



IGNORANTIA NOCET

Remsima[®] (infliksymb) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Warszawa, 28.01.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

28 stycznia 2025 r. Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.69.2024.4.KD, OT.423.1.70.2024.4.KD, OT.423.1.71.2024.4.KD, OT.423.1.72.2024.4.KD z dnia 19 grudnia 2024 r. oraz piśmie OT.423.1.4.2025.2.KD, OT.423.1.5.2025.2.KD z dnia 20 stycznia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 lipca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Celltrion Healthcare Hungary Kft., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	18
2. Strategia analityczna.....	20
3. Perspektywa	21
4. Technika analityczna.....	22
5. Modelowanie.....	23
5.1. Struktura modelu.....	23
5.2. Horyzont czasowy w modelu	24
5.3. Dyskontowanie.....	24
6. Analiza kosztów.....	25
6.1. Koszt leków.....	26
6.1.1. Dawkowanie leków.....	26
6.1.2. Ceny leków	32
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	34
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	40
6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	41
6.4. Podsumowanie kosztów różniących.....	43
7. Założenia i dane wejściowe	46
8. Wyniki analizy.....	54

8.1. Analiza minimalizacji kosztów	54
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	57
9.1. Analiza wartości skrajnych	57
10. Walidacja modelu	70
10.1. Walidacja wewnętrzna.....	70
10.2. Walidacja konwergencji.....	77
10.3. Walidacja zewnętrzna	78
11. Ograniczenia.....	79
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	81
13. Dyskusja	84
14. Załączniki	88
14.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	88
14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	88
14.1.2. Strategia wyszukiwania	89
14.1.3. Selekcja badań.....	90
14.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	92
14.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	92
14.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
15. Spis tabel	96

16. Spis rysunków	100
17. Bibliografia.....	101

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUD	dolar australijski
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – Raport EMA
EUR	euro
GBP	brytyjski funt szterling
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	infliksymb
kg	kilogram
ŁP	Łuszczycyca plackowata
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
mc.	masa ciała
mg	miligram
ml	mililitr
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
SAR	rial saudyjski
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TOC	tocilizumab
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce infliksymabu (Remsima®) w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycą plackowatą (ŁP) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG).

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Remsima® (infliksymab s.c.) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycą plackowatą i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) podawanego drogą podskórną (s.c.) w ramach wszystkich programów lekowych, w których aktualnie finansowany jest ze środków publicznych infliksymab w postaci dożylniej (i.v.), tj.:

- ⊕ 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 łuszczycowym 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 łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0);
- ⊕ B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51).

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami ChPL Remsima® dla postaci podskórnej i kryteriami wnioskowanych Programów lekowych.

Należy jednak zwrócić uwagę, że populacja docelowa dla infliksymabu w podaniu podskórnym, w porównaniu do postaci dożylniej, będzie zawężona jedynie do dorosłych chorych, co wynika z zarejestrowanych wskazań leku przedstawionych w *ChPL Remsima®*.

Z uwagi na potrzebę wprowadzenia kompleksowych zmian we wszystkich wnioskowanych programach lekowych dla infliksymabu, w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego analizowane są jednocześnie wszystkie rozpatrywane wskazania.

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie mniej inwazyjnej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy infliksymabu w postaci dożylniej nie może zostać uznane za satysfakcjonujące.

Wskazania rozpatrywane w ramach niniejszej analizy dotyczą chorób przewlekłych, które wpływają negatywnie na jakość a często także i długość życia chorych. Choroby zapalne stawów takie jak RZS, ZZSK, ŁZS powodują u chorych niepełnosprawność, przewlekłe zmęczenie i uciążliwy ból oraz zmiany pozastawowe. Ból stawów i ograniczenie ruchomości wpływają na codzienne czynności, takie jak poruszanie się, wstawanie czy chodzenie. U chorych z chorobami jelit na obniżenie jakości życia znacząco wpływa wyniszczenie organizmu i częste bóle brzucha. Objawy ChLC czy WZJG zwiększają stres u chorego oraz są przyczyną wykluczenia społecznego i nierzadko prowadzą do wystąpienia depresji. Łuszczyca plackowata nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, jednak ze względu na fakt, że jest ona schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego również może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych.

Infliksymab jest obecnie finansowany w Polsce w ramach Programów Lekowych jedynie w postaci dożylniej. Stosowanie infliksymabu w formie dożylniej, wymaga od chorego każdorazowo odbywania wizyt w specjalistycznym ośrodku w celu podania leku. Wiąże się to z koniecznością dojazdu do ośrodka i związaną z tym nieobecnością w pracy. Podanie dożylnie leku zdecydowanie może zwiększać niedogodność dla chorego, a także może generować większe koszty dla systemu opieki zdrowotnej, jak również obciążać personel szpitala.

Produkt leczniczy Remsima® jest preparatem infliksymabu, który może być podawany zarówno w formie podskórnej, jak i dożylniej. Może być on stosowany podskórnie w fazie leczenia podtrzymującego oraz w fazie indukcji. Co więcej, u chorych, u których leczenie rozpoczęto od podania leku drogą i.v., możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego podając ten lek podskórnie w warunkach domowych. Podskórne zastosowanie infliksymabu nie wymaga

zatem wizyty w specjalistycznym ośrodku, co jest szczególnie ważne dla chorych mieszkających w dalszej odległości od ośrodka leczniczego. Konieczność dojazdu do ośrodka może być szczególnie problematyczna w przypadku osób starszych, które często nie są w stanie dotrzeć na miejsce samodzielnie. Takie podejście może zwiększać satysfakcję chorych ze stosowanej terapii oraz może również wpływać na redukcję kosztów medycznych obciążających płatnika, wynikających z konieczności odbycia przez chorych wizyt szpitalnych.

Zgodnie z zapisami ChPL Remsima® podanie leku podskórnie może być wykonane samodzielnie przez chorego (po odpowiednim przeszkoleniu przez personel medyczny) i jest zdecydowanie szybsze i mniej bolesne (sam czas trwania wlewu dożylnego trwa 2 godziny). Co więcej, lek do podania podskórnego jest dostępny m.in. w formie autowstrzykiwacza, który jest bardzo prosty w obsłudze.

Samodzielne podawanie leku przez chorych w warunkach domowych pozwala na większą elastyczność, mogąc wpływać korzystnie na ich jakość życia. Podejście oparte na przyjmowaniu stałej dawki jest proste i praktyczne, zmniejsza również ryzyko błędu podawania leku. Jedną z zalet podawania leku podskórnie jest to, że nie wymaga on dostępu żylnego, co jest szczególnie ważne w przypadku chorych z utrudnionym dostępem żylnym lub gdy podanie leku w formie dożylnej jest niemożliwe.

Brak dostępu do alternatywnej formy podania leku u dorosłych chorych kwalifikujących się do leczenia INF w ramach odpowiednich Programów lekowych, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem, stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, szczególnie biorąc pod uwagę przewlekły charakter analizowanych wskazań. Sposób podania leku może istotnie wpływać na stosunek chorego do leczenia, w tym przestrzeganie zaleceń oraz na jakość życia chorych i ich rodzin. Należy zauważyć, że zdecydowana większość pozostałych leków dostępnych we wnioskowanych Programach lekowych podawana jest podskórnie lub doustnie¹.

W ramach proponowanych zmian zapisów Programów Lekowych dla wszystkich analizowanych wskazań, możliwość zmiany INF z preparatu podawanego dożylnie na preparat

¹ Wśród leków dostępnych w analizowanych programach lekowych, wyłącznie rytuksymab podawany jest dożylnie. Pozostałe leki z dożylną drogą podania np. TOC dostępne są w tych programach lekowych także w postaci podskórnej lub doustnej.

podawany podskórnie pozwoli chorym na dalsze kontynuowanie terapii w warunkach domowych i w mniej obciążającej formie podania.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w Programach lekowych i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie infliksymab w postaci podskórnej porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- ⊕ infliksymabem w postaci dożylniej.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem w populacji chorych na ChLC, RZS i WZJG zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Wyniki oraz wnioski kliniczne dla populacji ChLC, RZS oraz WZJG ekstrapolowano na populację chorych na ŁZS, ZZSK oraz ŁP, przyjmując w modelowaniu dla pozostałych populacji analogiczne podejście uwzględniające zastosowanie techniki minimalizacji kosztów.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* oraz z § 5 ust. 6 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w analizowanych wskazaniach, oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, zgodną z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* i z § 5 ust. 6 pkt 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dla każdej z analizowanych populacji.

W celu wyznaczenia kosztów opracowano od podstaw model ekonomiczny (model wykonany *de novo*). W modelu ekonomicznym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycą plackowatą i

wrządziejącym zapaleniem jelita grubego uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych².

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla INF s.c. vs INF IV

Wyniki analizy ekonomicznej

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC)

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	37 796,18	30 506,84	7 289,34
Cena zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 Ustawy o refundacji (PLN)			
Cena zbytu netto leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej		981,38	

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania INF s.c. z INF i.v. mają następujące parametry:

² Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych stanowi jeden z wariantów analizy wrażliwości, gdyż w analizie podstawowej przyjęto, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stanowią koszty nieróżniące porównywane ramiona leczenia. Uzasadnieniem takiego podejścia jest fakt, iż w ramach *Analizy klinicznej* wykazano, iż infliksymab w postaci podskórnej i dożylniej cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	37 428,34	25 922,40	11 505,94
Cena zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 Ustawy o refundacji (PLN)			
Cena zbytu netto leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	835,78		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania INF s.c. z INF i.v. mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	38 103,24	27 915,51	10 187,72
Cena zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 Ustawy o refundacji (PLN)			
Cena zbytu netto leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej		875,36	

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania INF s.c. z INF i.v. mają następujące parametry:

██

██

██

██

██

██

██

Wyniki analizy ekonomicznej

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	37 930,16	28 463,11	9 467,06
Cena zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 Ustawy o refundacji (PLN)			
Cena zbytu netto leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml		901,72	

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.	Wartość inkrementalna
zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania INF s.c. z INF i.v. mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej

Łuszczycyca plackowata (ŁP)

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	38 368,28	29 859,17	8 509,11
Cena zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 Ustawy o refundacji (PLN)			
Cena zbytu netto leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej		936,76	

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania INF s.c. z INF i.v. mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.	Wartość inkrementalna
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	38 050,04	35 662,90	2 387,14
Cena zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 Ustawy o refundacji (PLN)			
Cena zbytu netto leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml zrównująca koszty terapii / zgodna z art. 13 w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej		1 160,69	

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania INF s.c. z INF i.v. mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że w populacji chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, całkowity

koszt terapii w ramieniu INF s.c. jest wyższy od całkowitego kosztu terapii w ramieniu INF i.v., co wynika z różnic w częstotliwości podawania infliksymabu w postaci podskórnej oraz infliksymabu w postaci dożylniej.

