



## Rekomendacja nr 28/2025

z dnia 28 lutego 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab)**

**w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej, po spełnieniu **dotatkowego warunku** objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, polegającego na obniżeniu kosztu leczenia infliksymabem w postaci podskórnej tak, by nie przekraczał on kosztu leczenia infliksymabem podawanym dożylnie.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Niniejszy wniosek obejmuje ocenę produktu leczniczego Remsima (infliksymab), w postaci roztworu do wstrzykiwań podawanego podskórnie (INF s.c), w leczeniu ciężkiej lub umiarkowanej postaci WZJG.

Aktualnie, w tożsamym z ocenianym wskazaniu, w programie lekowym B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” finansowany jest infliksymab w postaci dożylniej (INF i.v.). Jednocześnie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Remsima schemat terapeutyczny INF s.c. obejmuje w pierwszej kolejności podanie dożylnie leku w celu indukcji remisji, a postać podskórną leku podaje się w ramach leczenia podtrzymującego. Tym samym, dożylna postać leku (INF i.v.) stanowi adekwatny komparator dla technologii wnioskowanej (INF s.c.).

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie CT-P13 1.6 z udziałem pacjentów chorujących na WZJG (60%) lub ChLC (40%). Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował ocenę stężenia INF w surowicy ( $C_{trough}$ ) przed podaniem dawki leku w 22. tyg. badania. Uzyskane wyniki potwierdziły zakładaną hipotezę non-inferiority tj. nie gorszą skuteczność INF s.c. w porównaniu z INF i.v., dla tego punktu końcowego.

Analiza ekonomiczna wykazała, że w ocenianym wskazaniu leczenie INF s.c. jest droższe niż stosowanie INF i.v. o 2 387,14 zł. Jednocześnie podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwzględniono także, że objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab) we wnioskowanej populacji, zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, będzie

więzało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. 0,25 mln zł w I roku refundacji oraz spadkiem wydatków o ok. 1,68 mln zł w drugim roku refundacji.

Jedna z czterech odnalezionych rekomendacji refundacyjnych, wydanych w innych krajach była pozytywna w zakresie zasadności finansowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu (HAS). W trzech pozostałych rekomendacjach (w tym pozytywne warunkowo: CADTH i PBAC oraz negatywna NCPE) zwrócono uwagę na zbyt wysokie koszty leczenia.

W wytycznych klinicznych INF jest rekomendowaną opcją, obok innych inhibitorów TNF-alfa (adalimumab, golimumab), w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego w przypadku braku skuteczności standardowej terapii. Jednocześnie w jednej z odnalezionych rekomendacji (AGA 2024) wskazano, że infliksymab podawany podskórnie ma porównywalną skuteczność do odpowiednich podtrzymujących dawek INF podawanego dożylnie.

Mając na uwadze wnioski płynące z przedłożonych analiz, w szczególności wyższe koszty leczenia INF s.c. względem INF i.v., uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

### **Przedmiot wniosku**

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1050.3 blokery TNF – infliksymab).

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. ulcerative colitis, ICD-10: K51) jest rozlanym nieswoistym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy. Należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. Przebieg choroby jest zróżnicowany, okresy remisji występują zazwyczaj na przemian z zaostrzeniami stanu zapalnego.

Według danych z MPZ w 2021 roku rejestrowana zapadalność na WZJG w Polsce w całej populacji wyniosła 2 708 nowych zachorowań, tj. 7,1 na 100 tys. ludności.

Zgodnie z danymi NFZ w 2023 r. w programie lekowym B.55. Leczenie pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51) leczonych było 2 823 pacjentów (w tym 1 146 leczonych INF).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano infliksymab (INF) w postaci dożylniej (i.v.).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Infliksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF $\alpha$ ), ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oceniana technologia jest wskazana m.in. w:

- w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Produkt leczniczy Remsima (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), w ramach programu lekowego obejmującego leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), był przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku.

