najmniej 20 chorych w grupie infliksymabu. Badanie Turner 2010 jest badaniem nierandomizowanym, a zatem nie zostało włączone do analizy.

Zgodnie z kryteriami wykluczenia badań opisanymi w rozdz. 4.1 Analizy klinicznej, z analizy wykluczono badania przeprowadzone w populacji chorych rasy innej niż kaukaska. Badanie Jiang 2015 zostało przeprowadzone w populacji chorych z Chin, a zatem zostało wykluczone z analizy i umieszczone w spisie badań wykluczonych (rozdz. 12.3 Analizy klinicznej).

## 1.5 Uwaga nr 5

*W populacji pediatrycznej istnieje technologia opcjonalna – zabieg kolektomii (§ 4 ust. 4 Rozporządzenia).*

Z uwagi na wskazane w wytycznych klinicznych miejsce leczenia chirurgicznego po nieskuteczności farmakoterapii, a także ocenę częstości wykonywania kolektomii w ramach analizy bezpieczeństwa w badaniach klinicznych oraz spodziewany wpływ infliksymabu na częstość wykonywania kolektomii, procedura ta nie została uwzględniona w analizie jako komparator dla infliksymabu (patrz Uwaga nr 1).

## 2 Uwagi w ramach analizy ekonomicznej

### 2.1 Populacja pediatryczna

*Aktualnie infliksymab nie jest finansowany w ramach programu lekowego w indukcji remisji u dzieci z ciężką postacią WZJG. W związku z tym zabieg kolektomii stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w populacji docelowej. Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca w ramach analizy użyteczności kosztowej powinien wykonywać porównanie z zabiegiem kolektomii, co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Biorąc pod uwagę powyższe, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych odnośnie analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania infliksymab vs zabieg kolektomii (§ 5 Rozporządzenia).*

Z uwagi na wskazane w wytycznych klinicznych miejsce leczenia chirurgicznego po nieskuteczności farmakoterapii, a także ocenę częstości wykonywania kolektomii w ramach analizy bezpieczeństwa w badaniach klinicznych oraz spodziewany wpływ infliksymabu na częstość wykonywania kolektomii, procedura ta nie została uwzględniona w analizie jako komparator dla infliksymabu (patrz 'Uwagi w ramach analizy klinicznej', Uwaga nr 1).

### 2.2 Populacja dorosłych

#### 2.2.1 Uwaga nr 1

*Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).*

Jak wspomniano w rozdziale 4.2 Analizy ekonomicznej, ze względu na niezidentyfikowanie w ramach analizy klinicznej randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości infliksymabu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w rozważanym wskazaniu, w myśl interpretacji ustawy refundacyjnej<sup>6</sup> zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3.

Tym samym, zgodnie z §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii (technologii opcjonalnej) i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (technologię opcjonalną), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość<sup>7</sup>.

W związku z powyższym w analizie ekonomicznej nie szacowano kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych – zgodnie z Rozporządzeniem MZ wyznaczono wartości CUR.

Należy przy tym zauważyć, że modele ekonomiczne dołączone do analiz HTA przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny dla leku Inflectra®, konstruowane były pod kątem oceny kosztów i konsekwencji związanych z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflectra®) zgodnie z wnioskiem refundacyjnym i mają zastosowanie do wyznaczenia wartości CUR. W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy, a struktura modelu uwzględnia polską praktykę kliniczną dotyczącą postępowania z pacjentami z WZJG. Struktura modelu została opracowana na podstawie konsultacji z ekspertem klinicznym [REDACTED]

[REDACTED] Tym samym model nie umożliwia pełnej oceny długoterminowych korzyści związanych z leczeniem infliksymabem, takich jak utrzymywanie się odpowiedzi po zakończeniu terapii czy uniknięcie zabiegów operacyjnych (kolektomii). Zdarzenia te niewątpliwie mają wpływ na powrót chorych do codziennej aktywności i pracy zawodowej, co z kolei przekłada się na koszty pośrednie. Ponadto, modele nie obejmują możliwości ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego oraz prawdopodobieństwa zgonu. Reasumując, przedstawione modele ekonomiczne mają ograniczone zastosowanie do oszacowania wartości ICUR.