Zastosowanie infliksymabu w postaci podskórnej związane jest z korzyściami dla chorych. Dostępność infliksymabu w postaci podskórnej niewątpliwie zwiększyłaby ich komfort, dzięki mniej inwazyjnej drodze podania w porównaniu z infliksymabem w postaci dożylniej. Potencjalne korzyści wynikające z wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla infliksymabu w postaci podskórnej obejmują także optymalizację zużycia zasobów medycznych oraz związanych z tym ponoszonych kosztów.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, finansowanie infliksymabu w postaci podskórnej z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie infliksymabu w postaci podskórnej u dorosłych chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy plackowatej i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ponadto finansowanie leku Remsima® w postaci podskórnej przyczyni się do poprawy jakości leczenia bólu oraz monitorowania skuteczności tego leczenia w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia [*Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*].

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla infliksymabu w postaci podskórnej będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować leczenie z wykorzystaniem infliksymabu w postaci dożylniej, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem infliksymabu w postaci podskórnej.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce infliksymabu (Remsima®) w postaci podskórnej stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

POPULACJA

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Remsima® (infliksymab s.c.) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycą plackowatą i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) podawanego drogą podskórną (s.c.) w ramach wszystkich programów lekowych, w których aktualnie finansowany jest ze środków publicznych infliksymab w postaci dożylniej (i.v.), tj.:

- ⊕ 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 łuszczycowym 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 łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0);
- ⊕ B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51).

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami ChPL Remsima® dla postaci podskórnej i kryteriami wnioskowanych programów lekowych.

Należy jednak zwrócić uwagę, że populacja docelowa dla infliksymabu w podaniu podskórnym, w porównaniu do postaci dożylniej, będzie zawężona jedynie do dorosłych chorych, co wynika z zarejestrowanych wskazań leku przedstawionych w ChPL Remsima®.

Z uwagi na potrzebę wprowadzenia kompleksowych zmian we wszystkich wnioskowanych programach lekowych dla infliksymabu, w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego analizowane są jednocześnie wszystkie rozpatrywane wskazania.

INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ infliksymab w postaci podskórnej (INF s.c.)
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ infliksymab w postaci dożylniej (INF i.v.)
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN)

Analiza ekonomiczna została oparta na wnioskach z przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym porównano infliksymab w postaci podskórnej z infliksymabem w postaci dożylniej stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model ekonomiczny zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono zrównującą koszty terapii/progową cenę technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

4. Technika analityczna

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w populacji chorych na ChLC, RZS i WZJG w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Wyniki oraz wnioski kliniczne dla populacji ChLC, RZS oraz WZJG ekstrapolowano na populację chorych na ŁZS, ZZSK oraz ŁP, przyjmując w modelowaniu analogicznie technikę minimalizacji kosztów.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza cenę zrównującą koszty terapii, tj. taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w analizowanych wskazaniach. Tym samym, należy stwierdzić, iż zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* oraz w § 5 ust. 6 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Biorąc pod uwagę fakt, że porównywane technologie wykazują się brakiem istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic w analizie odstąpiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY), ze względu na niską wartość informatywną tych danych. Zaprezentowano natomiast cenę zbytu netto wnioskowanej technologii zgodną z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* i z § 5 ust. 6 pkt 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, dla każdego z wnioskowanych wskazań, która jest równorzędna z ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, zrównującą koszty terapii, oszacowaną na podstawie analizy CMA.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania infliksymabu w postaci podskórnej względem infliksymabu w postaci dożylniej w rozpatrywanych wskazaniach skonstruowano model ekonomiczny.

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemom zdrowotnym i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanych chorób. W modelu uwzględnić należy komparatory dla ocenianej interwencji.

W ramach niniejszej analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono modelowanie, które obejmuje horyzont czasowy pozwalający na uwzględnienie wszystkich różniących kosztów porównywanych technologii medycznych, wynikających z określenia zużycia zasobów medycznych oraz jednostkowych kosztów przyporządkowanych tym zasobom.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu określono średnią wartość masy ciała chorych dla każdej z analizowanych populacji w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia masa ciała chorego na ChLC (kg)	69,46	Targan 1997, Present 1999
Średnia masa ciała chorego na RZS (kg)	86,70	Cohen 2019
Średnia masa ciała chorego na ŁZS (kg)	80,67	Glintborg 2014
Średnia masa ciała chorego na ZZSK (kg)	74,35	Park 2013
Średnia masa ciała chorego na ŁP (kg)	90,34	Chaudhari 2001, Menter 2007, Barker 2011
Średnia masa ciała chorego na WZJG (kg)	78,73	Rutgeerts 2005

Długość jednego cyklu w modelu ekonomicznym wynosi 4 tygodnie (28 dni). Ze względu na długość trwania cyklu oraz krótki horyzont czasowy analizy uznano, że zastosowanie korekty połowy cyklu nie będzie mieć istotnego wpływu na wyniki analizy. W związku z powyższym odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu.

5.2. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Długość horyzontu czasowego determinowana jest zastosowaną techniką analityczną. W niniejszej analizie została zastosowana technika minimalizacji kosztów. Tym samym, w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dodatkowym uzasadnieniem 2-letniego horyzontu czasowego jest fakt, iż pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy. Ponadto 2-letni horyzont czasowy jest spójny z długością horyzontu czasowego przyjętego w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

Wobec powyższego przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej długości horyzontu czasowego, tj. odpowiednio 1 roku oraz 5 lat.

5.3. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programów lekowych*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych³.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Komunikatu DGL* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ 2024*.

³ Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych stanowi jeden z wariantów analizy wrażliwości, gdyż w analizie podstawowej przyjęto, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stanowią koszty nieróżniące porównywane ramiona leczenia. Uzasadnieniem takiego podejścia jest fakt, iż w ramach *Analizy klinicznej* wykazano, iż infliksymab w postaci podskórnej i dożylniej cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

6.1.1. Dawkowanie leków

INFLIKSYMAB s.c.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna* określono, że w przypadku umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna* określono, że w przypadku postaci czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami produkt leczniczy Remsima® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch infuzji dożylnych infliksymabu w dawce 5 mg/kg w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Remsima®* i *Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów* określono, że w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie należy rozpocząć

od dawek nasycających infliksymabu, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie⁴. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima® 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie. Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylnie dawki nasycające infliksymabu, dwie infuzje infliksymabu w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym. Zalecana dawka podtrzymująca podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Produkt leczniczy Remsima® musi być podawany równocześnie z metotreksatem⁵.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów* określono, że w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Remsima®* i *Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa* określono, że w przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg

⁴ 

⁵ W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztu stosowania metotreksatu, gdyż jest to koszt nieróżniący dla porównywanych ramion leczenia. Uzasadnieniem takiego podejścia jest fakt, iż koszt ten występuje zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Powyższa uwaga odnosi się również do pozostałych jednostek chorobowych, w których infliksymab stosowany jest w skojarzeniu z metotreksatem.

wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Łuszczyca plackowata

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Remsima®* i *Program lekowy leczenia chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczyca plackowatej* określono, że w przypadku łuszczyca plackowatej leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego* określono, że w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima® wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

INFLIKSYMAB i.v.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna

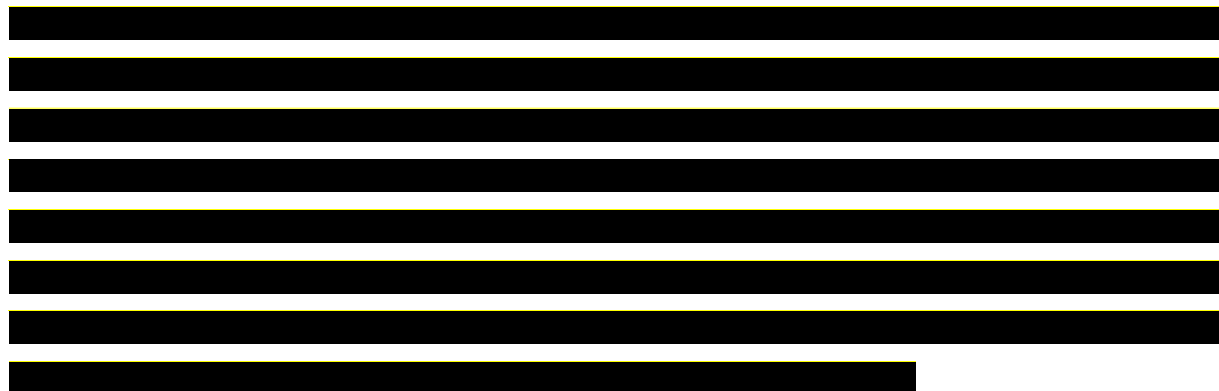
Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna* określono, że w przypadku umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym dożylnie powinno zostać rozpoczęte od podania infliksymabu w infuzji dożylnej w dawce 5 mg/kg mc., a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- ⊕ Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub

- ⊕ Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie.

Istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można przywrócić odpowiedź na leczenie poprzez zwiększenie dawki leku.



Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna* określono, że w przypadku postaci czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym dożylnie powinno zostać rozpoczęte od podania infliksymabu w infuzji dożylnej w dawce 5 mg/kg mc., a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- ⊕ Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub
- ⊕ Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można przywrócić odpowiedź na leczenie poprzez zwiększenie dawki leku.



[REDACTED]

[REDACTED]

Reumatoidalne zapalenie stawów

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Remsima®* i *Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów* określono, że w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym dożylnie powinno zostać rozpoczęte od podania infliksymabu w infuzji dożylniej w dawce 3 mg/kg mc. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Produkt leczniczy Remsima® musi być podawany równocześnie z metotreksatem. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta na leczenie nie jest odpowiednia lub zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Łuszczycowe zapalenie stawów

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów* określono, że w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym dożylnie powinno zostać rozpoczęte od podania infliksymabu w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg mc. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Remsima®* i *Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa* określono, że w

przypadku zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym dożylnie powinno zostać rozpoczęte od podania infliksymabu w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg mc. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. W niniejszej analizie przyjęto, iż chorzy z ramienia komparatora będą stosować infliksymab w postaci dożylniej w fazie podtrzymującej co 7 tygodni⁶.

Łuszczycyca plackowata

W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Remsima®* i *Program lekowy leczenia chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej* określono, że w przypadku łuszczycy plackowatej leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym dożylnie powinno zostać rozpoczęte od podania infliksymabu w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg mc. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima®* i *Programu lekowego leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego* określono, że w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenie produktem leczniczym Remsima® podawanym dożylnie powinno zostać rozpoczęte od podania infliksymabu w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg mc. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

[Redacted content]

⁶ (6 + 8) / 2 = 7

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 2.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Populacja	Jednorazowa dawka leku (mg) – INF s.c.	Jednorazowa dawka leku (mg) – INF i.v., chorzy niewymagający dostosowania dawki
ChLC	120,00	347,30
RZS	120,00	260,10
ŁZS	120,00	403,33
ZZSK	120,00	371,75
ŁP	120,00	451,70
WZJG	120,00	393,63

6.1.2. Ceny leków

INFLIKSYMAB s.c.

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanych wskazaniach. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programach lekowych i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Podstawę limitu refundacyjnego w tej grupie limitowej (1050.3, blokery TNF – infliksimab) wyznaczać będzie lek Remsima® w postaci dożylniej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 3.).

Tabela 3.
Ceny leku uwzględnione w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

INFLIKSYMAB i.v.

Komparator jest obecnie finansowany w analizowanych programach lekowych i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej uwzględniono koszt infliksymabu w postaci dożylniej na podstawie danych zawartych w *Komunikacie DGL*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Koszt infliksymabu w postaci dożylniej uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Liczba mg w opakowaniu	Cena zbytu netto*	Urzędowa cena zbytu*	Cena hurtowa brutto*	Wysokość limitu finansowania*	Cena za 1 mg – pers. NFZ/wspólna
INF i.v.	100,00	239,34	258,49	273,99	273,99	2,74

*W oparciu o wycenę za 1 mg wyznaczono cenę zbytu netto, urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania dla opakowania zawierającego 100 mg infliksymabu w postaci dożylniej

Lp.	Leczenie		Wskazania	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1	150-180	50-90	150-180	50-90
2	150-180	50-90	150-180	50-90
3	150-180	50-90	150-180	50-90
4	150-180	50-90	150-180	50-90
5	150-180	50-90	150-180	50-90

Tabela 11.
Koszty leków na cykl uwzględnione w analizie – ŁP (PLN)

Lp.	Leczenie		Wskazania	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1	150-180	50-90	150-180	50-90
2	150-180	50-90	150-180	50-90
3	150-180	50-90	150-180	50-90
4	150-180	50-90	150-180	50-90
5	150-180	50-90	150-180	50-90
6	150-180	50-90	150-180	50-90
7	150-180	50-90	150-180	50-90
8	150-180	50-90	150-180	50-90
9	150-180	50-90	150-180	50-90
10	150-180	50-90	150-180	50-90
11	150-180	50-90	150-180	50-90
12	150-180	50-90	150-180	50-90
13	150-180	50-90	150-180	50-90
14	150-180	50-90	150-180	50-90
15	150-180	50-90	150-180	50-90
16	150-180	50-90	150-180	50-90
17	150-180	50-90	150-180	50-90
18	150-180	50-90	150-180	50-90
19	150-180	50-90	150-180	50-90
20	150-180	50-90	150-180	50-90
21	150-180	50-90	150-180	50-90
22	150-180	50-90	150-180	50-90
23	150-180	50-90	150-180	50-90
24	150-180	50-90	150-180	50-90
25	150-180	50-90	150-180	50-90
26	150-180	50-90	150-180	50-90
27	150-180	50-90	150-180	50-90
28	150-180	50-90	150-180	50-90
29	150-180	50-90	150-180	50-90
30	150-180	50-90	150-180	50-90
31	150-180	50-90	150-180	50-90
32	150-180	50-90	150-180	50-90
33	150-180	50-90	150-180	50-90
34	150-180	50-90	150-180	50-90
35	150-180	50-90	150-180	50-90
36	150-180	50-90	150-180	50-90
37	150-180	50-90	150-180	50-90
38	150-180	50-90	150-180	50-90
39	150-180	50-90	150-180	50-90
40	150-180	50-90	150-180	50-90
41	150-180	50-90	150-180	50-90
42	150-180	50-90	150-180	50-90
43	150-180	50-90	150-180	50-90
44	150-180	50-90	150-180	50-90
45	150-180	50-90	150-180	50-90
46	150-180	50-90	150-180	50-90
47	150-180	50-90	150-180	50-90
48	150-180	50-90	150-180	50-90
49	150-180	50-90	150-180	50-90
50	150-180	50-90	150-180	50-90
51	150-180	50-90	150-180	50-90
52	150-180	50-90	150-180	50-90
53	150-180	50-90	150-180	50-90
54	150-180	50-90	150-180	50-90
55	150-180	50-90	150-180	50-90
56	150-180	50-90	150-180	50-90
57	150-180	50-90	150-180	50-90
58	150-180	50-90	150-180	50-90
59	150-180	50-90	150-180	50-90
60	150-180	50-90	150-180	50-90
61	150-180	50-90	150-180	50-90
62	150-180	50-90	150-180	50-90
63	150-180	50-90	150-180	50-90
64	150-180	50-90	150-180	50-90
65	150-180	50-90	150-180	50-90
66	150-180	50-90	150-180	50-90
67	150-180	50-90	150-180	50-90
68	150-180	50-90	150-180	50-90
69	150-180	50-90	150-180	50-90
70	150-180	50-90	150-180	50-90
71	150-180	50-90	150-180	50-90
72	150-180	50-90	150-180	50-90
73	150-180	50-90	150-180	50-90
74	150-180	50-90	150-180	50-90
75	150-180	50-90	150-180	50-90
76	150-180	50-90	150-180	50-90
77	150-180	50-90	150-180	50-90
78	150-180	50-90	150-180	50-90
79	150-180	50-90	150-180	50-90
80	150-180	50-90	150-180	50-90
81	150-180	50-90	150-180	50-90
82	150-180	50-90	150-180	50-90
83	150-180	50-90	150-180	50-90
84	150-180	50-90	150-180	50-90
85	150-180	50-90	150-180	50-90
86	150-180	50-90	150-180	50-90
87	150-180	50-90	150-180	50-90
88	150-180	50-90	150-180	50-90
89	150-180	50-90	150-180	50-90
90	150-180	50-90	150-180	50-90
91	150-180	50-90	150-180	50-90
92	150-180	50-90	150-180	50-90
93	150-180	50-90	150-180	50-90
94	150-180	50-90	150-180	50-90
95	150-180	50-90	150-180	50-90
96	150-180	50-90	150-180	50-90
97	150-180	50-90	150-180	50-90
98	150-180	50-90	150-180	50-90
99	150-180	50-90	150-180	50-90
100	150-180	50-90	150-180	50-90

6.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie przyjęto, iż koszty przepisania i podania leków zależą od formy w jakiej występują.

Infliksymab występuje w postaci do podawania podskórnego i dożylnego. Założono, iż koszt podania infliksymabu w postaci podskórnej będzie rozliczany w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, którego wycena punktowa wynosi 108,16 zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowej*. Zgodnie z *ChPL Remsima[®]* leczenie produktem leczniczym Remsima[®] w postaci podskórnej powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu schorzeń, w przypadku których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Remsima w postaci podskórnej. Kolejne wstrzyknięcia produktu leczniczego Remsima[®] w postaci podskórnej pacjenci mogą wykonywać samodzielnie po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych. [REDACTED]

Z kolei w przypadku infliksymabu w postaci do stosowania dożylnego założono, iż koszt podania będzie rozliczany w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego wycena punktowa wynosi 486,72 zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowej*. Zgodnie z *ChPL Remsima[®]* infuzje produktu leczniczego Remsima[®] w postaci dożylny powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. [REDACTED]

Wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach *Programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna, Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, Programu lekowego leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, Programu lekowego leczenia chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, Programu lekowego leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita*

grubego, określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ 2024*. Jako wycenę w przypadku każdego z wyżej wymienionych programów lekowych przyjęto średnią z wyceny 1 pkt dla pięciu losowo wybranych województw: Dolnośląskiego, Kujawsko-Pomorskiego, Lubelskiego, Lubuskiego oraz Łódzkiego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach analizowanych programów lekowych (PLN)

Program lekowy	Województwo	Wycena za 1 pkt	Średnia wycena za 1 pkt	Źródło
B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55	Dolnośląskie	1,64	1,64	<i>Informator o umowach NFZ 2024</i>
	Kujawsko-Pomorskie	1,64		
	Lubelskie	1,64		
	Lubuskie	1,64		
	Łódzkie	1,64		

