



Rekomendacja nr 23/2025

z dnia 28 lutego 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Remsima (infliksymb)

w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów [RZS] i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymb) w formie do podawania podskórnego w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej **po spełnieniu dodatkowego warunku** objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, polegającego na obniżeniu kosztu leczenia infliksymbem w postaci podskórnej tak, by nie przekraczał on kosztu leczenia infliksymbem podawanym dożylnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji w programie lekowym B.33 nowej, podskórnej postaci infliksymbu [INF s.c.] w analogicznym wskazaniu jak dla postaci dożylniej [INF i.v.]. Zgodnie z brzmieniem Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL] wskazanie dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów może być inicjowane od dawek nasycających podawanych dożylnie lub podskórnie. Populacją docelową są pacjenci dorośli, u których nastąpiło niepowodzenie terapii ≥ 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby lub immunosupresyjnymi, z których każdy zastosowany był przez ≥ 3 miesiące w monoterapii lub skojarzeniu lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem przez ≥ 3 miesiące. Pacjenci kwalifikowani do leczenia RZS według tożsamyh kryteriów włączenia poza dożylnym infliksymbem mogą skorzystać z leczenia innymi technologiami podawanymi dożylnie, czyli tocylicumabem, jak również stosowanymi doustnie tofacytynibem, barycytynibem, upadacytynibem, filgotynibem oraz podskórnym adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, tocylicumabem. Mając na względzie powyższe ocenia się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne. Ponadto podskórna postać leczenia jest już finansowana obok doustnych leków, których sposób podania jest jeszcze mniej inwazyjny z punktu widzenia organizacji systemu oraz pacjenta.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na jednym badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym i maskowanym CT-P13 3.5. Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (hipoteza non-inferiority) INF s.c. w porównaniu do INF i.v. w populacji chorych na RZS, z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat (MTX). Należy wskazać, że populacja docelowa w programie B.33 zakłada wystąpienie niepowodzenia przy szerszym możliwym portfolio leków, nie tylko MTX. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że technologie oceniane są zbliżonej skuteczności. W odniesieniu do bezpieczeństwa zaobserwowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń prowadzących do dyskontynuacji leczenia (OR 0,11) dla postaci s.c. vs i.v.

Analiza minimalizacji kosztów wnioskodawcy wykazała, że INF s.c. jest technologią droższą niż INF i.v. o 11 505,94 zł. Jednocześnie nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji według analizy wnioskodawcy uległyby wzrostowi o ok. 0,5 mln zł. Należy zwrócić uwagę na niepewność co do udziałów i dynamiki zmian w rynku substancji czynnych finansowanych w programie leczenia RZS.

Odnaleziono 5 stanowisk zagranicznych agencji HTA dla INF s.c. W dokumentach z rozstrzygnięciem pozytywnym (PBAC 2020, HAS 2020) oceniono, że brak jest dodatkowych korzyści klinicznych względem postaci dożylniej, zwrócono również uwagę na brak porównań z innymi opcjami terapeutycznymi. Warunki objęcia refundacją zostały przedstawione w ocenie kanadyjskiej instytucji (CADTH 2021), gdzie wskazano na konieczność zrównania kosztów leczenia podskórną postacią INF do kosztów najtańszej postaci dożylniej. Negatywne rozstrzygnięcia podjęto w instytucji irlandzkiej (NCPE 2020), gdzie wskazano, że zaproponowane warunki finansowe były nieakceptowalne oraz francuskiej (HAS 2021), gdzie problem decyzyjny dotyczył pacjentów nieleczonych uprzednio lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Mając na uwadze powyższe, w szczególności wyższe koszty leczenia INF s.c. względem INF i.v., Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Remsima pod warunkiem wskazanym w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Remsima (infliksymab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 ml, GTIN 05996537011259, cena zbytu netto: ██████████ zł;

w ramach programu lekowego: B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzięńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w istniejącej grupie limitowej 1050.3, blokery TNF – infliksymab.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS. Zgodnie z opiniami eksperta klinicznego na aktywną postać

reumatoidalnego zapalenia stawów, cierpi 0,9 % populacji polskiej. Przebieg RZS jest różny. U ok. 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok. 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok. 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traci ok. 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Prawie co 4. chory wymaga wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Wczesne rozpoznanie i intensywne leczenie w pierwszych 2 latach choroby mają największy wpływ na stopień rozwoju niesprawności.