Niemniej, w tabeli poniżej (Tab. 1) **informacyjnie** przedstawiono oszacowany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych – odpowiednio w wariantach z uwzględnieniem i bez RSS, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

**Tab. 1. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych.**

| Perspektywa | Ciężka postać WZJG |                 |
|-------------|--------------------|-----------------|
|             | wariant z RSS      | wariant bez RSS |
| NFZ         | [REDACTED]         | [REDACTED]      |
| wspólna     | [REDACTED]         | [REDACTED]      |

W dedykowanych modelach ekonomicznych zaimplementowano ww. uwagę.

### 2.2.2 Uwaga nr 2

*Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).*



Jak wspomniano powyżej (patrz Uwaga nr 1), w analizie ekonomicznej nie wyznaczano wartości ICUR – zgodnie z Rozporządzeniem MZ wyznaczono wartości CUR, dla których oszacowano również ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla których wartość CUR nie przekracza wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (125 955 PLN/QALY)<sup>8</sup>.

Niemniej, w tabeli poniżej (Tab. 2) informacyjnie przedstawiono oszacowane ceny progowe (w wariancie z RSS i bez RSS) wyznaczone jako maksymalne ceny zbytu netto, przy których oszacowane koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych (porównaj Tab. 1) nie przekraczają wysokości progu.

**Tab. 2. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych jest równy wysokości progu (125 955 PLN/QALY)<sup>8</sup>.**

| Perspektywa | Ciężka postać WZJG |                 |
|-------------|--------------------|-----------------|
|             | wariant z RSS      | wariant bez RSS |
| NFZ         | ■                  | ■               |
| wspólna     | ■                  | ■               |

### 2.2.3 Uwaga nr 3

*W analizie ekonomicznej nie opisano założeń, na podstawie których oszacowano ICUR i cenę progową (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

Jak wspomniano powyżej (patrz Uwaga nr 1), w analizie ekonomicznej nie wyznaczano wartości ICUR oraz odpowiadających im cen progowych (zgodnie z Rozporządzeniem MZ wyznaczono wartości CUR). W efekcie, nie opisano założeń, na podstawie których oszacowano wartości ICUR i odpowiadające im ceny progowe.

Oszacowanie wartości ICUR oraz odpowiadających im cen progowych wymagałoby skonstruowania modelu ekonomicznego oceniającego długoterminowe stosowanie infliksymabu. Niemniej, ze względu na informacyjnie przedstawienie wartości ICUR oraz odpowiadających im cen progowych (z wykorzystaniem modeli ekonomicznych dołączonych do analiz HTA przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny dla leku Inflectra®) założenia modelu, które wykorzystano do oszacowania wartości ICUR i odpowiadających im cen progowych są jednakowe jak założenia wykorzystane do wyznaczenia wartości CUR.

### 2.2.4 Uwaga nr 4

*Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania ICUR w wariancie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego RSS (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia).*

Jak wspomniano powyżej (patrz Uwaga nr 1), w analizie ekonomicznej nie szacowano wartości ICUR (zgodnie z Rozporządzeniem MZ wyznaczono wartości CUR). Tym samym nie oszacowano ICUR w wariacie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego RSS. Niemniej, informacyjnie wartości te przedstawiono w Tab. 1.

### **2.2.5 Uwaga nr 5**

*W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu, którego zmiana może wpłynąć na wyniki analizy. W ramach analizy wrażliwości nie testowano parametrów dotyczących skuteczności klinicznej i kosztów oraz możliwości ponownego włączenia do programu lekowego w „scenariuszu nowym” (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).*

W ramach analizy wrażliwości nie testowano parametrów dotyczących skuteczności klinicznej oraz kosztów ze względu na brak alternatywnych źródeł danych dla tych parametrów. Należy zauważyć, że przyjęcie arbitralnych założeń (odchylenie  $\pm 20\%$ ) jest podnoszone przez analityków AOTMiT jako niewiarygodne. Tym samym z uwagi na brak alternatywnych wartości parametrów dot. skuteczności klinicznej oraz kosztów nie testowano ich w ramach analizy wrażliwości.