Tym samym, jednorazowy koszt podania infliksymabu w postaci podskórnej [REDAKTOWANE] wynosi 177,38 PLN w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej. Z kolei jednorazowy koszt podania infliksymabu w postaci dożylniej [REDAKTOWANE] wynosi 798,22 PLN w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach *Analizy klinicznej* wykazano, iż w populacji chorych na ChLC, RZS, i WZJG infliksymab w postaci podskórnej i dożylniej cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Jako iż wyniki oraz wnioski kliniczne dla populacji ChLC, RZS i WZJG ekstrapolowano na populację chorych na ŁZS, ZZSK i ŁP, określono że w populacji chorych na ŁZS, ZZSK i ŁP infliksymab w postaci podskórnej i dożylniej również cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. Tym samym, w analizie podstawowej przyjęto, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stanowią koszty nieróżniące porównywane ramiona leczenia. Niemniej jednak w analizie wrażliwości przetestowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Częstość występowania poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem chorych na RZS określono na podstawie danych z badania *CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019)*, chorych na ChLC i WZJG na podstawie danych z badania *CT-P13 1.6 (Schreiber 2021, EMA EPAR 2020)*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Częstość występowania poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem chorych na RZS, ChLC i WZJG

	RZS				ChLC i WZJG			
	CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019)				CT-P13 1.6 (Schreiber 2021, EMA EPAR 2020)			
	INF s.c.		INF i.v.		INF s.c.		INF i.v.	
Liczba chorych biorących udział w badaniu	170		178		66		65	
Zdarzenie niepożądane	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie	Odsetek	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie	Odsetek	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie	Odsetek	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie	Odsetek
Poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	1	0,6%	4	2,2%	0	0,0%	1	1,5%

Założono, iż koszty leczenia poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem będą rozliczane w ramach świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego wycena punktowa wynosi 75,00 zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ 2024*. Jako wycenę przyjęto średnią z wyceny 1 pkt dla pięciu losowo wybranych województw: Dolnośląskiego, Kujawsko-Pomorskiego, Lubelskiego, Lubuskiego oraz Łódzkiego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Województwo	Wycena za 1 pkt	Średnia wycena za 1 pkt	Źródło
Dolnośląskie	1,61	1,60	<i>Informator o umowach NFZ 2024</i>
Kujawsko-Pomorskie	1,61		
Lubelskie	1,60		
Lubuskie	1,60		
Łódzkie	1,59		

Biorąc pod uwagę wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wynoszącą 1,60 PLN jednorazowy koszt leczenia poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem wyniósł 120,06 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.

Na podstawie częstości występowania poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem oraz oszacowań jednostkowego kosztu jego leczenia wyznaczono koszt leczenia na cykl w zależności od ramienia leczenia w każdej z analizowanych populacji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Koszty leczenia poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN)

Populacja	RZS		ChLC		WZJG		ZZSK*		ŁZS*		ŁP*	
Ramię leczenia	INF s.c.	INF i.v.	INF s.c.	INF i.v.	INF s.c.	INF i.v.	INF s.c.	INF i.v.	INF s.c.	INF i.v.	INF s.c.	INF i.v.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl (PLN)	0,71	2,70	0,00	1,85	0,00	1,85	0,71	2,70	0,71	2,70	0,71	2,70

*W przypadku chorych na ZZSK, ŁZS, ŁP przyjęto takie same koszty leczenia zdarzeń niepożądanych jak u chorych na RZS

6.4. Podsumowanie kosztów różniących

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 17.

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ChLC

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.
Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (PLN)		
Całkowite koszty różniące (PLN)	■	■
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)	■	■
Koszt leku INF i.v. (PLN)	■	■
Koszt podania leków (PLN)	■	■

Tabela 18.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na RZS

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.
Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (PLN)		
Całkowite koszty różniące (PLN)	████████	████████
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)	████████	██
Koszt leku INF i.v. (PLN)	████████	████████
Koszt podania leków (PLN)	████████	████████

Tabela 19.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ŁZS

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.
Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (PLN)		
Całkowite koszty różniące (PLN)	████████	████████
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)	████████	██
Koszt leku INF i.v. (PLN)	████████	████████
Koszt podania leków (PLN)	████████	████████

Tabela 20.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ZZSK

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.
Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (PLN)		
Całkowite koszty różniące (PLN)	████████	████████
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)	████████	██
Koszt leku INF i.v. (PLN)	████████	████████
Koszt podania leków (PLN)	████████	████████

Tabela 21.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ŁP

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.
Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (PLN)		
Całkowite koszty różniące (PLN)	████████	████████
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)	████████	██
Koszt leku INF i.v. (PLN)	████████	████████
Koszt podania leków (PLN)	████████	████████

Tabela 22.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na WZJG

Kategoria wynikowa	INF s.c.	INF i.v.
Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej (PLN)		
Całkowite koszty różniące (PLN)	████████	████████
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)	████████	██
Koszt leku INF i.v. (PLN)	████████	████████
Koszt podania leków (PLN)	████████	████████

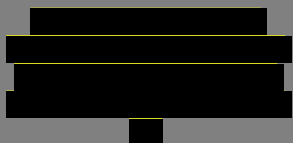


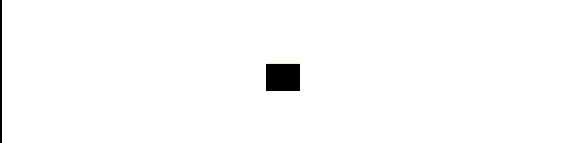

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5% dla kosztów	min	0%	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów.	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	6%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Liczba dni w roku	364,00	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,33	n/d		n/d	Założenie
Długość jednego cyklu (liczba tygodni)	4,00	n/d		n/d	Założenie
Długość jednego cyklu (liczba dni)	28,00	n/d		n/d	Założenie
Liczba cykli w roku	13,00	n/d		n/d	Założenie
Liczba cykli w miesiącu	1,08	n/d		n/d	Założenie
Średnia masa ciała chorego na ChLC (kg)	69,46	min	66,20	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej masy ciała chorych z ChLC z publikacji Targan 1997, Present 1999.	Targan 1997, Present 1999
		max	74,20	W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie maksymalnej masy ciała chorych z ChLC z publikacji Targan 1997, Present 1999.	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Średnia masa ciała chorego na RZS (kg)	86,70	min	65,10	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej masy ciała chorych z RZS oszacowanej jako różnica średniej masy ciała oraz odchylenia standardowego masy ciała chorych z publikacji <i>Cohen 2019</i> .	<i>Cohen 2019</i>
		max	108,30	W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie maksymalnej masy ciała chorych z RZS oszacowanej jako suma średniej masy ciała oraz odchylenia standardowego masy ciała chorych z publikacji <i>Cohen 2019</i> .	
Średnia masa ciała chorego na ŁZS (kg)	80,67	min	80,00	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej masy ciała chorych z ŁZS z publikacji <i>Glintborg 2014</i> .	<i>Glintborg 2014</i>
		max	82,00	W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie maksymalnej masy ciała chorych z ŁZS z publikacji <i>Glintborg 2014</i> .	
Średnia masa ciała chorego na ZZSK (kg)	74,35	min	72,70	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej masy ciała chorych z ZZSK z publikacji <i>Park 2013</i> .	<i>Park 2013</i>
		max	76,00	W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie maksymalnej masy ciała chorych z ZZSK z publikacji <i>Park 2013</i> .	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Średnia masa ciała chorego na ŁP (kg)	90,34	min	84,50	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej masy ciała chorych z ŁP z publikacji <i>Chaudhari 2001, Menter 2007, Barker 2011</i> . W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie maksymalnej masy ciała chorych z ŁP z publikacji <i>Chaudhari 2001, Menter 2007, Barker 2011</i> .	<i>Chaudhari 2001, Menter 2007, Barker 2011</i>
		max	96,00		
Średnia masa ciała chorego na WZJG (kg)	78,73	min	76,90	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej masy ciała chorych z WZJG z publikacji <i>Rutgeerts 2005</i> . W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie maksymalnej masy ciała chorych z WZJG z publikacji <i>Rutgeerts 2005</i> .	<i>Rutgeerts 2005</i>
		max	80,00		
Horyzont czasowy AE (w latach)	2,00	min	1,00	W wariancie minimalnym analizowano jak na wyniki wpływa przyjęcie rocznego horyzontu czasowego. W wariancie maksymalnym analizowano jak na wyniki wpływa przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego.	Założenie
		max	5,00		
Dawkowanie	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.		Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.
					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]
Parametry kosztowe				
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt pierwszego podania INF w postaci do stosowania podskórnego (PLN) – pers. NFZ/wspólna	177,38	n/d		n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ 2024
Koszt drugiego i kolejnych podań INF w postaci do stosowania podskórnego (PLN) – pers. NFZ/wspólna	0,00	n/d		n/d	ChPL Remsima®
Koszt podania INF w postaci do stosowania dożylnego (PLN) – pers. NFZ/wspólna	798,22	n/d		n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ 2024
Uwzględnienie kosztów leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	Nie	alter	Tak	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie kosztów leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.	Badanie CT-P13 3.5, Badanie CT-P13 1.6

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<div style="background-color: #cccccc; height: 100%; width: 100%; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div> </div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>

Tabela 26.

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu ŁZS

Tabela 27.

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu ZZSK

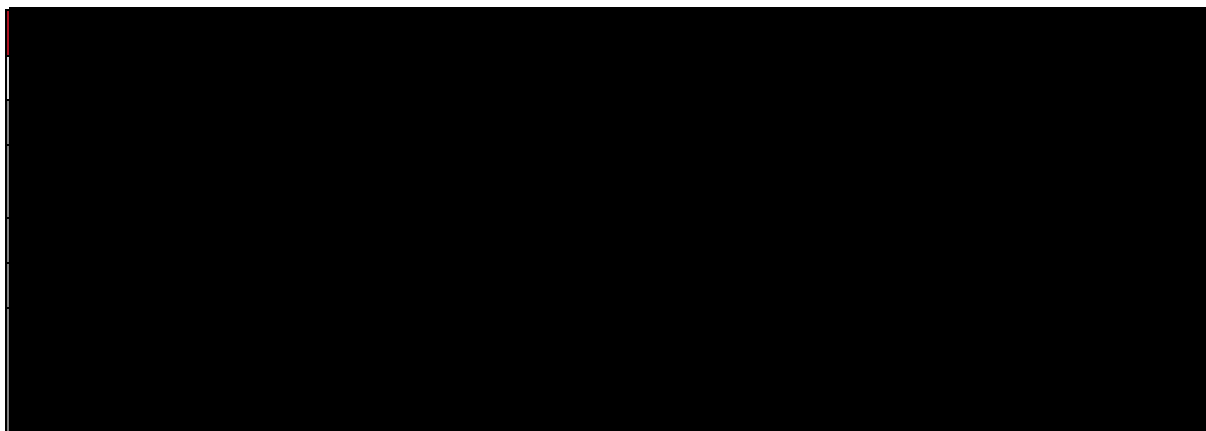
--	--	--	--

Tabela 28.