Chorzy na RZS żyją ok. 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo – naczyniowego. Ponadto, RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2 – 3 – krotnie częściej). Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, czy obecność przeciwciał RF/ACPA

W programie lekowym (PL) właściwym dla leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, dla okresu danych między styczniem 2014 a czerwcem 2024 leczonych było łącznie 19 236 pacjentów, za łączną kwotą refundacji w wysokości 1 434,98 mln zł, z tytułu finansowania wyłącznie substancji czynnych. Kobiety stanowiły 77%. Średni wiek pacjenta wyniósł 46 lat. Infliksymab do podawania dożylnego był stosowany u zmniejszającej się populacji pacjentów. Ogółem wykorzystanie INF sprawozdano u 2%, czyli 400 pacjentów leczonych w PL B.33, a średnioroczne koszty zmniejszyły się siedmiokrotnie. Najwięcej pacjentów korzystało z INF w roku 2018 – 155, w roku 2023 – 85.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca przyjął, że wyłącznym komparatorem dla INF s.c. jest INF podawany dożylnie.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych (w szczególności kryteria włączenia pacjentów określone w treści programu B.33) za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazuje się dodatkowo: inhibitory TNF alfa (adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept), tocyliczumab, tofacytynib, barycytynib, upadacytynib oraz filgotynib.

Wybór komparatorów uznano za niepełny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Remsima w postaci podskórnej w kontekście RZS w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatem. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Infliksymab jest aktualnie finansowany w sześciu programach lekowych:

- B.32 Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50);
- B.33 Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08);
- B.35 Leczenie chorych z łuszczykowym zapaleniem stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3);

- B.36 Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45);
- B.47 Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią tuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0);
- B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo INF s.c. względem postaci dożylniej w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Do analizy klinicznej włączono badanie randomizowane CT-P13 3.5, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, międzynarodowe, wieloośrodkowe, faza I/III, typ hipotezy: non inferiority. Przyjęto założenie wcześniej udowodnione, że dawka 120 mg infliksymabu podawanego podskórnie jest równoważna dawce 3 mg/kg m.c. infliksymabu podawanego dożylnie.

W części 2 tego badania z 357 pacjentów, którzy otrzymywali dożylnie 2 dawki 3 mg/kg produktu leczniczego Remsima w tygodniach 0 i 2, 167 pacjentów zostało zrandomizowanych do otrzymywania podskórnie produktu leczniczego Remsima 120 mg w tygodniu 6 i co 2 tygodnie aż do tygodnia 54, 176 pacjentów zostało zrandomizowanych do otrzymywania dożylnie produktu leczniczego Remsima w dawce 3 mg/kg w tygodniach 6, 14 i 22, a następnie przeszło do otrzymywania podskórnie produktu leczniczego Remsima 120 mg w tygodniu 30 raz na 2 tygodnie aż do tygodnia 54. Jednocześnie podawany był metotreksat.

Włączone do analizy badanie RCT zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące umiarkowane ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji – w badaniu odnotowano dużą różnicę wyjściowego stężenia RF między badanymi grupami co mogło wpływać na raportowane wyniki dla tego punktu.

Zgodnie z brzmieniem programu lekowego główne kryterium wyłączenia pacjenta leczonego infliksymabem zdefiniowano jako niestwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$ albo $SDAI \leq 26$ lub niestwierdzenie znacznego zmniejszenia objawów układowych. Badanie kliniczne zostało zaprojektowane celem oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako średnia zmiana wartości wskaźnika DAS 28-CRP w 22 tyg. względem wartości początkowych, w związku z czym jest to odmienny punkt końcowy niż ten przyjęty w programie.

Skuteczność

Zmiana DAS 28-CRP – 22 tyg.