Infliksymab jest aktualnie finansowany w sześciu programach lekowych:

- B.32. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna (ICD-10: K50);
- B.33. Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08);
- B.35. Leczenie chorych z 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).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do analizy klinicznej włączono badanie z randomizacją I fazy, wieloośrodkowe, otwarte, z udziałem 131 chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF z z aktywnym WZJG (całkowity wynik w skali Mayo 6-12 punktów z wynikiem dla oceny endoskopowej  $\geq 2$ ) lub ChLC (wynik CDAI 220-450 punktów). Pierwsza część badania dotyczyła ustalenia dawki, a druga oceny skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu (INF). Badanie składało się z dwóch faz: indukcji leczenia INF i.v. (0. – 6. tyg.) i leczenia podtrzymującego (INF s.c., INF i.v.) trwającego (6. – 54. tyg). W grupie interwencji lek podawano podskórnym za pomocą ampułko-strzykawki w dawce 120 mg, natomiast w grupie kontrolnej we wlewie dożylnym w dawce 5 mg/kg przez 2 godziny. W badaniu oceniano stężenie INF w surowicy przed podaniem dawki leku w 22 tyg. ( $C_{\text{trough}}$ ) i odpowiedź kliniczną według skali CDAI (populacja ChLC) i według skali Mayo (populacja WZJG) (badanie CT-P13 1.6: Schreiber 2021, EMA EPAR 2020).

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane (RoB2). Ogólne ryzyko błędu oceniono jako wysokie w dwóch ocenianych domenach z uwagi na otwarty charakter badania i częściowo brakujące wyniki.

Włączono ponadto badania obserwacyjne: jednoramienne badanie REMSWITCH wraz z jego przedłużeniem REMSWITCH-LT (Buisson 2023, Buisson 2024), jednoramienne badanie Iborra 2024 i prospektywne badanie Huguet 2022. Wymienione badania obejmowały populację chorych na ChLC i WZJG. Jakość każdego z badań oceniono wg skali NICE na 7/8 punktów.

W ramach opracowań wtórnych włączono 3 przeglądy systematyczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo INF/leków biologicznych s.c. w porównaniu do INF/leków biologicznych i.v., w leczeniu chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit (Chetwood 2024, Elford 2024, Peyrin-Biroulet 2024). Opracowania charakteryzują się niską (Elford 2024) i bardzo niską (Chetwood 2024, Peyrin-Biroulet 2024) jakością wg AMSTAR 2. Wyniki przeglądów opisano w AWA.

### Skuteczność

#### CT-P13 1.6

- Średnie stężenie INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ ) – łącznie populacja WZJG i ChLC (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Średnie stężenie INF w surowicy ( $C_{\text{trough}}$ ) w 22. tyg. obserwacji względem wartości początkowych u chorych na WZJG i ChLC wynosiło: 20,98  $\mu\text{g/ml}$  w grupie INF s.c. i 1,82  $\mu\text{g/ml}$  w grupie INF i.v.; stosunek geometrycznych LSMs = 1154,17 % (90% CI: 786,37; 1694,00). Zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla pierwszorzędowego punktu końcowego została potwierdzona (dolna granica przedziału ufności dla stosunku geometrycznych LSMs przekroczyła 80%).

- Odpowiedź i remisja kliniczna według skali Mayo – populacja WZJG

Odsetek chorych na WZJG, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w całkowitej skali Mayo (tj. redukcję o  $\geq 30\%$  i o  $\geq 3$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali) był wyższy w grupie s.c. względem i.v. i wynosił:

- 22 tyg.
  - INF s.c.: 53,6% (15/28),
  - INF i.v.: 43,6% (17/39);
- 54 tyg.
  - INF s.c.: 64,3% (18/28),
  - INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.: 61,5% (24/39).

Odsetek chorych na WZJG, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w częściowej skali Mayo (tj. redukcję o  $\geq 2$  punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o  $\geq 1$  punkt w bezwzględnej podskali krwawienia z odbytu lub osiągnięciem wyniku 0. lub 1. pkt w tej podskali) był zbliżony/wyższy w grupie s.c. względem i.v. i wynosił:

- 22 tyg.
  - INF s.c.: 78,6% (22/28),
  - INF i.v.: 76,9% (30/39);
- 30 tyg.
  - INF s.c.: 82,1% (23/28),
  - INF i.v.: 74,4% (29/39),
- 54 tyg.
  - INF s.c.: 78,6% (22/28),
  - INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.: 71,8% (28/39).

- Remisja kliniczna według skali Mayo – populacja WZJG

Odsetek chorych na WZJG, którzy osiągnęli remisję kliniczną tj. całkowity wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punkty bez indywidualnego wyniku cząstkowego przekraczającego 1 punkt, wynosił odpowiednio:

- 22 tyg.

- INF s.c.: 39,3% (11/28),
- INF i.v.: 25,6% (10/39);
- 54 tyg.
  - INF s.c.: 53,6% (15/28),
  - INF i.v. → INF s.c.: 48,7% (19/39).