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu ŁP

--	--	--	--

Tabela 29.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu WZJG

The table content is completely redacted with a solid black box.

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

9.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną, zebrano w poniższych tabelach.

[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 32.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – ŁZS

Wskaznik	Wartość bazowa	Zmiana wartości parametru		Wpływ na wartość wskaźnika	Wpływ na wartość wskaźnika		Wpływ na wartość wskaźnika	Wpływ na wartość wskaźnika	Wpływ na wartość wskaźnika
		Wzrost	Spadek		Wzrost	Spadek			
Wzrost	100	+	-	+	-	+	-	+	-
Spadek	100	-	+	-	+	-	-	+	-
Wzrost	100	+	-	+	-	+	-	+	-
Spadek	100	-	+	-	+	-	-	+	-
Wzrost	100	+	-	+	-	+	-	+	-
Spadek	100	-	+	-	+	-	-	+	-
Wzrost	100	+	-	+	-	+	-	+	-
Spadek	100	-	+	-	+	-	-	+	-

Tabela 34.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – ŁP

Wskaznik	Wartość bazowa	Zmiana wartości parametru		Wpływ na INF s.c	Wpływ na INF i.v.		Wpływ na różnicę	Wpływ na wartość
		Wzrost	Spadek		Wzrost	Spadek		
Wzrost kosztów	100	+	-	+	+	+	+	+
Spadek kosztów	100	-	+	-	-	-	-	-
Wzrost efektywności	100	-	-	-	-	-	-	-
Spadek efektywności	100	+	+	+	+	+	+	+
Wzrost liczby pacjentów	100	-	-	-	-	-	-	-
Spadek liczby pacjentów	100	+	+	+	+	+	+	+
Wzrost ceny	100	-	-	-	-	-	-	-
Spadek ceny	100	+	+	+	+	+	+	+

10. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

10.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 36.
Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ChLC

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Stopa dyskonta kosztów	0,00	wzrost	wzrost	Tak
Horyzont czasowy AE (w latach)	1,00	spadek	spadek	Tak
Koszt za opakowanie leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml (pers. NFZ/wspólna)	1,00 PLN	spadek	bez zmian	Tak
Koszt podania INF w postaci do stosowania dożylnego	1,00 PLN	spadek	spadek	Tak
Średnia masa ciała chorego na ChLC (kg)	1,00	spadek	spadek	Tak

Tabela 37.
Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja RZS

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Stopa dyskonta kosztów	0,00	wzrost	wzrost	Tak

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Horyzont czasowy AE (w latach)	1,00	spadek	spadek	Tak
Koszt za opakowanie leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml (pers. NFZ/wspólna)	1,00 PLN	spadek	bez zmian	Tak
Koszt podania INF w postaci do stosowania dożylnego	1,00 PLN	spadek	spadek	Tak
Średnia masa ciała chorego na RZS (kg)	1,00	spadek	spadek	Tak

Tabela 38.
Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ŁZS

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Stopa dyskonta kosztów	0,00	wzrost	wzrost	Tak
Horyzont czasowy AE (w latach)	1,00	spadek	spadek	Tak

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Koszt za opakowanie leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml (pers. NFZ/wspólna)	1,00 PLN	spadek	bez zmian	Tak
Koszt podania INF w postaci do stosowania dożylnego	1,00 PLN	spadek	spadek	Tak
Średnia masa ciała chorego na ŁZS (kg)	1,00	spadek	spadek	Tak

Tabela 39.
Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ZZSK

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Stopa dyskonta kosztów	0,00	wzrost	wzrost	Tak
Horyzont czasowy AE (w latach)	1,00	spadek	spadek	Tak

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Koszt za opakowanie leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml (pers. NFZ/wspólna)	1,00 PLN	spadek	bez zmian	Tak
Koszt podania INF w postaci do stosowania dożylnego	1,00 PLN	spadek	spadek	Tak
Średnia masa ciała chorego na ZZSK (kg)	1,00	spadek	spadek	Tak

Tabela 40.
Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ŁP

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Stopa dyskonta kosztów	0,00	wzrost	wzrost	Tak
Horyzont czasowy AE (w latach)	1,00	spadek	spadek	Tak
Koszt za opakowanie leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml (pers. NFZ/wspólna)	1,00 PLN	spadek	bez zmian	Tak

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Koszt podania INF w postaci do stosowania dożylnego	1,00 PLN	spadek	spadek	Tak
Średnia masa ciała chorego na ŁP (kg)	1,00	spadek	spadek	Tak

Tabela 41.
Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja WZJG

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Stopa dyskonta kosztów	0,00	wzrost	wzrost	Tak
Horyzont czasowy AE (w latach)	1,00	spadek	spadek	Tak
Koszt za opakowanie leku Remsima®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 120 mg/ml (pers. NFZ/wspólna)	1,00 PLN	spadek	bez zmian	Tak
Koszt podania INF w postaci do stosowania dożylnego	1,00 PLN	spadek	spadek	Tak

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF s.c.	Kierunek zmiany kosztu całkowitego w ramieniu INF i.v.	Czy wynik oczekiwany?
Średnia masa ciała chorego na WZJG (kg)	1,00	spadek	spadek	Tak

10.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 6 publikacji [*Alkhatib 2024, Hilley 2024, Carbery 2023, Harno-Tasihin 2023, Yoo 2022, Byun 2021*], w omawianych problemach zdrowotnych dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku. Dotyczyły one: porównania kosztu stosowania infliksymbabu w postaci podskórnej z kosztem stosowania infliksymbabu w postaci dożyłnej (*Hilley 2024, Carbery 2023, Harno-Tasihin 2023*), 2-letniego horyzontu czasowego (*Alkhatib 2024, Hilley 2024*) oraz wnioskowania w zakresie opłacalności kosztowej (w przypadku publikacji *Harno-Tasihin 2023* podobieństwo względem niniejszej analizy odnośnie wnioskowania w zakresie opłacalności dotyczy wariantu analizy, w którym dla infliksymbabu w postaci dożyłnej przyjęto wycenę uwzględniającą RSS, w przypadku publikacji *Yoo 2022* nie wykazano wygenerowania oszczędności dla Hiszpanii).

Rozbieżności w niniejszej analizie względem publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku obejmowały: wnioskowanie w zakresie opłacalności kosztowej (*Alkhatib 2024, Hilley 2024, Carbery 2023*, w przypadku publikacji *Harno-Tasihin 2023* rozbieżność względem niniejszej analizy odnośnie wnioskowania w zakresie opłacalności dotyczy wariantu analizy, w którym dla infliksymbabu w postaci dożyłnej przyjęto wycenę nieuwzględniającą RSS, w przypadku publikacji *Yoo 2022* wykazano wygenerowanie oszczędności w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Francji, Włoszech, w przypadku publikacji *Byun 2021* wykazano wygenerowanie oszczędności w Wielkiej Brytanii) oraz długość horyzontu czasowego analizy (*Yoo 2022, Byun 2021*). Należy wskazać, iż w analizach opisanych w publikacjach *Yoo 2022* oraz *Byun 2021* wykorzystano 5-letni horyzont czasowy. W ramach niniejszej analizy w wariacie maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego.

Odnalezione analizy pozwalają na walidację konstrukcji modelu ekonomicznego wykonanego *de novo* na potrzeby niniejszej analizy, potwierdzając prawidłowość przyjętych założeń oraz poprawność generowanych wyników.

10.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

Nie odnaleziono długoterminowych badań dla porównywanych technologii, które mogłyby zostać wykorzystane do weryfikacji przyjętych w modelowaniu założeń.

Niemniej jednak, postanowiono odnieść zastosowane podejście do modelowania do metodyki przyjętej w ramach publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.

W niniejszej analizie wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest całkowity koszt inkrementalny porównywanych terapii. Technika ta zakłada brak różnic w wynikach zdrowotnych między porównywanymi terapiami. W publikacji *Harno-Tasihin 2023* udowodniono, iż infliksymab w postaci dożylniej i podskórnej jest równie skuteczny w utrzymaniu remisji w grupie chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, co potwierdza zasadność zastosowanej techniki analitycznej w niniejszej analizie. Ponadto w publikacjach *Hilley 2024*, *Carbery 2023*, *Harno-Tasihin 2023* podobnie jak w ramach niniejszej analizy dokonano porównania kosztu stosowania infliksymabu w postaci podskórnej z kosztem stosowania infliksymabu w postaci dożylniej.

11. Ograniczenia

Przyjęcie parametrów klinicznych (masa ciała) dla chorych na podstawie danych z publikacji *Targan 1997*, *Pressent 1999* (choroba Leśniowskiego-Crohna), *Cohen 2019* (reumatoidalne zapalenie stawów), *Glintborg 2014* (łuszczycowe zapalenie stawów), *Park 2013* (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), *Chaudhari 2001*, *Menter 2007*, *Barker 2011* (łuszczycyca plackowata), oraz *Rutgeerts 2005* (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów związanych z przepisaniem i podaniem leków oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych⁷.

W analizie wrażliwości wycenę poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 120,06 PLN.