Możliwość ponownego włączenia do programu lekowego w „scenariuszu nowym” nie była testowana w ramach analizy wrażliwości ze względu na niewskazanie przez eksperta klinicznego [REDACTED] możliwości ponownego włączenia do programu lekowego pacjentów, u których uprzednie leczenie infliksymabem w ramach programu lekowego okazało się nieskuteczne. Uwzględnienie takiej możliwości wymagałoby przyjęcia wartości odsetka pacjentów, którzy zostaną ponownie włączeni do programu lekowego – ze względu na brak wartości dla ww. odsetka, zaimplementowanie uwagi AOTMiT nie jest możliwe.

### **2.2.6 Uwaga nr 6**

*Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności dla parametru testowanego w scenariuszu D (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).*

Ze względu na brak alternatywnego źródła danych dla rozważanego w ramach scenariusza D parametru (masa ciała pacjentów), arbitralnie przyjęto wartość [REDACTED].

### **2.2.7 Uwaga nr 7**

*Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości w postaci wartości ICUR (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).*

Jak wspomniano powyżej (patrz Uwaga nr 1), w analizie ekonomicznej nie szacowano wartości ICUR (zgodnie z Rozporządzeniem MZ wyznaczono wartości CUR). Tym samym wyników analizy wrażliwości nie przedstawiono w postaci wartości ICUR.

Niemniej, informacyjnie wartości te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Oszacowana wartość ICUR – analiza wrażliwości.

| Perspektywa  | Ciężka postać WZJG |                 |
|--------------|--------------------|-----------------|
|              | wariant z RSS      | wariant bez RSS |
| Scenariusz A |                    |                 |
| NFZ          | ████████           | ████████        |
| wspólna      | ████████           | ████████        |
| Scenariusz B |                    |                 |
| NFZ          | ████████           | ████████        |
| wspólna      | ████████           | ████████        |
| Scenariusz C |                    |                 |
| NFZ          | ████████           | ████████        |
| wspólna      | ████████           | ████████        |
| Scenariusz D |                    |                 |
| NFZ          | ████████           | ████████        |
| wspólna      | ████████           | ████████        |
| Scenariusz E |                    |                 |
| NFZ          | ████████           | ████████        |
| wspólna      | ████████           | ████████        |

### 2.2.8 Uwaga nr 8

*W analizie podstawowej nie przedstawiono wartości ICUR i ceny progowej oszacowanej we właściwym horyzoncie czasowym (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).*

Jak wspomniano w rozdz. 3.5 Analizy ekonomicznej, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskowane jest stosowanie infliksymabu w terapii indukcyjnej i podtrzymującej trwającej łącznie rok. W związku z tym w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych w 52 tyg. horyzoncie czasowym. Ze względu na brak odpowiednich danych klinicznych (badań, w których terapia infliksymabem trwała >1 rok) oraz wprowadzenie formalnych ograniczeń długości leczenia w ramach opisu programu lekowego, modelowanie w dłuższym horyzoncie czasowym nie jest uzasadnione. Wydaje się, że przyjęty w ramach analizy ekonomicznej roczny horyzont czasowy analizy jest właściwy do przeprowadzenia porównania.

Ponadto, jak wspomniano powyżej (patrz Uwaga nr 1), w analizie ekonomicznej nie szacowano wartości ICUR (zgodnie z Rozporządzeniem MZ wyznaczono wartości CUR) i odpowiadających im cen progowych. Niemniej, informacyjnie oszacowane wartości ICUR przedstawiono w Tab. 1, a odpowiadające im ceny progowe przedstawiono w Tab. 2.

### 2.2.9 Uwaga nr 9

*Ponadto wnioskodawca nie przeprowadził porównania z dodatkowym komparatorem jakim jest infliksymab (finansowany w ramach jednorodnych grup pacjentów). Z projektu programu lekowego oraz opinii eksperta klinicznego (uwzględnionej w analizach wnioskodawcy) wynika, że infliksymab jest obecnie stosowany i rozliczany w ramach jednorodnych grup pacjentów w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym odpowiednio w populacji pediatrycznej i osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W związku z czym niniejsze świadczenie powinno zostać ujęte jako jeden z komparatorów w przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach HTA dla leku Inflectra.*