Odsetek chorych na WZJG, którzy osiągnęli remisję kliniczną tj. częściowy wynik w skali Mayo wynoszący  $\leq 1$  punkt, wynosił odpowiednio:

- 22 tyg.
  - INF s.c.: 50,0% (14/28),
  - INF i.v.: 38,5% (15/39);
- 30 tyg.
  - INF s.c.: 64,3% (18/28),
  - INF i.v.: 53,8 % (28/39),
- 54 tyg.
  - INF s.c.: 64,3% (18/28),
  - INF i.v. → INF s.c.: 61,5% (24/39).

Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali Mayo u chorych na WZJG wynosiła:

- 22 tyg.
  - INF s.c.: -4,8 (SD: 2,35),
  - INF i.v.: -3,9 (SD: 2,80);
- 54 tyg.
  - INF s.c.: -5,5 (SD: 1,91),
  - INF i.v. → INF s.c.: -5,7 (SD: 2,83).

Średnia zmiana częściowego wyniku w skali Mayo u chorych na WZJG wynosiła:

- 22 tyg.
  - INF s.c.: -4,0 (SD: 1,55),
  - INF i.v.: -3,5 (SD: 1,93);
- 30 tyg.
  - INF s.c.: -4,1 (SD: 1,78),
  - INF i.v.: -3,9 (SD: 2,06);
- 54 tyg.
  - INF s.c.: -4,5 (SD: 1,27),
  - INF i.v. → INF s.c.: -4,7 (SD: 2,22).

W analizowanych okresach obserwacji zarówno chorzy leczeni INF s.c. jak i INF i.v. osiągnęli istotną klinicznie redukcję wyniku całkowitej i częściowej skali Mayo w stosunku do wyniku wyjściowego.

- Jakość życia (SIBDQ<sup>1</sup>) – populacja WZJG

Średnia poprawa wyniku SIBDQ względem wartości początkowych była podobna między grupami, INF s.c. i INF i.v. W najdłuższym okresie obserwacji (54 tyg.) średnia zmiana wyniku wyniosła 18,3 w grupie INF s.c. oraz 22,3 w grupie INF i.v. → INF s.c.. Redukcja wyników w kwestionariuszu SIBDQ, w każdej z badanych grup była istotna klinicznie (zmiana o  $\geq 9$  punktów w skali SIBDQ).

<sup>1</sup> SIBDQ - skrócony kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

### Badania obserwacyjne

W badaniach analizowano częstość występowania nawrotów klinicznych, stężeń biomarkerów stanu zapalnego oraz stężenia INF w surowicy.

Częstość nawrotów klinicznych u chorych na WZIG i ChLC, którzy stosowali standardową dawkę INF i.v. (5 mg/kg Q8W) wynosiła maksymalnie 10,2% do 6. miesiąca (REMSWITCH) i maksymalnie 13,8% w okresie do 18. ( $\pm 3$ ) miesiąca leczenia INF s.c. (REMSWITCH-LT).

Stężenie kalprotektyny w kale utrzymywało się na podobnym poziomie zarówno między 4.-8. tyg., jak i 8.-16. tyg. po zmianie leczenia na INF s.c. w porównaniu z wartościami początkowymi (różnice NS). Dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 16.-24. tyg.– stężenie kalprotektyny w kale wyniosło 18  $\mu\text{g/ml}$  (różnice IS na korzyść INF s.c.).

Stężenie biomarkerów stanu zapalnego (kalprotektyna w kale, białko CRP) utrzymywało się na zbliżonym poziomie po 3 miesiącach od zmiany leczenia z i.v. na s.c. oraz w dłuższym okresie obserwacji (po 6 i 12 miesiącach) (Huguet 2022, Iborra 2024).

W badaniach Huguet 2022 i Iborra 2024 w okresie obserwacji wynoszącym 6 i 12 miesięcy raportowano utrzymanie stężenia INF w surowicy  $>5 \mu\text{g/ml}$ .

### *Bezpieczeństwo*

#### CT-P13 1.6

W okresie obserwacji wynoszącym 54 tyg. nie raportowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie chorych przyjmujących INF s.c. jak i INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

W okresie obserwacji wynoszącym do 30 tyg. nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), ciężkich TEAE i TEAE prowadzących do przerwania terapii (nie przedstawiono istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, w tym zakresie, dla najdłuższego okresu obserwacji tj. do 54 tyg. badania).

W okresie obserwacji wynoszącym do 54. tyg. badania, najczęściej występującymi TEAE były miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zlokalizowane ISR), które raportowano u 22,7% chorych w grupie INF s.c. oraz u 4,6% chorych w grupie INF i.v.  $\rightarrow$  INF s.c.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

#### ChPL Remsima

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

Zgodnie z ChPL do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zgłaszanych działań niepożądanych należą: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes, COVID-19), zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, ból głowy, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból.