- wyjściowe wartości były następujące:

	INF s.c.	INF i.v.
○ średnia (SD):	6,01 (0,75);	5,86 (0,81);

 wynik po 22 tygodniach leczenia:

○ średnia (SD):	3,50 (1,20);	3,30 (1,10);
-----------------	--------------	--------------

 zmiana wyniku:

○ średnia LSM (SE):	2,21 (0,22);	1,94 (0,21);
---------------------	--------------	--------------
- różnica wyniosła 0,27 z odpowiadającą jej dolną granicą dwustronnego 95% przedziału ufności wynoszącą 0,02 (95% CI: 0,02, 0,52) i była ona większa od wstępnie określonego marginesu niemniejszej skuteczności na poziomie -0,6, co wskazywało na niemniejszą skuteczność podskórnej postaci względem dożyłnej.

Analiza innych punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazała, że profil skuteczności podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima był ogólnie porównywalny z profilem skuteczności dożyłnej postaci produktu leczniczego Remsima u pacjentów z RZS pod względem aktywności choroby mierzonej za pomocą wskaźnika DAS28 (z uwzględnieniem poziomu CRP i OB) oraz odpowiedzi ACR do tygodnia 54.

Nie ma badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Remsima 120 mg podawanego podskórnie bez dożyłnej dawki nasycającej infliksymabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Jednak farmakokinetyka populacyjna oraz modelowanie i symulacje farmakokinetyczne / farmakodynamiczne pozwoliły przewidzieć porównywalną ekspozycję na infliksymab (AUC przez 8 tygodni) i skuteczność (odpowiedź DAS28 i ACR20) począwszy od 6 tygodnia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Remsima 120 mg bez dożylnych dawek nasycających infliksymabu w porównaniu z podawaniem produktu Remsima dożylnie w dawce 3 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.

Bezpieczeństwo

W czasie 54. tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane związane z leczeniem [TEAE] raportowano u 54,8% oraz 66,9% chorych odpowiednio w grupie INF s.c. oraz INF i.v. → INF s.c. TEAE związane z badanym lekiem odnotowano u 43,5% oraz 41,1% odpowiednio. Występowanie ciężkich TEAE raportowano u 3,6% i 7,4% odpowiednio. Występowanie TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia różniło się istotnie statystycznie, raportowano je u 3,6% i 8% pacjentów odpowiednio w grupie INF s.c. i INF i.v. → INF s.c.

Najczęściej raportowane TEAE w 54. tyg. obserwacji obejmowały zdarzenia z kategorii: zakażeń i zarażeń pasożytniczych (INF s.c.: 17,9% vs INF i.v. → INF s.c.: 22,9%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (17,9% vs 12,6%), zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (4,2% vs 5,1%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (4,2% vs 3,4%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (3,6% vs 1,7%), zaburzeń układu nerwowego (3,6% vs 4%) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (3% vs 5,7%).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego Best z 2021 r.¹ - przegląd systematyczny, którego celem była ocena względnej skuteczności celowanych modulatorów

¹ Best JH, Kuang Y, Jiang Y, Singh R, Karabis A, Uyei J, Dang J, Reiss WG. Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021 Jun;8(2):693-710. doi: 10.1007/s40744-021-00322-y. Epub 2021 May 26. PMID: 34037968; PMCID: PMC8217484

immunologicznych (TIM) w populacjach pacjentów dorosłych nieleczonych TIM/mieszanych ($\leq 20\%$ populacji po nieskuteczności jakiegokolwiek TIM) i populacjach z nieskutecznością TIM ($>20\%$ z TIM) z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (cDMARD).

W metaanalizie uwzględniono 41 badań, w których odnotowano remisję DAS28 po 12 lub 24 tyg. i zostały uwzględnione w dwóch poprzednich przeglądach systematycznych, a także dwa dodatkowe RCT fazy III dla skojarzenia z filgotynibem. Spośród 43 badań, 35 obejmowało populacje wcześniej nieleczone/mieszane TIM, a 8 dotyczyło pacjentów z nieskutecznością TIM. Większość włączonych badań obejmowało pacjentów leczonych w skojarzeniu leku biologicznego z cDMARD, 6 obejmowało pacjentów leczonych monoterapią. Inhibitory JAK były oceniane w 17 badaniach, inhibitory TNF stosowano w 16 badaniach, 20 badań uwzględniało inne klasy leków.