Jako iż w ramach *Analizy klinicznej* nie wykazano istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic między INF s.c. a INF i.v. w populacji chorych na ChLC, RZS i WZJG zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Wyniki oraz wnioski kliniczne dla populacji ChLC, RZS oraz WZJG ekstrapolowano na populację chorych na ŁZS, ZZSK oraz ŁP, przyjmując w modelowaniu dla pozostałych populacji analogiczne podejście uwzględniające zastosowanie techniki minimalizacji kosztów.

Dodatkowo z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w populacji chorych na ChLC oraz biorąc pod uwagę fakt, iż standardowe dawkowanie infliksymabu w postaci dożylniej w przypadku chorych na umiarkowaną do ciężkiej, czynną postać choroby

⁷ Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych stanowi jeden z wariantów analizy wrażliwości, gdyż w analizie podstawowej przyjęto, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stanowią koszty nieróżniące porównywane ramiona leczenia. Uzasadnieniem takiego podejścia jest fakt, iż w ramach *Analizy klinicznej* wykazano, iż infliksymab w postaci podskórnej i dożylniej cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

Leśniowskiego-Crohna oraz chorych na czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami jest takie samo, w ramach analizy ekonomicznej jako wynik CMA, tj. całkowity inkrementalny koszt porównywanych terapii w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna przedstawiono jeden wynik. Niemniej jednak rozróżnienia tych grup chorych na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Podstawę limitu refundacyjnego w tej grupie limitowej (1050.3, blokery TNF – infliksimab) wyznaczać będzie lek Remsima® w postaci dożylniej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 5.2. W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej długości horyzontu czasowego, tj. odpowiednio 1 roku oraz 5 lat.

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 4 tygodnie, tj. 28 dni.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

Dla parametrów i scenariuszy, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni, co odpowiada 13 cyklom 28-dniowym. Powyższe podejście zostało zastosowane celem zwiększenia przejrzystości kalkulacji.

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania infliksymabu w postaci podskórnej względem infliksymabu w postaci dożylniej w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest całkowity koszt inkrementalny porównywanych terapii.

W celu wyznaczenia kosztów wykorzystano wykonany od podstaw model ekonomiczny. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Komunikatu DGL*, *Wykazu leków refundowanych*, odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Informatora o umowach NFZ 2024*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że w populacji chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, całkowity koszt terapii w ramieniu INF s.c. jest wyższy od całkowitego kosztu terapii w ramieniu INF i.v., co wynika z różnic w częstotliwości podawania infliksymabu w postaci podskórnej oraz infliksymabu w postaci dożylniej.

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie mniej inwazyjnej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy infliksymabu w postaci dożylniej nie może zostać uznane za satysfakcjonujące.

Wskazania rozpatrywane w ramach niniejszej analizy dotyczą chorób przewlekłych, które wpływają negatywnie na jakość a często także i długość życia chorych. Choroby zapalne stawów takie jak RZS, ZZSK, ŁZS powodują u chorych niepełnosprawność, przewlekłe zmęczenie i uciążliwy ból oraz zmiany pozastawowe. Ból stawów i ograniczenie ruchomości wpływają na codzienne czynności, takie jak poruszanie się, wstawanie czy chodzenie. U chorych z chorobami jelit na obniżenie jakości życia znacząco wpływa wyniszczenie organizmu i częste bóle brzucha. Objawy ChLC czy WZJG zwiększają stres u chorego oraz

są przyczyną wykluczenia społecznego i nierzadko prowadzą do wystąpienia depresji. Łuszczycyca plackowata nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, jednak ze względu na fakt, że jest ona schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego również może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych.

Infliksymab jest obecnie finansowany w Polsce w ramach Programów Lekowych jedynie w postaci dożylniej. Stosowanie infliksymabu w formie dożylniej, wymaga od chorego każdorazowo odbywania wizyt w specjalistycznym ośrodku w celu podania leku. Wiąże się to z koniecznością dojazdu do ośrodka i związaną z tym nieobecnością w pracy. Podanie dożylnie leku zdecydowanie może zwiększać niedogodność dla chorego, a także może generować większe koszty dla systemu opieki zdrowotnej, jak również obciążać personel szpitala.

Produkt leczniczy Remsima® jest preparatem infliksymabu, który może być podawany zarówno w formie podskórnej, jak i dożylniej. Może być on stosowany podskórnie w fazie leczenia podtrzymującego oraz w fazie indukcji. Co więcej, u chorych, u których leczenie rozpoczęto od podania leku drogą i.v., możliwe jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego podając ten lek podskórnie w warunkach domowych. Podskórne zastosowanie infliksymabu nie wymaga zatem wizyty w specjalistycznym ośrodku, co jest szczególnie ważne dla chorych mieszkających w dalszej odległości od ośrodka leczniczego. Konieczność dojazdu do ośrodka może być szczególnie problematyczna w przypadku osób starszych, które często nie są w stanie dotrzeć na miejsce samodzielnie. Takie podejście może zwiększać satysfakcję chorych ze stosowanej terapii oraz może również wpływać na redukcję kosztów medycznych obciążających płatnika, wynikających z konieczności odbycia przez chorych wizyt szpitalnych.

Zgodnie z zapisami ChPL Remsima® podanie leku podskórnie może być wykonane samodzielnie przez chorego (po odpowiednim przeszkoleniu przez personel medyczny) i jest zdecydowanie szybsze i mniej bolesne (sam czas trwania wlewu dożylnego trwa 2 godziny). Co więcej, lek do podania podskórnego jest dostępny m.in. w formie autowstrzykiwacza, który jest bardzo prosty w obsłudze.

Samodzielne podawanie leku przez chorych w warunkach domowych pozwala na większą elastyczność, mogąc wpływać korzystnie na ich jakość życia. Podejście oparte na przyjmowaniu stałej dawki jest proste i praktyczne, zmniejsza również ryzyko błędu podawania leku. Jedną z zalet podawania leku podskórnie jest to, że nie wymaga on dostępu żylnego, co jest szczególnie ważne w przypadku chorych z utrudnionym dostępem żylnym lub gdy podanie leku w formie dożylniej jest niemożliwe.

Brak dostępu do alternatywnej formy podania leku u dorosłych chorych kwalifikujących się do leczenia INF w ramach odpowiednich Programów lekowych, która pozwoliłaby zminimalizować niedogodności związane z leczeniem, stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną, szczególnie biorąc pod uwagę przewlekły charakter analizowanych wskazań. Sposób podania leku może istotnie wpływać na stosunek chorego do leczenia, w tym przestrzeganie zaleceń oraz na jakość życia chorych i ich rodzin. Należy zauważyć, że zdecydowana większość pozostałych leków dostępnych we wnioskowanych Programach lekowych podawana jest podskórnie lub doustnie⁸.

W ramach proponowanych zmian zapisów Programów Lekowych dla wszystkich analizowanych wskazań, możliwość zmiany INF z preparatu podawanego dożylnie na preparat podawany podskórnie pozwoli chorym na dalsze kontynuowanie terapii w warunkach domowych i w mniej obciążającej formie podania.

Finansowanie infliksymabu w postaci podskórnej u dorosłych chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy plackowatej i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ponadto finansowanie leku Remsima® w postaci podskórnej przyczyni się do poprawy jakości leczenia bólu oraz monitorowania skuteczności tego leczenia w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla infliksymabu w postaci podskórnej będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować leczenie z wykorzystaniem infliksymabu w postaci dożylnej, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem infliksymabu w postaci podskórnej.

⁸ Wśród leków dostępnych w analizowanych programach lekowych, wyłącznie rytuksymab podawany jest dożylnie. Pozostałe leki z dożylną drogą podania np. TOC dostępne są w tych programach lekowych także w postaci podskórnej lub doustnej.

13. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 14.1. W przeglądzie odnaleziono sześć publikacji: *Alkhatib 2024*, *Hilley 2024*, *Carbery 2023*, *Harno-Tasihin 2023*, *Yoo 2022*, *Byun 2021*.

W analizie wpływu na budżet opisanej w publikacji *Alkhatib 2024* dokonano oceny wpływu przejścia ze stosowania infliksymbabu w postaci dożylniej na infliksymbab w postaci podskórnej z perspektywy płatnika publicznego w Arabii Saudyjskiej dla horyzontu czasowego wynoszącego 2 lat u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Porównano dwa scenariusze: pierwszy zakładający brak refundacji INF s.c. oraz drugi zakładający refundację INF s.c. Ponadto uwzględniono potencjalne koszty związane z podawaniem infliksymbabu w postaci dożylniej. Refundacja INF s.c. u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w okresie 2 lat doprowadziła do wygenerowania dla płatnika publicznego oszczędności w wysokości 106,2 mln SAR / 117,0 mln PLN⁹ (36 585,00 SAR / 40 291,06 PLN na jednego chorego) w Arabii Saudyjskiej (przy założeniu, iż 100% chorych zmieni terapię z INF i.v. na INF s.c.). Refundacja INF s.c. u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie 2 lat doprowadziła do wygenerowania dla płatnika publicznego oszczędności w wysokości 31,9 mln SAR / 35,1 mln PLN (29 145,00 SAR / 32 097,39 PLN na jednego chorego) w Arabii Saudyjskiej (przy założeniu, iż 100% chorych zmieni terapię z INF i.v. na INF s.c.).

W analizie opisanej w publikacji *Hilley 2024* dokonano oceny wpływu przejścia ze stosowania infliksymbabu oraz wedolizumabu w postaci dożylniej na infliksymbab oraz wedolizumab w postaci podskórnej dla 2-letniego horyzontu czasowego u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Niemniej jednak, w ramach opisu niniejszej publikacji skupiono się wyłącznie na wpływie przejścia chorych ze stosowania infliksymbabu w postaci dożylniej na infliksymbab w postaci podskórnej. Refundacja INF s.c. u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie 2 lat doprowadziła do wygenerowania dla płatnika publicznego oszczędności w

⁹ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 08.01.2025 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 SAR = 1,1013 PLN

wysokości 2 239 442,79 AUD / 5 828 821,69 PLN¹⁰ w Australii (przy założeniu, iż 100% chorych zmieni terapię z INF i.v. na INF s.c.). Dodatkowo testowano alternatywne scenariusze, w których założono, iż odpowiednio 70% oraz 90% chorych zmieni terapię z INF i.v. na INF s.c. W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy wnioskowanie z analizy opisanej w publikacji *Hiley 2024* nie uległo zmianie, tj. refundacja INF s.c. i zastąpienie obecnej terapii (INF i.v.), nową cechującą się mniej inwazyjną drogą podania generuje oszczędności dla płatnika publicznego.