#### *Ograniczenia*

Główne badanie analizy miało charakter otwarty, a wynik pierwszorzędowego punktu końcowego został podany łącznie dla populacji z WZIG i ChLC.

Odnotowano rozbieżności między wynikami z badania CT-P13 1.6 przedstawionymi w dokumencie EMA EPAR 2020, a główną publikacją do badania (Schreiber 2021).

W badaniach możliwe było również dawkowanie INF s.c. 240 mg, natomiast zgodna z ChPL Remsima dawka INF s.c. to 120 mg.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Zestawiono koszty infliksymabu podawanego podskórnie (INF s.c.) z kosztami infliksymabu podawanego dożylnie (INF i.v.).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania oraz leczenia działań niepożądanych.

#### Wyniki CMA

Całkowity oszacowany koszt związany ze stosowaniem INF s.c. wynosi [redacted] i jest wyższy o 2 387,14 zł od stosowania INF i.v. [redacted]

#### *Ograniczenia*

Założenia związane z kosztami podawania i stosowania technologii charakteryzuje niepewność, z uwagi na to, że postać podskórna leku wiąże się z innymi kategoriami kosztów niż postać dożylna.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)**

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Remsima (infliksymb), przy której koszt jego stosowania w formie podskórnej nie jest wyższy od kosztu stosowania postaci dożylniej wynosi [REDACTED]

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

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

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

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

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

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

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

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z AE.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima (INF s.c.) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. 0,25 mln zł (min: 0,21 mln zł, max: 0,27 mln zł) w I roku oraz spadek o ok. 1,68 mln zł (min: 1,48 mln zł, max: 1,79 mln zł) w II roku.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Remsima (INF s.c.) 3,03 mln PLN w I roku oraz 11,76 mln PLN w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

#### **Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem przedstawionych wyników jest niepewność związana z określeniem prognozowanych udziałów w rynku ocenianej technologii (INF s.c.).

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do programu lekowego**

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.



## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono 10 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania w WZJG (PTG 2023, ECCO 2022, NHS 2022, ASCRS 2021, ACG/AGA, FNC 2021, AGA 2024, ACG 2019, BSG 2019, NICE 2019).

Zgodnie z wytycznymi leczenie farmakologiczne WZJG składa się z leczenia indukcyjnego mającego na celu uzyskanie remisji klinicznej (także remisji endoskopowej), a następnie leczenia podtrzymującego mającego na celu utrzymanie stanu remisji bez dalszego zaostrzenia lub nawrotu choroby.

W przypadku braku skuteczności standardowej terapii (mesalazyna, sulfasalazyna, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne takie jak azatiopryna), do zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego w większości wytycznych klinicznych należą: inhibitory TNF-alfa (infliksymab, adalimumab, golimumab), ustekinumab, wedolizumab, oraz inhibitor JAK – tofacytynib. Terapia podtrzymująca w WZJG o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego powinna być realizowana z wykorzystaniem tych samych leków, które okazały się skuteczne w indukcji remisji.

W wytycznych AGA 2024 wskazano, że infliksymab podawany podskórnie ma porównywalną skuteczność do odpowiednich podtrzymujących dawek INF podawanego dożylnie.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania INF s.c. u dorosłych pacjentów z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerują konwencjonalnej terapii (CADTH 2024, HAS 2020, NCPE 2020, PBAC 2021).

W pozytywnej rekomendacji HAS, korzyść kliniczną w analizowanym wskazaniu oceniono na umiarkowaną.

W rekomendacjach CADTH i PBAC zwrócono uwagę na koszty leczenia, w tym konieczność efektywności kosztowej (PBAC) i warunek, że koszt INF s.c. nie będzie przekraczać kosztów programu, w którym stosuje się najtańszą terapię biologiczną refundowaną w leczeniu WZJG (CADTH).

W rekomendacji negatywnej NCPE nie zalecono refundacji infliksymabu s.c. w leczeniu chorych dorosłych z WZJG po zaproponowanej cenie.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Remsima (infliksymab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.01.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3241.2024.20.DWI), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.69.2024, OT.423.1.70.2024, OT.423.1.71.2024, OT.423.1.72.2024, OT.423.1.4.2025, OT.423.1.5.2025 Remsima (infliksymab) podawany drogą podskórną w ramach programów lekowych B.32, B.33, B.35, B.36, B.47, B.55.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.