W grupie TIM analizowano dane dla tocylizumabu zarówno podawanego dożylnie jak i podskórnym, upadacytynibu, filgotynibu, certolizumabu pegol, golimumabu, sarilumabu, rytuksymabu, abataceptu, barycytynibu, tofacytynibu, adalimumabu oraz infliksymabu. W badaniach dotyczących terapii skojarzonej TIM + cDMARD w populacjach nieleczonych TIM/mieszanych remisję DAS28 odpowiednio po 12 i 24 tygodniach. Wyniki w obu punktach czasowych były podobne. Wszystkie TIM + cDMARD wykazywały istotnie większe szanse na osiągnięcie remisji DAS28 w porównaniu z samym cDMARD. Tocylizumab podawany dożylnie w skojarzeniu z cDMARD wykazał największą istotną różnicę w porównaniu z samym cDMARD (OR 12,10; 95% CrI 8,05; 19,16). Opierając się na prawdopodobieństwie SUCRA, tocylizumab iv + cDMARD został najwyższej oceniony, osiągnął 95% prawdopodobieństwa bycia najlepszym leczeniem. Oceniany INF + cDMARD został oceniony na drugim od końca, najniższym prawdopodobieństwem, bycia najlepszą terapią wśród analizowanych z oszacowanym prawdopodobieństwem na poziomie 23%. Wykazany iloraz szans dla terapii skojarzonej z infliksymabu wyniósł 3,21 (2,34; 4,45).

Przy czym w przeglądzie uwzględniono dane dla postaci dożylniej, co stanowi ograniczenie wnioskowania względem porównania z dodatkowymi komparatorami.

ChPL Remsima

W badaniach klinicznych dotyczących infliksymabu najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, sarkoidoza/ reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Profil bezpieczeństwa podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima od pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (określony u 168 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórnym i 175 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie), aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (określony u 59 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórnym i u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie) i aktywnym wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy (określony u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórnym i 40 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie) u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa dożylniej postaci produktu leczniczego.

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać, że na czas oceny identyfikowano ograniczoną liczbę doniesień raportujących skuteczność podskórnej postaci infliksymabu. Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z innymi lekami modyfikującymi przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów.
- Brak dostępnych danych długookresowych uniemożliwia ocenę utrzymywania się skuteczności terapii, co ma szczególne znaczenie w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów – powolnie rozwijającej się, przewlekłej choroby.
- Brak opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 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.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Porównano INF podawany podskórnie względem postaci dożylniej.

Uwzględniono koszty leków, podania oraz leczenia działań niepożądanych.

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że stosowanie INF s.c. jest droższe o 11 505,94 zł względem INF i.v. ([redacted] zł INF s.c. vs [redacted] zł INF i.v.).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono alternatywną wartość [redacted], koszty na podstawie obwieszczenia MZ, czy [redacted]. Do zmiany wnioskovania doszło wyłącznie w scenariuszu zakładającym ceny wg obwieszczenia MZ, tj. bez uwzględniania realnych wydatków świadczeniodawców.

Obliczenia Agencji

W związku z brakiem uwzględnienia innych komparatorów w RZS przedstawiono poglądowo średnie roczne koszty ponoszone przez NFZ w programie B.33, bez uwzględnienia porozumień RSS obejmujących zwroty (payback) lub cap.

Za pełen rok 2023 (ostatni w pełni sprawozdany będący w dyspozycji) średni koszt NFZ/pacjenta wyłączenie w odniesieniu do substancji czynnych podawanych:

- dożylnie:
 - tocyilizumab iv – 17,0 tys. zł;
- doustnie:
 - tofacytynib – 18,2 tys. zł,
 - barycytynib – 20,6 tys. zł,
 - upadacytynib – 16,1 tys. zł,
 - filgotynib (za okres lipiec 2023-lipiec 2024) – 8,8 tys. zł;
- podskórnice:
 - adalimumab – 3,0 tys. zł,
 - certolizumab pegol – 20,6 tys. zł,
 - etanercept – 8,4 tys. zł,
 - golimumab – 24,1 tys. zł,
 - infliksymab – 4,1 tys. zł,
 - tocyilizumab – 18,9 tys. zł.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

Głównym ograniczeniem może być brak uwzględnienia innych komparatorów w leczeniu RZS.