W analizie opisanej w publikacji *Carbery 2023* dokonano oceny wpływu na koszty bezpośrednie oraz pośrednie przejścia chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ze stosowania infliksymabu w postaci dożylniej na infliksymab w postaci podskórnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. Całkowity roczny koszt stosowania infliksymabu w postaci dożylniej przez 168 chorych wyniósł 689 507,04 GBP / 3 465 186,58 PLN¹¹ (koszty bezpośrednie = 653 671,20 GBP / 3 285 089,98 PLN, koszty pośrednie = 35 835,84 GBP / 180 096,60 PLN). Po przejściu przez większą część chorych na leczenie z zastosowaniem infliksymabu w postaci podskórnej analiza wykazała, że całkowity roczny koszt dla 168 chorych (70 chorych stosujących INF i.v. oraz 98 chorych leczonych INF s.c.) wyniósł 674 922,83 GBP / 3 391 892,17 PLN (koszty bezpośrednie = 654 563,00 GBP / 3 289 571,81 PLN, koszty pośrednie = 20 359,83 GBP / 102 320,36 PLN), nastąpił wzrost kosztów dla świadczeniodawców o 891,80 GBP / 4 481,83 PLN. Analiza obejmująca populację chorych zgodną z zaplanowanym leczeniem wykazała, że całkowity roczny koszt wyniósł 665 961,01 GBP / 3 346 853,65 PLN (koszty bezpośrednie = 655 200,00 GBP / 3 292 773,12 PLN, koszty pośrednie = 10 761,01 GBP / 54 080,53 PLN). W wariantach tym nastąpił wzrost kosztów dla świadczeniodawców o 1 528,80 GBP / 7 683,14 PLN. Niemniej jednak, w jednym i drugim wariantach analizy nastąpił znaczący spadek kosztów pośrednich, co skutkowało niższym całkowitym kosztem po przejściu na leczenie z zastosowaniem infliksymabu w postaci podskórnej.

W analizie opisanej w publikacji *Harno-Tasihin 2023* dokonano oceny wpływu przejścia chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ze

¹⁰ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 02.04.2024 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 AUD = 2,6028 PLN

¹¹ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 02.04.2024 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,0256 PLN

stosowania infliksymbabu oraz wedolizumabu w postaci dożylniej na infliksymbab oraz wedolizumab w postaci podskórnej. Niemniej jednak, w ramach opisu niniejszej publikacji skupiono się wyłącznie na wpływie przejścia chorych ze stosowania infliksymbabu w postaci dożylniej na infliksymbab w postaci podskórnej. Średni roczny koszt leczenia chorego przy użyciu INF i.v. w wariancie z RSS wyniósł 2 580 EUR / 11 077 PLN¹², w wariancie bez RSS 17 035 EUR / 73 138 PLN. Z kolei średni roczny koszt leczenia chorego przy użyciu INF s.c. wyniósł 7 482 EUR / 32 123 PLN. Tym samym, w wariancie z RSS koszt stosowania INF i.v. był niższy w porównaniu z kosztem stosowania INF s.c. W wariancie bez RSS koszt stosowania INF i.v. był wyższy w porównaniu z kosztem stosowania INF s.c. Dodatkowo przejście chorych ze stosowania INF i.v. na INF s.c. prowadziło do zmniejszenia rocznej liczby wizyt jednodniowych w szpitalu o 7,0 na chorego. Ponadto udowodniono, iż infliksymbab w postaci dożylniej i podskórnej jest równie skuteczny w utrzymaniu remisji w grupie chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W analizie wpływu na budżet opisanej w publikacji *Yoo 2022* oceniono wpływ finansowania infliksymbabu w postaci podskórnej dla horyzontu czasowego wynoszącego 5 lat. Porównano dwa scenariusze: pierwszy zakładający refundację INF s.c. oraz drugi zakładający brak refundacji INF s.c. Ponadto uwzględniono potencjalne koszty związane z podawaniem infliksymbabu w postaci dożylniej. Refundacja INF s.c. u chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w okresie 5 lat doprowadziła do wygenerowania oszczędności w wysokości 42,0 mln EUR / 180,3 mln PLN w Wielkiej Brytanii, 59,4 mln EUR / 255,0 mln PLN w Niemczech i 46,4 mln EUR / 199,2 mln PLN we Francji i we Włoszech. W przypadku Hiszpanii wydatki budżetowe wzrosły o 3,8 mln EUR / 16,3 mln PLN. Refundacja INF s.c. u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie 5 lat doprowadziła do wygenerowania oszczędności w wysokości 42,7 mln EUR / 183,3 mln PLN w Wielkiej Brytanii, 44,9 mln EUR / 192,8 mln PLN w Niemczech, 44,3 mln EUR / 190,2 mln PLN we Francji i 53,0 mln EUR / 227,6 mln PLN we Włoszech. W przypadku Hiszpanii refundacja INF s.c. nie doprowadziła do wygenerowania oszczędności. Minimalne oraz maksymalne oszczędności w przeliczeniu na jednego chorego na chorobę Leśniowskiego-Crohna na rok wyniosły od 38,25 EUR / 164,22 PLN do 575,74 EUR / 2 471,88 PLN w przypadku Niemiec. Oszczędności w przeliczeniu na jednego chorego na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wyniosły

¹² biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 02.04.2024 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,2934 PLN

105,06 EUR / 451,06 PLN oraz 647,25 EUR / 2 778,90 PLN odpowiednio w przypadku Francji oraz Niemiec.

W analizie wpływu na budżet opisanej w publikacji *Byun 2021* oceniono wpływ finansowania infliksymabu w postaci podskórnej z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii dla horyzontu czasowego wynoszącego 5 lat. Refundacja INF s.c. u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w okresie 5 lat doprowadziła do wygenerowania oszczędności w wysokości 69,3 mln GBP / 348,3 mln PLN w Wielkiej Brytanii. W analizie scenariuszy oszczędności wzrosły do 173,5 mln GBP / 871,9 mln PLN.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

14. Załączniki

14.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycę plackowatą i wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- ⊕ **interwencja:** infliksymab w postaci do stosowania podskórnego;
- ⊕ **komparatory:** infliksymab w postaci do podawania dożylnego;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, minimalizacji kosztów lub analizy wpływu na budżet, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

14.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 42.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 893 834	133 273
#2	("remsima" OR "inflextra" OR "inflectra" OR "remicade" OR "renflexis" OR "CT-P13" OR "infliximab" OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "infliximab" OR "abp 710" OR "abp710" OR "avakine" OR "avsola" OR "bcd 055" OR "bcd055" OR "bow 015" OR "bow015" OR "cmab 008" OR "cmab008" OR "ct p13" OR "ctp13" OR "flixabi" OR "gb 242" OR "gb242" OR "gp 1111" OR "gp1111" OR "ixifi" OR "pf 06438179" OR "pf 6438179" OR "pf06438179" OR "pf6438179" OR "revellex" OR "ro6897845" OR "sti 002" OR "sti002" OR "ta 650" OR "ta650" OR "zessly")	59 114	2 989
#3	("subcutaneous" OR "subcutaneously" OR "subcutaneous")	223 163	43 764
#4	#1 AND #2 AND #3	78	69

Data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2025

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Remsima	10

Data ostatniego wyszukiwania: 08.01.2025

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

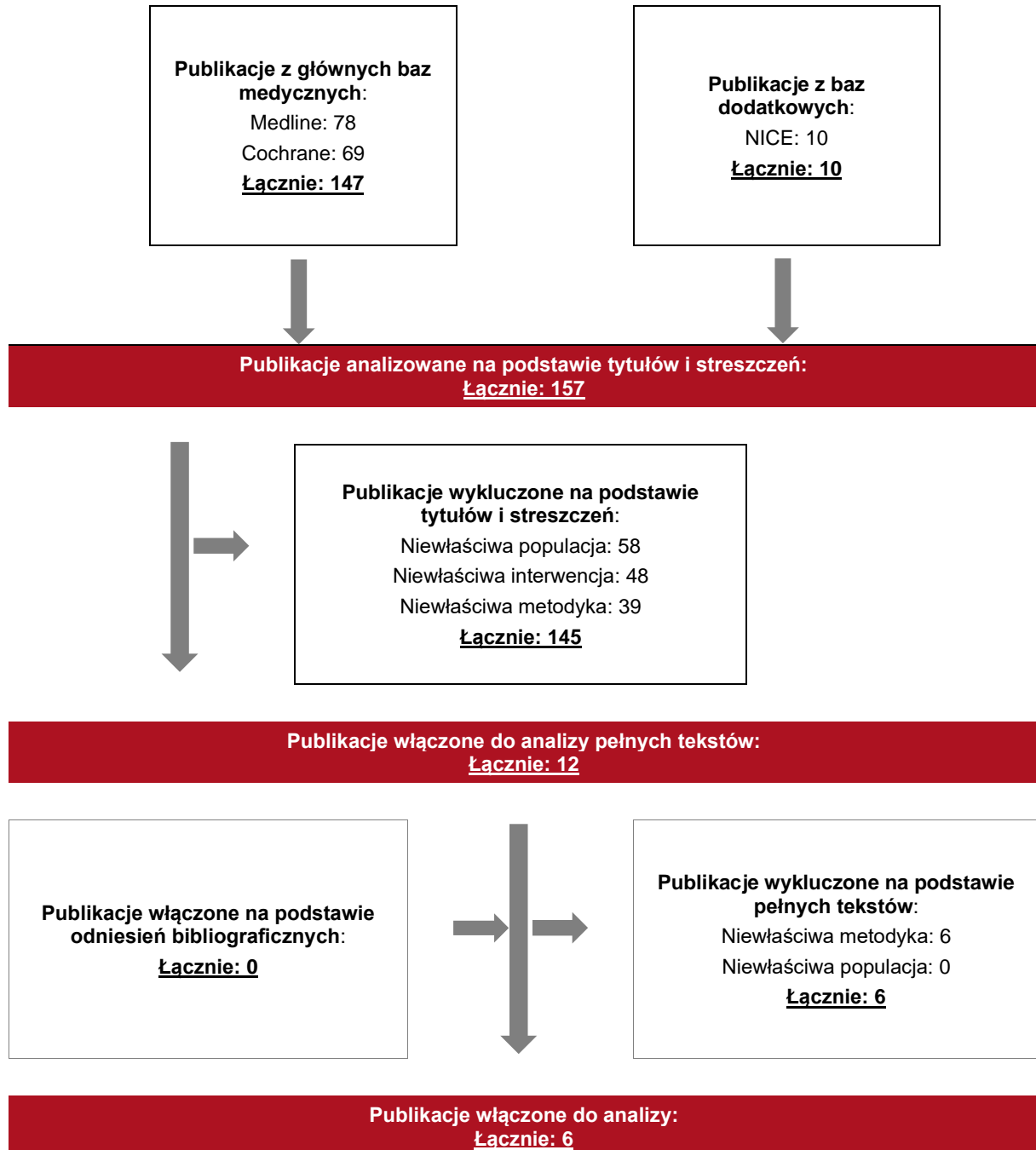
14.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 14.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