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], stosowanie i rozliczanie infliksymabu w ramach jednorodnych grup pacjentów jest w praktyce bardzo rzadko wykorzystywane. Podobną opinię wyraził ekspert w Analizie weryfikacyjnej Nr AOTM-OT-4351-19/2012 (str. 63/70)<sup>9</sup> wskazuje, że rozliczenia w ramach JGP są wysoce niekorzystne dla szpitali. Nie wydaje się zatem, aby rozliczanie infliksymabu w ramach JGP było praktyką kliniczną. Tym samym uwzględnienie tego świadczenia jako komparatora nie jest uzasadnione.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji<sup>10</sup>: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

*Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim”.*

Finansowanie infliksymabu w ramach jednorodnych grup pacjentów w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym, odpowiednio w populacji pediatrycznej i osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie spełnia żadnego z ww. kryteriów. Tym samym zgodnie z zapisem wytycznych HTA nie stanowi komparatora w przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach HTA dla leku Inflectra®.



**Tab. 4. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.**

| Parametr                         | I rok | II rok |
|----------------------------------|-------|--------|
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG*   | ■     | ■      |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ■     | ■      |
| <b>analiza podstawowa</b>        | ■     | ■      |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG*   | ■     | ■      |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ■     | ■      |
| <b>scenariusz minimalny</b>      | ■     | ■      |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG*   | ■     | ■      |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ■     | ■      |
| <b>scenariusz maksymalny</b>     | ■     | ■      |

\*Tylko chorzy kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego.

### 3.3 Uwaga nr 3

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje. Oszacowania aktualnych wydatków przedstawiono jako prognozę wydatków w scenariuszu istniejącym w horyzoncie czasowym BIA (na lata 2017-2018) (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Na podstawie liczebności oszacowanej w Uwadze nr 1 do Analizy wpływu na budżet koszt aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (bez uwzględnienia pacjentów z umiarkowaną postacią WZJG) oszacowano na ■■■■■■■■, przy czym koszt leczenia dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG oszacowano na 0 PLN. Z powodu braku dostatecznie wiarygodnych danych dotyczących tej grupy chorych i niskiej liczby chorych, wydaje się, że upraszczające założenie jest uzasadnione.

### 3.4 Uwaga nr 4

*W analizie wpływu na budżet w ramach inkrementalnych wydatków nie wyszczególniono wydatków na refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).*

Oszacowanie dodatkowych wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii w poszczególnych wskazaniach zestawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 5 Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z finansowaniem substancji czynnej infliksymabu (Inflectra®) - dorośli chorzy z ciężkim WZJG oraz dzieci i młodzież z ciężkim WZJG.**

| Wskazanie                          | Wydatki inkrementalne, PLN |          |
|------------------------------------|----------------------------|----------|
|                                    | I rok                      | II rok   |
| perspektywa NFZ                    |                            |          |
| scenariusz podstawowy              |                            |          |
| wariant z uwzględnieniem RSS       |                            |          |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG      | ████████                   | ████████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG   | ██████                     | ██████   |
| wariant bez RSS                    |                            |          |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG      | ████████                   | ████████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG   | ██████                     | ██████   |
| scenariusz minimalny               |                            |          |
| wariant z uwzględnieniem RSS       |                            |          |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG      | ████████                   | ████████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG   | ██████                     | ██████   |
| wariant bez RSS                    |                            |          |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG      | ████████                   | ████████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG   | ██████                     | ██████   |
| scenariusz maksymalny              |                            |          |
| wariant z uwzględnieniem RSS       |                            |          |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG      | ████████                   | ████████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG   | ██████                     | ██████   |
| wariant bez RSS                    |                            |          |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG      | ████████                   | ████████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG   | ██████                     | ██████   |
| perspektywa wspólna NFZ i pacjenta |                            |          |
| scenariusz podstawowy              |                            |          |
| wariant z uwzględnieniem RSS       |                            |          |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG      | ████████                   | ████████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG   | ██████                     | ██████   |
| wariant bez RSS                    |                            |          |

| Wskazanie                        | Wydatki inkrementalne, PLN |        |
|----------------------------------|----------------------------|--------|
|                                  | I rok                      | II rok |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG    | ██████                     | ██████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ██████                     | ██████ |
| scenariusz minimalny             |                            |        |
| wariant z uwzględnieniem RSS     |                            |        |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG    | ██████                     | ██████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ██████                     | ██████ |
| wariant bez RSS                  |                            |        |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG    | ██████                     | ██████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ██████                     | ██████ |
| scenariusz maksymalny            |                            |        |
| wariant z uwzględnieniem RSS     |                            |        |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG    | ██████                     | ██████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ██████                     | ██████ |
| wariant bez RSS                  |                            |        |
| dorośli chorzy z ciężkim WZJG    | ██████                     | ██████ |
| dzieci i młodzież z ciężkim WZJG | ██████                     | ██████ |



### 3.5 Uwaga nr 5

*W analizie wpływu na budżet nie oszacowano wyników inkrementalnych w scenariuszach skrajnych dla populacji pediatrycznej (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).*

Nie przeprowadzono analizy w scenariuszu minimalnym i maksymalnym dla dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG z uwagi na niewielką liczebność populacji. Do analizy łącznej włączono dzieci i młodzież w liczebności podanej przez eksperta [REDAKTOWANE]

Wyniki dla populacji dzieci i młodzieży o liczebności zmniejszonej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] przedstawiono poniżej. W Analizie wpływu na budżet koszt w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG uwzględniono jedynie koszty infliksymabu oraz koszty związane z jego stosowaniem, a w koszt scenariusza istniejącego oszacowano na 0 PLN (patrz Uwaga nr 3). Przedstawione wyniki stanowią więc zarówno koszt scenariusza nowego, jak i dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Inflectra®. Oszacowane obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ oraz pacjenta są sobie równe.

#### wariant z RSS

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Inflectra® w scenariuszu minimalnym wyniosą [REDAKTOWANE] PLN w I roku i [REDAKTOWANE] PLN w II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Inflectra® w scenariuszu maksymalnym wyniosą [REDAKTOWANE] PLN w I roku i [REDAKTOWANE] PLN w II roku analizy.

#### wariant bez RSS

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Inflectra® w scenariuszu minimalnym wyniosą [REDAKTOWANE] PLN w I roku i [REDAKTOWANE] PLN w II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Inflectra® w scenariuszu maksymalnym wyniosą [REDAKTOWANE] PLN w I roku i [REDAKTOWANE] PLN w II roku analizy.

**Tab. 6. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku – scenariusz minimalny i maksymalny.**

|                       | I rok | II rok |
|-----------------------|-------|--------|
| wariant z RSS         |       |        |
| scenariusz minimalny  | ■     | ■      |
| scenariusz maksymalny | ■     | ■      |
| wariant bez RSS       |       |        |
| scenariusz minimalny  | ■     | ■      |
| scenariusz maksymalny | ■     | ■      |

### **3.6 Uwaga nr 6**

*W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań dotyczących liczebności populacji pediatrycznej we wszystkich wymaganych wariantach, dla każdego z lat horyzontu czasowego analizy (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).*

Patrz odpowiedź na uwagę nr 5 do Analizy wpływu na budżet.

## Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych. ....  | 8  |
| Tab. 2. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych jest równy wysokości progu (125 955 PLN/QALY) <sup>8</sup> . .... | 9  |
| Tab. 3. Oszacowana wartość ICUR – analiza wrażliwości. ....   | 11 |
| Tab. 4. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji. ....                                       | 14 |
| Tab. 5 Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z finansowaniem substancji czynnej infliksymabu (Inflectra®) - dorośli chorzy z ciężkim WZJG oraz dzieci i młodzież z ciężkim WZJG. ....   | 15 |
| Tab. 6. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku – scenariusz minimalny i maksymalny. ....   | 18 |

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, Bartnik W, Durlik M, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (1): 1-20.

<sup>2</sup> Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.

<sup>3</sup> NICE clinical guideline 166. Ulcerative colitis. Management in adults, children and young people. June 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/guidance-ulcerative-colitis-pdf> [dostęp 21.08.2015 r.].

<sup>4</sup> Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr;10(4):391-9.

<sup>5</sup> Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1250-60.

<sup>6</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>, [dostęp 16.11.2015 r.].

<sup>7</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>8</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> [dostęp 16.11.2015 r.].

<sup>9</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-OT-4351-19/2012.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/081/AWA/081\\_AWA\\_OT\\_4351\\_19\\_Remicade\\_WZJG.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/081/AWA/081_AWA_OT_4351_19_Remicade_WZJG.pdf) [dostęp: 16.11.2015 r.].

<sup>10</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009,

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp: 16.11.2015 r.].