Założenia związane z kosztami podawania i stosowania technologii charakteryzuje niepewność, ponieważ INF s.c. generuje inne kategorie kosztów w porównaniu do dożylniej podaży leku.

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. z 2024 r. poz. 930 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.

W związku z brakiem wyższości wykazanej w badaniu RCT dla INF s.c. względem postaci dożylniej zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Remsima, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania postaci dożylniej w przypadku RZS wynosi [] zł.

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

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

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

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

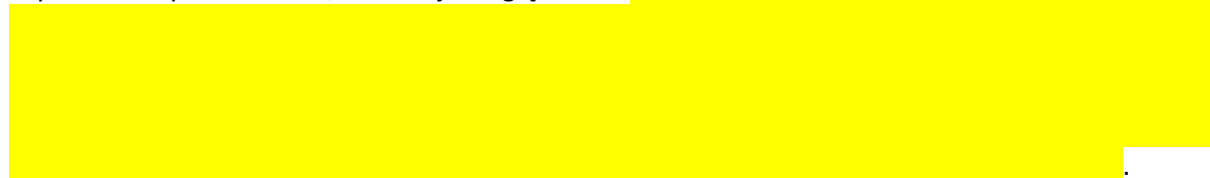
- [] (MIN: []; MAX: []) pacjentów w I roku,
- [] (MIN: []; MAX: []) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima może wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- 0,26 (0,23; 0,27) mln zł w I roku,
- 0,20 (0,15; 0,24) mln zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą 0,7 mln zł i 1,1 mln zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono



Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Wskazuje się na określenie udziałów w rynku technologii wnioskowanej i komparatora (postać dożylna) w scenariuszu nowym na podstawie „prognoz Wnioskodawcy”. Brak szerszego uzasadnienia dla przyjętych procentowych wartości przejęcia rynku dla poszczególnych wskazań.

Istotnym ograniczeniem jest brak przeprowadzenia analizy dla pozostałych technologii opcjonalnych, która pozwoliłaby na identyfikację tendencji, zachowania rynku substancji czynnych oraz kierunku przejmowanych udziałów. W szczególności poprzez wzgląd na sytuację refundacyjną innych technologii podawanych podskórnie oraz doustnie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- European League Against Rheumatism (EULAR 2022).

W odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa (w tym infliksymabu, jako jednej z opcji terapeutycznych) w leczeniu pacjentów z RZS. Nie odniesiono się do podskórnej drogi podania infliksymabu.

Pozostałe dokumenty zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 stanowisk zagranicznych agencji HTA dla INF s.c. W dokumentach z rozstrzygnięciem pozytywnym (PBAC 2020, HAS 2020) oceniono brak dodatkowych korzyści klinicznych względem postaci dożylniej, zwrócono również uwagę na brak porównań z innymi opcjami terapeutycznymi. Warunki zostały przedstawione w ocenie kanadyjskiej instytucji (CADTH 2021), gdzie wskazano na konieczność zrównania kosztów leczenia podskórną postacią INF do kosztów najtańszej postaci dożylniej. Negatywne rozstrzygnięcia podjęto w instytucji irlandzkiej (NCPE 2020), gdzie wskazano, że zaproponowane warunki finansowe były nieakceptowalne oraz francuskiej (HAS 2021), gdzie problem decyzyjny dotyczył pacjentów nieleczonych uprzednio lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Remsima w postaci do stosowania podskórnego we wskazaniu zbliżonym do ocenianego jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.3245.2024.11.RBO) w sprawie oceny leku:

- Remsima (infliksymab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg, 1 ml, GTIN 05996537011259,

w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, 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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” .

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.
2. Raport nr OT.423.1.69.2024, OT.423.1.70.2024, OT.423.1.71.2024, OT.423.1.72.2024, OT.423.1.4.2025, OT.423.1.5.2025. Remsima (infliksymab) podawany drogą podskórną w ramach programów lekowych B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 11 lutego 2025 r.