14.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 157 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 78 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 69 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 10 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianych problemach zdrowotnych.

14.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania infliksymbabu podawanego podskórnie w porównaniu z infliksymbabem podawanym dożylnie we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 13.).

14.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 44.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 14.1
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 8.1.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.1.
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.1.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊗ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

15. Spis tabel


Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	23
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	32
Tabela 3. Ceny leku uwzględnione w analizie (PLN)	33
Tabela 4. Koszt infliksymabu w postaci dożylniej uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)	33
	34
Tabela 6. Koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie w analizowanych wskazaniach uwzględniony w analizie (PLN).....	34
Tabela 7. Koszty leków na cykl uwzględnione w analizie – ChLC (PLN)	34
Tabela 8. Koszty leków na cykl uwzględnione w analizie – RZS (PLN)	35
Tabela 9. Koszty leków na cykl uwzględnione w analizie – ŁZS (PLN).....	36
Tabela 10. Koszty leków na cykl uwzględnione w analizie – ZZSK (PLN).....	37
Tabela 11. Koszty leków na cykl uwzględnione w analizie – ŁP (PLN)	38
Tabela 12. Koszty leków na cykl uwzględnione w analizie – WZJG (PLN).....	39
Tabela 13. Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach analizowanych programów lekowych (PLN).....	41
Tabela 14. Częstość występowania poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem chorych na RZS, ChLC i WZJG	42
Tabela 15. Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.....	42
Tabela 16. Koszty leczenia poważnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem uwzględnione w analizie wrażliwości (PLN)	43

Tabela 17. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ChLC.....	43
Tabela 18. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na RZS.....	44
Tabela 19. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ŁZS	44
Tabela 20. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ZZSK.....	44
Tabela 21. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na ŁP	44
Tabela 22. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – chorzy na WZJG.....	45
Tabela 23. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	47
Tabela 24. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu ChLC	54
Tabela 25. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu RZS	54
Tabela 26. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu ŁZS.....	55
Tabela 27. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu ZZSK	55
Tabela 28. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu ŁP	55
Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora we wskazaniu WZJG	56

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – ChLC.....	58
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – RZS.....	60
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – ŁZS	62
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – ZZSK.....	64
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – ŁP	66
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania INF s.c vs INF i.v. w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej – WZJG.....	68
Tabela 36. Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ChLC.....	71
Tabela 37. Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja RZS.....	71
Tabela 38. Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ŁZS	72
Tabela 39. Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ZZSK.....	73
Tabela 40. Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja ŁP.....	74
Tabela 41. Wyniki walidacji wewnętrznej – populacja WZJG	75
Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	89

Tabela 43. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień
odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia
innych analiz ekonomicznych89

Tabela 44. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi
w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....93

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą91

17. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Alkhatib 2024	Alkhatib N.S., Almutairi A.R., Almadi M. i in., <i>Budget impact analysis of subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) for treating inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: Analysis from payer perspective</i> , PLoS One. 2024 Nov 12;19(11):e0312603.
Analiza kliniczna	Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań. Analiza kliniczna, MAHTA 2024
Analiza problemu decyzyjnego	Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2024
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Remsima® (infliksymab) w postaci podskórnej stosowany w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2024
Barker 2011	Barker J., Hoffmann M., Wozel G. i in., <i>Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1)</i> . Br J Dermatol. 2011 Nov;165(5):1109-17
Byun 2021	Byun H. G., Jang M., Yoo H. K. i in., <i>Budget Impact Analysis of the Introduction of Subcutaneous Infliximab (CT-P13 SC) for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in the United Kingdom</i> , Applied Health Economics and Health Policy (2021) 19:735–745
Carbery 2023	Carbery I., Burdge G., Clark T. i in., <i>Impact on direct and indirect costs of switching patients with inflammatory bowel disease from intravenous to subcutaneous infliximab (CT-P13)</i> , BMJ Open Gastro. 2023
Cesarini 2014	Cesarini M., Katsanos K., Papamichael K. i in., <i>Dose optimization is effective in ulcerative colitis patients losing response to infliximab: A collaborative multicentre retrospective study</i> , „Digestive and Liver Disease” t. 46 nr 2 (2014)
Chaudhari 2001	Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D. i in., <i>Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial</i> . Lancet. 2001 Jun 9;357(9271):1842-7
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
Cohen 2019	Cohen S.B., Kremer J.M., Dandreo K.J. i in., <i>Outcomes of infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis</i> . Clin Rheumatol. 2019 Sep;38(9):2501-2508
CT-P13 1.6 (Schreiber 2021, EMA EPAR 2020)	Schreiber S., Ben-Horin S., Leszczyszyn J. i in., <i>Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease.</i> , Gastroenterology 2021, 160(7):2340-2353 European Medicines Agency, Extension of indication variation assessment report, Remsima®, EMEA/H/C/002576/II/0082, 2020, 1-157
CT-P13 3.5 (Westhovens 2021, EMA EPAR 2019)	Westhovens R., Wiland P., Zawadzki M. i in., <i>Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial</i> , Rheumatology (Oxford) 2021, 60(5):2277-2287 European Medicines Agency, Assessment Report on extension(s) of marketing authorisation, Remsima®, EMEA/H/C/002576/X/0062, 2019, 1-150

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Gemayel 2019	Gemayel N.C., Rizzello E., Atanasov P. i in., <i>Dose escalation and switching of biologics in ulcerative colitis: a systematic literature review in real-world evidence</i> , „Current Medical Research and Opinion” t. 35 nr 11 (2019)
Glintborg 2014	Glintborg B., Gudbjornsson B., Krogh N.S. i in., <i>Impact of different infliximab dose regimens on treatment response and drug survival in 462 patients with psoriatic arthritis: results from the nationwide registries DANBIO and ICEBIO</i> . Rheumatology (Oxford). 2014 Nov;53(11):2100-9
Harno-Tasihin 2023	Harno-Tasihin J., Siregar L., Paajanen M. i in., <i>Switching from intravenous to subcutaneous infliximab and vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease: impact on trough levels, day hospital visits, and medical expenses</i> , Scandinavian Journal of Gastroenterology, Volume 59, 2024 - Issue 3, 2023
Hilley 2024	Hilley P., Wong D., Ma R. i in., <i>Transitioning patients from intravenous to subcutaneous infliximab and vedolizumab for inflammatory bowel disease: what is the opportunity cost of improving access to healthcare?</i> , Internal Medicine Journal 1-10, 2024
Informator o umowach NFZ 2024	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 24.07.2024 r.)
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r.
Menter 2007	Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D. i in., <i>A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis</i> . J Am Acad Dermatol. 2007 Jan;56(1):31.e1-15
Park 2013	Park W., Hrycaj P., Jeka S. i in., <i>A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study</i> . Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1605-12
Present 1999	Present D.H., Rutgeerts P., Targan S. i in., <i>Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease</i> . N Engl J Med. 1999 May 6;340(18):1398-405
Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	Program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” (ICD-10: M05, M06, M08) regulowany załącznikiem B.33 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	Program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)” (ICD-10: M45) regulowany załącznikiem B.36 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Program lekowy leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów	Program lekowy „Leczenie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS)” (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) regulowany załącznikiem B.35 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Program lekowy leczenia chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej	Program lekowy „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej” (ICD-10: L40.0) regulowany załącznikiem B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Program lekowy leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna	Program lekowy „Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna” (ICD-10: K50) regulowany załącznikiem B.32 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Program lekowy leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego	Program lekowy „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)” (ICD-10: K51) regulowany załącznikiem B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., <i>Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> . N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76
Rydzewska 2021	Rydzewska G., Władysiuk M. i Niesyczyński G., <i>Analiza wpływu na budżet leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit. Proponowane zmiany w zapisach programów lekowych B.32 i B.55 oraz ich wpływ na budżet płatnika publicznego</i> , Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care, 2021
Targan 1997	Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J. i in., <i>A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease</i> . Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997 Oct 9;337(15):1029-35
Taxonera 2014	Taxonera C., Olivares D., Mendoza J.L. i in., <i>Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis</i> , „World Journal of Gastroenterology : WJG” t. 20 nr 27 (2014)
Taxonera 2015	Taxonera C., Barreiro-de Acosta M., Calvo M. i in., <i>Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis</i> , „Digestive Diseases and Sciences” t. 60 nr 10 (2015)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Yoo 2022	Yoo H. K., Byun H. G., Caprioli F. i in., <i>Budget impact analysis of the subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) for treating inflammatory bowel disease in the Big-5 European (E5) countries</i> , BMC Health Services Research 22:1319, 2022
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 49/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe