



---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima<sup>®</sup> (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 1.0

Kraków, wrzesień 2015



**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

EGIS Polska Sp. z o.o.

ul. 17 Stycznia 45D

02-146 Warszawa

**Adres korespondencyjny**

[Redacted address information]

**Osoby zaangażowane w wykonanie analizy**

[Redacted names of individuals involved in the analysis]

**Konflikt interesów**

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	12
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	13
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA .....	15
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE .....	17
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	19
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ .....	21
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA .....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	25
3.3. HORYZONT CZASOWY .....	26
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	28
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH .....	33
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	52
3.7. OCENA KOSZTÓW .....	69
3.8. DYSKONTOWANIE .....	79
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	80
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO .....	83
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	85
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ .....	85
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	90
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	97
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	99
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	99
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	100
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	110
7. DYSKUSJA .....	110
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE .....	112
9. BIBLIOGRAFIA .....	114
10. SPIS TABEL .....	121
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....	123
12. ANEKS .....	124
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE .....	124
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY .....	132

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CrI	ang. <i>Credibility Interval</i> ; Przedział wiarygodności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
INMB	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
LYG	ang. <i>Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RR	ang. <i>Risk Ratio</i> ; Względne ryzyko; iloraz ryzyka zdarzenia w grupach
RSS	ang. <i>Risk Schering Scheme</i> Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® umożliwiającego jego stosowanie w istniejącym programie lekowym „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” przez okres do dwóch lat. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami refundowanymi obecnie w ramach w/w programu (adalimumab i infliksymab stosowane do roku).
- ❖ Mając na uwadze ograniczenia związane z dostępnością danych dotyczących długoterminowych efektów stosowania porównywanych leków biologicznych, szczególnie przy uwzględnieniu kryteriów dyskontynuacji i ponownego zastosowania leku obowiązujących w Polsce oraz ograniczenia związane z porównaniem skuteczności klinicznych analizowanych leków (dowody pośrednie lub ograniczone informacje na temat dowodów bezpośrednich pochodzących z badań o niższej wiarygodności), analizę przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch metod analitycznych: analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych i analizy kosztów-efektywności z latami życia skorygowanymi o jakość (QALY) jako podstawową miarą efektu. W opracowaniu uwzględniono m.in. wyniki opublikowanej meta-analizy sieciowej do oceny wartości parametrów skuteczności porównywanych interwencji [40], opublikowane informacje w zakresie oceny długoterminowych efektów stosowania porównywanych interwencji i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych przy ocenie dodatkowego kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

Powodem obserwowanych rozbieżności mogły być: i) założenia modelu analizy kosztów-efektywności (brak sekwencyjności terapii, co sprzyja faworyzowaniu interwencji z niższą skutecznością kliniczną, tj. niższym prawdopodobieństwem kontynuacji leczenia lub ponownego włączenia do programu, czyli wyższym prawdopodobieństwem przejścia do stanu związanego z istotnie niższym kosztem) i/lub ii) charakter analizowanego schorzenia (leczenie biologiczne jest najdroższą opcją terapeutyczną choroby Crohna; dyskontynuacja leczenia biologicznego i brak możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu zawsze związana będzie z oszczędnościami dla płatnika publicznego).

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymbab) w przedłużonym do 24 miesięcy leczeniu podtrzymującym remisję w grupie pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymbabu do dwóch lat w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [48], [63].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący standardowych metod leczenia i spełniających wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego [37], [63] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie infliksymbabu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni przez okres nieprzekraczający 2 lat w ramach jednego kursu leczenia w programie lekowym, zgodnie z propozycją programu lekowego [37], [63] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze: stosowaniem infliksymbabu (Remsima®, Remicade® lub Inflectra®; w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni) i adalimumabu (Humira®; wyłącznie wśród pacjentów dorosłych; w dawce 160 mg przy 1. podaniu, 80 mg przy 2. podaniu po tygodniu oraz 40 mg przy kolejnych podaniach przeprowadzanych co 2 tygodnie) w analizowanym wskazaniu przez okres nieprzekraczający roku, z możliwością ponownego włączenia do programu [37], [63] **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [40] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); remisja, odpowiedź na leczenie i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowalnych działań niepożądanych. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów; brak sekwencyjności terapii; obecność dowodów pośrednich różnicy w efektywności porównywanych interwencji) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania, z pominięciem efektów klinicznych **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER; ang. *cost-effectiveness ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Mając

na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania z różnicą w kosztach leków oraz ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jako podstawowymi punktami końcowymi (O).

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., za pośrednictwem EGIS Polska Sp. z o.o., wnioskuje o modyfikację kryteriów realizacji stosowania produktu leczniczego Remsima® w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ramach istniejącego programu lekowego.

Proponowana modyfikacja obejmuje przede wszystkim przedłużenie maksymalnego okresu stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) z obecnych 12 miesięcy do 24 miesięcy [37], [63].

[REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia choroby Crohna w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Nie odnaleziono informacji określających ilościowy wpływ wystąpienia poszczególnych stanów klinicznych choroby Crohna na absentyzm czy prezentyzm pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich, a także stwierdzono brak informacji na temat wpływu stosowania leków biologicznych na aktywność zawodową Polaków z chorobą Crohna.

Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektyw: płatnika publicznego, i/albo świadczeniobiorcy.

W analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe i limity finansowania produktów: Remsima®, Inflectra®, Remicade®, i Humira® przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono realne koszty porównywanych leków określone na podstawie informacji z komunikatów NFZ.

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego dokonano przy uwzględnieniu informacji dotyczących sposobu podawania i schematu dawkowania porównywanych leków oraz informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego.

Mając na uwadze brak alternatywnego źródła informacji, ocenę kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie oceny zużycia zasobów medycznych przeprowadzonej w ramach badania kwestionariuszowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [40].

Analizę przeprowadzono dwoma technikami analitycznymi. Poza analizą kosztów-efektywności przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów porównywanych schematów leczenia w okresie aktywnego stosowania leków biologicznych mając na uwadze: i) ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów; brak sekwencyjności terapii; obecność dowodów pośrednich różnicy w efektywności porównywanych interwencji); ii) możliwość ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach jednorocznych i dwuletnich; iii) dostępne informacje kliniczne świadczące o braku różnic w efektach pomiędzy stosowaniem infliksymabu i adalimumabu, potwierdzone również opinią wszystkich ankietowanych ekspertów klinicznych (jedynie różnice odnotowano w zakresie ryzyka dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych określonego w ramach meta-analizy sieciowej [74], jednak w ramach tej samej meta-analizy ustalono także brak istotnych różnic w dyskontynuacji leczenia niezależnie od powodu).

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji.

Analizę kosztów-efektywności przeprowadzono dla porównania stosowania Remsima® do dwóch lat w ramach programu lekowego ze stosowaniem adalimumabu i infliksymabu w ramach istniejącego programu lekowego (cykle nieprzekraczające jednego roku ciągłego stosowania leków biologicznych w programie).

W ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W opracowaniu wykorzystano opublikowany model ekonomiczny [50], który jako jedyny odnosi się do rozważanego problemu decyzyjnego dotyczącego porównania 2-letniego stosowania leku biologicznego z jednorocznym. Do ograniczeń zidentyfikowanego modelu zakwalifikowano m.in. brak możliwości ponownego rozpoczęcia leczenia w przypadku nawrotu choroby (szerzej na temat ograniczeń modelu oryginalnego w rozdziale 6.2.).

Oryginalny model został zaadaptowany przy uwzględnieniu kryteriów kontynuacji i ponownego zastosowania leku biologicznego w warunkach polskich [37], [63]. W tym celu wykorzystano założenia innego modelu ekonomicznego przedstawianego AOTMIT i dotyczącego stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z łuszczycą [89] – jedynego modelu przystosowującego wyniki badań klinicznych do warunków polskich w zakresie stosowania leków biologicznych w chorobach autoimmunologicznych, uwzględniającego aspekty dotyczące: ograniczenia czasowego leczenia, możliwości ponownego włączenia do programu i specyficznych kryteriów wykluczenia z leczenia biologicznego.

Adaptację opublikowanego modelu ekonomicznego [50] do warunków polskich połączono z aktualizacją danych wejściowych i weryfikacją założeń (szczegóły w rozdziałach: 3.5. i 3.6.; m.in. pominięto wpływ leczenia biologicznego na przeżycie pacjenta z analizowanej populacji).

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-efektywności z QALY jako podstawową miarą efektu zdrowotnego. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (iloraz kosztu całkowitego i liczby QALY w danej grupie), ponieważ na etapie Analizy klinicznej [40] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii (leczenie infliksymabem przez okres do 2 lat) nad technologiami aktualnie refundowanymi (infliksymab, adalimumab przez okres do roku) i na tej podstawie uznano, że



zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]). Niemniej jednak zwrócono uwagę, iż w przypadku cyklicznego leczenia pacjenta w programie lekowym okres od zakończenia rocznej terapii w programie do momentu ponownego włączenia pacjenta do tego programu w grupie komparatora dotyczy porównania leczenia podtrzymującego w grupie badanej ze standardową opieką w grupie kontrolnej, czyli odzwierciedla wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo w leczeniu podtrzymującym. Na etapie Analizy klinicznej zidentyfikowano badania kliniczne wykazujące przewagę wnioskowanej technologii nad standardową opieką („placebo”) [40]. Z drugiej strony u standardowego pacjenta okresy pomiędzy kolejnymi cyklami jednorocznego lub dwuletniego podawania leku biologicznego w programie mogą się znosić, szczególnie jeżeli okres między kolejnym leczeniem w programie lekowym nie będzie zależał od długości stosowania leku w programie. W takiej sytuacji nie będą dostrzegane różnice w efektach pomiędzy lekami biologicznymi stosowanymi w cyklach rocznych lub dwuletnich.

Tym samym punkty końcowe opisane w § 5 ust 6 rozporządzenia [3] przedstawiono wyłącznie jako informacje uzupełniające wynikające z braku randomizowanych badań klinicznych dotyczących 2-letniego stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

## WYNIKI ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### PODSUMOWANIE, WNIOSKI I OGRANICZENIA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim brak w pełni wiarygodnych informacji na temat:

- długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do kilku lat) i badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi;
- efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia biologicznego, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego);
- zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymab) w przedłużonym do 2 lat leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymabu do dwóch lat w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [63].

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący standardowych metod leczenia i spełniający wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego [37], [63] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie infliksymabu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylnnej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni przez okres nieprzekraczający 2 lat w ramach jednego kursu leczenia w programie lekowym, zgodnie z propozycją programu lekowego [37], [63] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze: stosowaniem infliksymabu (Remsima®, Remicade® lub Inflectra®; w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylnnej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni) i adalimumabu (Humira®; wyłącznie wśród pacjentów dorosłych; w dawce 160 mg przy 1. podaniu, 80 mg przy 2. podaniu po tygodniu oraz 40 mg przy kolejnych podaniach przeprowadzanych co 2 tygodnie) w analizowanym wskazaniu przez okres nieprzekraczający roku, z możliwością ponownego włączenia do programu [37], [63] **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [40] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano

efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); remisja, odpowiedź na leczenie i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowalnych działań niepożądanych. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów; brak sekwencyjności terapii; obecność dowodów pośrednich różnicy w efektywności porównywanych interwencji) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania, z pominięciem efektów klinicznych (O),

- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER; ang. *cost-effectiveness ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania z różnicą w kosztach leków oraz ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jako podstawowymi punktami końcowymi (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o modyfikacji zasad realizacji leczenia biologicznego z wykorzystaniem produktu Remsima® w programie lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [48], [63].

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., za pośrednictwem EGIS Polska Sp. z o.o., wnioskuje o modyfikację kryteriów realizacji stosowania produktu leczniczego Remsima® w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ramach istniejącego programu lekowego.

Proponowana modyfikacja obejmuje przede wszystkim przedłużenie maksymalnego okresu stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) z obecnych 12 miesięcy do 24 miesięcy [37], [63].

Założono, że produkt leczniczy Remsima® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” (spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]). Założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii lekowej o leczenie podtrzymujące choroby Crohna w okresie od 13. do 24. miesiąca, w istniejącym programie lekowym.

Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy przemawia fakt, że produkt Remsima® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”,
- B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”,
- B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”,
- B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”,
- B.55. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
- B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” [37].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Remsima®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium spełnione</b> w przypadku grupy 1050.3 uwzględniającej preparaty infliksymabu (lek oryginalny i 2 leki biopodobne)
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium spełnione:</b> obserwowana są różnice w zakresie wskazań objętych refundacją w grupie 1050.3 – tylko wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu pacjentów z łuszczyką. Niemniej jednak wszystkie preparaty w grupie 1050.3 są refundowane w leczeniu choroby Crohna [37]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium spełnione:</b> w grupie 1050.3 znajdują się preparaty infliksymabu (lek oryginalny i 2 leki biopodobne, w tym wnioskowana technologia) Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego wydaje się wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMIT w opinii o numerze AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 ( <a href="http://www.aotm.gov.pl">www.aotm.gov.pl</a> )
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<b>Kryterium niespełnione / nie dotyczy</b> – wszystkie produkty w grupie 1050.3 mają taką samą postać farmaceutyczną jak wnioskowana technologia
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy	<b>Kryterium spełnione / nie dotyczy</b> – wszystkie produkty

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Remsima®
efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	w grupie 1050.3 mają taką samą postać farmaceutyczną jak wnioskowana technologia

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [112].

## 2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

### 2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do istniejącego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [63].

### 2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie infliksymabu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [64], opisem proponowanego programu lekowego [63] oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (ewentualne różnice dotyczą tylko częstości dawek na etapie indukcji) [40].

Uwzględniono podawanie infliksymabu w dawce 5 mg na kg masy ciała pacjenta, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach: 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni, przez okres nieprzekraczający 2 lat [63].

Uwzględniono także możliwość ponownego zastosowania wnioskowanej technologii w programie w przypadku nawrotu choroby o ile nie wystąpił on w trakcie pierwszych 16 tygodni od zaprzestania leczenia w programie [63]. W opracowaniu założono, że wszyscy pacjenci, u których nawrót choroby wystąpi w ciągu pierwszych 16 tygodni od zakończenia leczenia infliksymabem w programie nie mają możliwości ponownego włączenia do programu. W praktyce część tych pacjentów może być włączona w późniejszym okresie (po 16. tygodniu od zakończenia leczenia biologicznego) w przypadku utrzymania się wysokiej aktywności choroby i/lub ponownego nawrotu w przypadku początkowej odpowiedzi na terapię nieuwzględniającą leków biologicznych.

Każde opakowanie ocenianego produktu zawiera 100 mg substancji czynnej. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej używanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu

niewykorzystanej części fiołki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych.

### 2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie infliksymabu do zgonu lub spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [48], [63].

Długość terapii w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [48], [63] określona zostaje przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych);
- braku odpowiedzi na leczenie (leczenie jest kontynuowane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdza się odpowiedź na zastosowane leczenie i u których nie jest wymagana istotna zmiana sposobu terapii, np. poważny zabieg chirurgiczny);
- wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie;
- zakończenia maksymalnego okresu terapii, zdefiniowanego w projekcie programu lekowego.

Wszystkie wymienione wyżej aspekty zostały uwzględnione w opracowaniu (szczegóły w Tabeli 2.). Mając na uwadze brak dostępnych informacji na temat indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów (tylko dane zagregowane) w opracowaniu uwzględniono wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność infliksymabu, wyniki opublikowanych badań obserwacyjnych dla leków biologicznych, wyniki faz otwartych badań klinicznych i opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Centrum HTA przy ocenie zakresu występowania poszczególnych aspektów związanych z kontynuacją leczenia infliksymabem w ramach proponowanego programu lekowego (szczegóły w rozdziałach: 3.5. i 3.6.).

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [48], [63] w opracowaniu uwzględniono również możliwość ponownego zastosowania leczenia biologicznego (ponowne włączenie pacjenta do programu), ale wyłącznie wśród pacjentów, u których po skutecznym i tolerowanym leczeniu wystąpił nawrót choroby w okresie po 16. tygodniu od zaprzestania leczenia w programie (por. rozdział 3.5.).



Na uwagę zasługuje, że różnice pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie realizacji programu lekowego dotyczą wyłącznie maksymalnego okresu stosowania leku biologicznego w programie (2 lata w miejsce 1 roku) [37], [63].

### 2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Wnioskowana modyfikacja zasad realizacji programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) polega na przedłużeniu maksymalnego okresu leczenia infliksymabem w programie z 12 do 24 miesięcy [63].

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii, innych preparatów infliksymabu oraz adalimumabu w okresie nieprzekraczającym jednego roku [37].

Niemniej jednak program lekowy w aktualnym kształcie dopuszcza możliwość ponownego włączenia pacjenta do programu (kolejny cykl leczenia biologicznego w okresie nieprzekraczającym jednego roku) [37].

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

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono również schemat terapeutyczny, który może być częściowo zastępowany w polskiej praktyce klinicznej – kolejne próby leczenia standardowego wśród pacjentów między kolejnymi cyklami leczenia biologicznego w programie.

Okres leczenia biologicznego infliksymabem między 13. a 24. miesiącem od włączenia do programu porównano łącznie ze:

- stosowaniem infliksymabu lub adalimumabu w ramach jednorocznego programu lekowego u części pacjentów, u których wystąpił nawrót/zaostrenie choroby po skutecznym leczeniu w programie jednorocznym;
- standardowym leczeniem u części pacjentów, u których nie wystąpił nawrót/zaostrenie choroby po skutecznym leczeniu w programie jednorocznym i pacjentów, u których nie było możliwości stosowania tego leczenia (np. pacjenci z nawrotem choroby w okresie do 16. i 8. tygodnia od zakończenia terapii w programie odpowiednio z zastosowaniem infliksymabu i adalimumabu [37]).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1. oraz arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania) wszystkie w/w schematy leczenia będą zastępowane w praktyce klinicznej w przypadku pozytywnej decyzji Ministra

Zdrowia w zakresie proponowanej modyfikacji. Proponowana modyfikacja dotyczy przede wszystkim pacjentów leczonych infliksymabem w chwili obecnej. Niemniej jednak przedłużenie maksymalnego okresu stosowania leczenia infliksymabem w programie przy braku tej modyfikacji dla adalimumabu z wysokim prawdopodobieństwem skłoni lekarzy prowadzących terapię w programie do stosowania infliksymabu zamiast adalimumabu.

Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie załącznika B.32. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37].

Uwzględnione dawkowanie oraz newralgiczne założenia dotyczące długości stosowania porównywanych interwencji (wnioskowanej technologii opisanej w rozdziale 2.2. oraz technologii opcjonalnych) zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [63]-[65].**

Produkt	Dawka jednorazowa	Moment podawania (tydzień)	Maksymalny okres podawania	Moment 1. oceny skuteczności leczenia*	Okres uniemożliwiający ponowne włączenie do programu**
Remsima®	5 mg/kg m.c.	0., 2., 6., 14. i następnie co 8 tyg.	2 lata (26 cykli 28-dniowych)	10. tydzień	16 tygodni
Remsima®, Inflectra®, Remicade®	5 mg/kg m.c.	0., 2., 6., 14. i następnie co 8 tyg.	1 rok (13 cykli 28-dniowych)	10. tydzień	16 tygodni
Humira®	160 mg (1. podanie), 80 mg (2. podanie) i 40 mg (kolejne podania)	0., 1., 3. i następnie co 2 tyg.	1 rok (13 cykli 28-dniowych)	12. tydzień	8 tygodni

m.c. masy ciała; \* w opracowaniu założono wykluczenie pacjentów nieodpowiadających w cyklu 4-tygodniowym zawierającym wskazany tydzień oceny skuteczności; założono, że w kolejnych cyklach możliwa jest tylko wtórna utrata odpowiedzi na leczenie; por. rozdział 3.5.; \*\* licząc od zakończenia leczenia biologicznego w programie.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono maksymalną długość podawania adalimumabu w programie na poziomie takim samym jak w przypadku wnioskowanej technologii (2 lata; scenariusz AW8) w celu sprawdzenia strukturalnej zbieżności na wyniki i wpływu zakładanej różnicy między infliksymabem a adalimumabem (krótszy okres uniemożliwiający ponowne włączenie do programu po zastosowaniu adalimumabu i niższe ryzyko dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych) na wyniki niniejszej analizy.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne kryteria zaprzestania leczenia z wykorzystaniem opcjonalnych technologii jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.3.).

## 2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Remsima® [64].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku wśród pacjentów z chorobą Crohna obejmuje:

- „leczenie umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia”;
- „leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne)”;
- „leczenie ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym” [64].

W ramach proponowanej przez Wnioskodawcę modyfikacji realizacji istniejącego programu lekowego do leczenia infliksymabem włączani będą pacjenci aktualnie mogący korzystać z infliksymabu przy braku zmiany kryteriów włączenia do programu lekowego [63]. Szczególną populacją chorych bezpośrednio korzystających z proponowanej modyfikacji będą pacjenci, u których leczenie biologiczne w analizowanym programie w chwili obecnej przeprowadza się przez 12 miesięcy – ci pacjenci będą mogli skorzystać z przedłużenia stosowania wnioskowanej technologii o kolejne 12 miesięcy.

Niemniej jednak z braku dostępnych informacji na temat w/w subpopulacji chorych, w opracowaniu uwzględniono pełną populację pacjentów włączanych aktualnie do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”.

Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na rozbieżności w definicji odpowiedzi na leczenie, długości okresu oceny efektów leczenia biologicznego umożliwiającą kontynuację leczenia biologicznego jak i również brak

pełnej zgodności z proponowanym programem lekowym w zakresie kryteriów niepowodzenia klasycznych terapii ogólnych.

W opracowaniu uwzględniono wyniki zdrowotne określone w ramach badań klinicznych i badań obserwacyjnych pacjentów o charakterze najbardziej zbliżonym do pacjentów z populacji docelowej.

Zestawienie kryteriów włączenia do badań klinicznych, a także charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [40].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [112].

Przy braku wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów w momencie inicjalizacji leczenia biologicznego w warunkach polskich, w ramach analizy wiek, odsetek kobiet i masę ciała w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem porównywanych opcji ustalono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych oraz informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT (dane NFZ dotyczące realizacji analizowanego programu w latach 2010 – 2012) [93].

Na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [93] ustalono, że średnia masa ciała pacjenta z chorobą Crohna leczonego w ramach analizowanego programu lekowego w latach 2010 – 2012 wyniosła 64,71 kg. Eksperci kliniczni wskazali niższą wartość (około 56 kg). Inne źródła zidentyfikowane przez analityków AOTMiT wskazują na masę ciała na poziomie około 70,5 [93]. Na podstawie przedstawionych informacji w ramach analizy podstawowej masę ciała pacjenta z analizowanej populacji (chorzy od 6 roku życia) ustalono na poziomie 64,71 kg z błędem standardowym na poziomie 4,44 kg (wartość określona z uwzględnieniem opcjonalnych informacji na temat średniej masy ciała pacjenta z analizowanej populacji przy założeniu rozkładu normalnego). W ramach analizy wrażliwości (scenariusze AW9 i AW10) uwzględniono opcjonalne źródła informacji na temat średniej masy ciała (odpowiednio: 56 kg i 70,5 kg).

Wiek pacjenta włączanego po raz pierwszy do analizowanego programu został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (34,67 lat, zakres: 30 – 37; 95% CI: 30,24 – 39,39). Odsetek kobiet również ustalono na podstawie opinii ekspertów klinicznych i wyniósł on 50% (jednogłośnie opinia wszystkich ekspertów).

Mając na uwadze dostępność danych klinicznych dotyczących przede wszystkim dorosłych pacjentów z chorobą Crohna [40], jak również fakt, iż dostępne metody oceny wag użyteczności wśród dzieci posiadają istotne ograniczenia, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem pełnej populacji docelowej dla wnioskowanej technologii (łącznie dzieci i młodzież przed ukończeniem 18 roku życia oraz pacjenci dorośli), z oceną efektów u standardowego chorego będącego w wieku powyżej 18 roku życia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w [87], w 2013 roku leczonych w programie było około 190 chorych poniżej 18 roku życia. Przy całkowitej liczbie pacjentów leczonych w programie na poziomie około 900 (szczegóły w [112]), odsetek chorych poniżej 18 roku życia można ocenić na około 21%.

Średni wiek wszystkich pacjentów leczonych w programie, przy założeniu że informacje wskazane przez ekspertów dotyczą wyłącznie pacjentów dorosłych, a średni wiek pacjentów poniżej 18 roku życia jest minimalny i wynosi 6 lat, można określić na poziomie 28,65 lat. Oznacza to, że nawet przyjmując skrajne wartości parametrów dotyczących chorych poniżej 18 roku życia włączanych do programu, standardowy pacjent w programie będzie w wieku osoby dorosłej.

Przedstawione aspekty uzasadniają przeprowadzenie modelowania z uwzględnieniem danych wejściowych dotyczących przede wszystkim dorosłych chorych. Z uwagi na brak danych dotyczących wartości parametrów modelowania dotyczących osobno pacjentów poniżej 18 roku życia i powyżej tej wartości, nie przeprowadzono odrębnego modelowania wśród tych grup pacjentów.

Informacje uzyskane od eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym świadczą, że leczenie biologiczne dzieci jest przynajmniej tak samo skuteczne jak dorosłych.

## **2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ**

Nie istnieje lek pozwalający pacjentowi z chorobą Crohna uzyskać pełne wyleczenie. Dostępne opcje terapeutyczne spowalniają progresję choroby i zmniejszają zakres dolegliwości doznawanych przez pacjenta, przez co wpływają na poprawę jakości życia [40].

W ramach niniejszej analizy wykorzystano opublikowany model ekonomiczny [50] zaprojektowany z zamiarem uchwycenia wszystkich możliwych efektów klinicznych zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych. Model przystosowano do specyficznego dla warunków polskich schematu podawania leczenia biologicznego.

Uwzględniono następujące kryteria doboru punktów końcowych badań klinicznych:

- dostępność dla wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych (punkt końcowy musiał być raportowany w badaniach klinicznych dla wszystkich uwzględnionych interwencji);

- przełożenie na warunki praktyki klinicznej (punkt końcowy musiał być uwzględniony pośrednio lub bezpośrednio w ramach proponowanego programu lekowego [63]);
- korelacja z istotnymi punktami końcowymi analizy ekonomicznej (punkt końcowy musiał być skorelowany z kosztem i/albo QALY, tj. korelacja danego punktu końcowego z istotnym kosztem z analizowanej perspektywy ekonomicznej, jakością życia lub śmiertelnością musiała zostać udowodniona).

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądu systematycznego badań klinicznych [40] ustalono, że nie są dostępne badania kliniczne pozwalające porównać leczenie biologiczne przez dwa lata w odniesieniu do jednorocznego leczenia.

Niemniej jednak ustalono, że stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym może wiązać się z wyższą skutecznością kliniczną w odniesieniu do placebo. Informacje o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne, meta-analizy sieciowe) sugerują, że stosowanie infliksymabu wiąże się z takim samymi pozytywnymi efektami klinicznymi, ale z wyższym lub takim samym ryzykiem zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych w odniesieniu do stosowania adalimumabu.

Wszystkie odnalezione badania kliniczne dotyczyły leku oryginalnego infliksymabu (Remicade®), niemniej jednak należy uznać, że odzwierciedlają również skuteczność leków biopodobnych infliksymabu. Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego wydaje się wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii o numerze AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 ([www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)).

Eksperti kliniczni uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1. oraz arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania) jednogłośnie wskazali, że w praktyce klinicznej nie są obserwowane różnice w efektach stosowania infliksymabu i adalimumabu w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze:

- ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów; brak sekwencyjności terapii; obecność dowodów pośrednich różnicy w efektywności porównywanych interwencji – szczegóły w kolejnych rozdziałach opracowania);

- możliwość ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach jednorocznych i dwuletnich;
- dostępne informacje kliniczne świadczące o braku różnic w efektach pomiędzy stosowaniem infliksymabu i adalimumabu, potwierdzone również opinią wszystkich ankietowanych ekspertów klinicznych (jedyne różnice odnotowano w zakresie ryzyka dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych określonego w ramach meta-analizy sieciowej [74], jednak w ramach tej samej meta-analizy ustalono także brak istotnych różnic w dyskontynuacji leczenia niezależnie od powodu);

w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono ocenę zasadności ekonomicznej proponowanej modyfikacji kryteriów realizacji programu lekowego z uwzględnieniem dwóch technik analitycznych różniących się zakresem uwzględnionych efektów klinicznych. W ramach analizy minimalizacji kosztów leczenia w analizowanym programie lekowym pominięto wszystkie efekty kliniczne, podczas gdy w ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono podstawowe dotyczące: prawdopodobieństwa odpowiedzi na zastosowane leczenie, prawdopodobieństwa utrzymania remisji oraz ryzyka dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych.

Ponieważ zaprzestanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych stanowi kryterium przerwania terapii w proponowanym programie i bezpośrednio wpływa na wysokość kosztu leku biologicznego punkt ten został uwzględniony w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

Nie uwzględniono ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ze względu na:

- wyniki przeprowadzonej Analizy klinicznej, które wskazują na porównywalne ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych zarówno wśród pacjentów stosujących infliksymab jak i wśród pacjentów z grup kontrolnych (placebo);
- opinię ekspertów klinicznych świadczącą, że ewentualne działania niepożądane związane z leczeniem biologicznym zazwyczaj nie generują dodatkowych kosztów dla NFZ czy pacjenta.

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami;
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego);
- uwzględnione efekty związane są z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.7.) i/albo mają potencjalny wpływ na jakość życia (por. rozdział 3.6.3.).

W ramach opracowania pominięto wpływ stosowania leków biologicznych na ryzyko zgonu, ze względu na brak dowodów potwierdzających ten aspekt. Tym samym uwzględniono efekt porównywanych technologii obejmujący wyłącznie poprawę jakości życia przy niezmienionej długości życia pacjentów z analizowanej populacji.

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [40].

W opracowaniu wykorzystano opublikowany model ekonomiczny [50], który jako jedyny odnosi się do rozważanego problemu decyzyjnego dotyczącego porównania 2-letniego stosowania leku biologicznego z jednorocznym. Do ograniczeń zidentyfikowanego modelu zakwalifikowano m.in. brak możliwości ponownego rozpoczęcia leczenia w przypadku nawrotu choroby (szczegół na temat ograniczeń modelu oryginalnego w rozdziale 6.2.).

Oryginalny model został zaadaptowany przy uwzględnieniu kryteriów kontynuacji i ponownego zastosowania leku biologicznego w warunkach polskich [37], [63]. W tym celu wykorzystano założenia innego modelu ekonomicznego przedkładanego AOTMiT i dotyczącego stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z łuszczycą [89] – jedynego modelu przystosowującego wyniki badań klinicznych do warunków polskich w zakresie stosowania leków biologicznych w chorobach autoimmunologicznych, uwzględniającego aspekty dotyczące: ograniczenia czasowego leczenia, możliwości ponownego włączenia do programu i specyficznych kryteriów wykluczenia z leczenia biologicznego.

Adaptację opublikowanego modelu ekonomicznego [50] do warunków polskich połączono z aktualizacją danych wejściowych i weryfikacją założeń (szczegóły w rozdziałach: 3.5. i 3.6.; m.in. pominięto wpływ leczenia biologicznego na przeżycie pacjenta z analizowanej populacji).

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę



ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [40].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [55].

W ramach niniejszego opracowania przy uwzględnieniu agregacji danych pochodzących z różnych badań klinicznych wykorzystano następujące metody statystyczne:

- meta-analizy proporcji z wykorzystaniem metod stabilizujących wariancję (transformacji arcsin) zgodnie z wynikami opracowania [35],
- oceny średniej ważonej liczbą pacjentów wartości parametrów innych niż proporcje z wykorzystaniem metody opisanej w [55].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż zależne od stanu klinicznego kategorie kosztów pośrednich leczenia choroby Crohna w warunkach polskich są niemożliwe do określenia.

Implementacja dostępnych informacji na temat utraty produktywności wśród pacjentów z chorobą Crohna ([http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/m2w\\_Podsumowanie\\_raportu\\_.pdf](http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/m2w_Podsumowanie_raportu_.pdf)) do niniejszego modelu wymaga uprzedniej analizy dostępnych danych (dostępne wyłącznie informacje na temat utraty produktywności standardowego pacjenta).

### 3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu, lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta, zakończenia maksymalnego okresu leczenia w programie; por. rozdział 2.2.3.).

Zgodnie z projektem modyfikacji programu lekowego dla preparatu Remsima® [63] oraz aktualnym opisem programu [37], inicjacja leczenia biologicznego choroby Crohna może wystąpić kilkakrotnie w życiu pacjenta.

Ponowne włączenie do programu wymaga stwierdzenia nawrotu choroby [37], [63].

Ze względu na różną długość maksymalnego okresu jednorazowej terapii w programie, różnego momentu oceny skuteczności leczenia, a także potencjalnie różnego ryzyka zaprzestania leczenia z powodu występowania nieakceptowanych działań niepożądanych, horyzont czasowy, w którym manifestują się wszystkie różnice pomiędzy stosowaniem porównywanych leków w leczeniu choroby Crohna obejmuje okres do zakończenia manifestacji efektów zdrowotnych obserwowanych po zakończeniu ostatniego kursu terapii w programie w trakcie życia pacjenta. Oznacza to, że jeżeli w życiu danego pacjenta możliwe jest włączenie do programu lekowego  $n$  razy ( $n \in \mathbb{N}$ ), horyzont czasowy obejmować powinien okres od inicjalizacji pierwszego kursu terapii (od pierwszego włączenia do programu lekowego) do zakończenia okresu manifestacji efektów zdrowotnych  $n$ -tego kursu terapii w programie.

Nie są dostępne informacje pozwalające określić długość w/w horyzontu czasowego. W ramach analiz ekonomicznych uwzględniających QALY jako miarę efektu zdrowotnego oraz uwzględniających ciągłe, nieprzerwane podawanie leków biologicznych w analizowanym wskazaniu zakładano horyzont roczny, dwuletni, pięcioletni lub dożywotni, w zależności od wariantu analizy (jednoroczny i dożywotni w ramach analizy podstawowej) [50], [56]. Niemniej jednak trudno jednoznacznie określić długość ciągłego stosowania leków biologicznych u standardowego pacjenta.

W przypadku uwzględnienia „przerywanego” schematu podawania leków biologicznych jaki jest obserwowany w praktyce klinicznej w Polsce (ograniczony czasowo jeden cykl „ciągłego” podawania leku w programie z okresami bez leczenia biologicznego pomiędzy kolejnymi włączeniami do programu) [37], [63], średni okres leczenia może ulec istotnemu przedłużeniu i to nie tylko w wyniku dodania interwałów pomiędzy kolejnymi terapiami pacjenta w programie do sumy kolejnych okresów stosowania leków, ale również ze względu na niższą ekspozycję na lek, która może sprzyjać zmniejszeniu ryzyka dyskontynuacji leczenia oraz ryzyka wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie (np.

przyjmując, że ilość przeciwciał neutralizujących działanie analizowanych leków wzrasta ze wzrostem ekspozycji na lek obserwowane będzie mniejsze ryzyko braku odpowiedzi przy uwzględnieniu przerw pomiędzy kolejnymi kursami leczenia biologicznego).

Dostępne informacje kliniczne dla infliksymabu dotyczą okresu stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji z reguły do zakończenia rocznego okresu obserwacji [40]. Szczegółowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków raportowane są dla okresów z reguły nieprzekraczających 52 tygodni, niemniej jednak dostępne są opublikowane dane dotyczące podawania infliksymabu przez okres do 104 tygodni [51] a adalimumabu nawet do 4 lat [98].

Nie są również dostępne bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające wpływ stosowania leków biologicznych na długość życia pacjenta z chorobą Crohna. Dostępne informacje mogą wskazywać na nieistotny trend wzrostu ryzyka zgonu po zastosowaniu leczenia biologicznego [50], [56], ale wynikać on może jedynie z faktu, iż leki biologiczne stosowane są przede wszystkim u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą i identyfikacja pacjentów z grupy kontrolnej może nie być możliwa lub wiązać się z istotnymi ograniczeniami.

Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy analizy kosztów-efektywności ustalono do osiągnięcia około 100. roku życia wśród pacjentów z analizowanej populacji (3408 cykli 4-tygodniowych, tj. około 65,3 lat w ramach analizy podstawowej uwzględniającej pacjenta w wieku 34,67 lat w punkcie początkowym horyzontu czasowego).

Na uwagę zasługuje, że model zakłada zależne od wieku prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu (por. rozdział 3.5.2.8.), co wiąże się z odrzuceniem po każdym cyklu pacjentów umierających – przyjęty horyzont czasowy nie zakłada obserwacji całej kohorty włączanej do modelu od punktu początkowego analizy do końca 65-letniego okresu obserwacji.

Tak ustalony horyzont nie pozwala przekroczyć średniego przeżycia osób z populacji generalnej Polski w wieku na poziomie pacjenta z analizowanej populacji w punkcie początkowym analizy (oczekiwana długość dalszego życia osoby z populacji generalnej w wieku 35 lat wynosi: 40,15 lat wśród mężczyzn i 47,37 lat wśród kobiet, co daje dla kohorty uwzględniającej 50% kobiet i mężczyzn średnią długość dalszego życia na poziomie 43,76 lat) [54].

Przejawem opisanej powyżej struktury modelu jest ocena średniej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, która wynosi 37,91 lat (wartości niezdyskontowane), jest więc istotnie niższa

od średniej długości trwania życia wśród osób z populacji generalnej Polski będących w takim samym wieku jak pacjenci w punkcie początkowym analizy (wspomniane wcześniej 43,76 lat). Przyjęcie horyzontu czasowego do 100. roku życia zapewnia tylko, że żaden z pacjentów z analizowanej populacji nie będzie generował wyników zdrowotnych i kosztów poza maksymalny wiek obserwowany wśród osób z populacji generalnej Polski.

W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego analizy na poziomie: roku, dwóch lat, pięciu lat oraz na poziomie maksymalnego technicznego horyzontu czasowego wynoszącego 1229 cykli 4-tygodniowych (scenariusze: AW4 – AW7).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych zaprojektowanej w celu porównania wnioskowanej technologii z opcjonalnymi technologiami przy uwzględnieniu maksymalnego okresu stosowania analizowanych leków i przy pominięciu ewentualnych różnic w efektach zdrowotnych, horyzont czasowy został określony na poziomie długości aktywnego leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków biologicznych (z wykluczeniem interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami terapii, tj. od zakończenia leczenia w programie do wystąpienia nawrotu choroby i ponownego włączenia do programu). W ramach wspomnianego wariantu jednocześnie rozpatrywano stosowanie leków biologicznych przez rok i dwa lata.

### **3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na różnice w długości trwania życia skorygowanego o jakość – uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.3.) oraz długość stosowania leków biologicznych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (iloraz kosztu całkowitego i liczby QALY w danej grupie), ponieważ na etapie

Analizy klinicznej [40] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii (leczenie infliksymabem przez okres do 2 lat) nad technologiami aktualnie refundowanymi (infliksymab, adalimumab przez okres do roku) i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Niemniej jednak zwrócono uwagę, iż w przypadku cyklicznego leczenia pacjenta w programie lekowym okres od zakończenia rocznej terapii w programie do momentu ponownego włączenia pacjenta do tego programu w grupie komparatora dotyczy porównania leczenia podtrzymującego w grupie badanej ze standardową opieką w grupie kontrolnej, czyli odzwierciedla wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo w leczeniu podtrzymującym. Z drugiej strony u standardowego pacjenta okresy pomiędzy kolejnymi cyklami jednorocznego lub dwuletniego podawania leku biologicznego w programie mogą się znosić, szczególnie jeżeli okres między kolejnym leczeniem w programie lekowym nie będzie zależał od długości stosowania leku w programie.

Aspekt ten przedstawiono na schemacie poniżej.



Rysunek 1. Uproszczone przedstawienie porównywanych interwencji.

Wydaje się, że jedynie wśród pacjentów, którzy nie mieliby możliwości ponownego zastosowania leku biologicznego w programie, tj. pacjentów, u których nawrót choroby występuje w okresie do 16 lub tygodnia od zakończenia leczenia odpowiednio infliksymabem lub adalimumabem, dwuletni cykl leczenia biologicznego może przełożyć się na dodatkowe efekty kliniczne, które zostały uwzględnione w ramach analizy kosztów-efektywności. Niemniej jednak u tych pacjentów nawrót choroby może wystąpić zaraz po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia w programie i wówczas dodatkowe efekty kliniczne manifestować się będą u nich wyłącznie w okresie od 13. do 24. miesiąca leczenia w programie. Wśród tych pacjentów właściwe porównanie jest niwelowane do porównania leczenia biologicznego ze standardową opieką w okresie stosowania leku biologicznego.

Na etapie Analizy klinicznej zidentyfikowano badania kliniczne wykazujące przewagę wnioskowanej technologii nad standardową opieką („placebo”) [40]. Tym samym w ramach analizy kosztów-

efektywności jako główny punkt końcowy uwzględniono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności z ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust 2 pkt 4 rozporządzenia [3].

Punkty końcowe opisane w § 5 ust 6 rozporządzenia [3] przedstawiono wyłącznie jako informacje uzupełniające wynikające z braku randomizowanych badań klinicznych dotyczących 2-letniego stosowania infliksymbu w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne, a także akceptowalne oszczędności towarzyszące utracie efektu klinicznego) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN [30], [32], [36] (por. rozdział 12.2.).

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności dla wszystkich porównywanych interwencji (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i 2 rozporządzenia [3]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICER; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od współczynnika kosztów-efektywności określonego dla opcjonalnych technologii refundowanych (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [3]).

W celu zaprezentowania wszystkich możliwych efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji przedstawiono także: lata życia i lata życia z remisją kliniczną.

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu przy wyższej skuteczności ocenianej technologii oraz wartością ICUR wyższą od progu przy niższej skuteczności ocenianej technologii [22] (por. rozdział 12.2.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „*DSA*” i „*PSA*”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że dana technologia cechuje się niższym współczynnikiem kosztów-efektywności (CER) z wybranej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do danego komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (związana z większą liczbą QALY) w odniesieniu do komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Mając na uwadze:

- ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów; brak sekwencyjności terapii; obecność dowodów pośrednich różnicy w efektywności porównywanych interwencji);
- możliwość ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach jednorocznych i dwuletnich;
- dostępne informacje kliniczne świadczące o braku różnic w efektach pomiędzy stosowaniem infliksymbu i adalimumabu, potwierdzone również opinią wszystkich ankietowanych ekspertów klinicznych (jedyne różnice odnotowano w zakresie ryzyka dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych określonego w ramach meta-analizy sieciowej [74], jednak w ramach tej samej meta-analizy ustalono także brak istotnych różnic w dyskontynuacji leczenia niezależnie od powodu);

w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów porównywanych schematów leczenia w okresie aktywnego stosowania leków biologicznych.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z kosztem leku i kosztem podawania/wydawania leków jako jedynymi kategoriami kosztu różniącego porównywane sposoby leczenia biologicznego.

W ramach analizy minimalizacji kosztów, ze względu na ograniczenia zidentyfikowanych dowodów naukowych potwierdzających różnicę w efektach klinicznych porównywanych interwencji założono kontynuację leczenia uwzględnionymi opcjami terapeutycznymi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (maksymalny koszt leków biologicznych).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zaprezentowano pod postacią: kosztu całkowitego leków biologicznych, wyodrębnionych kategorii kosztu (koszt leków, koszt podawania/wydawania leków, koszt diagnostyki), różnicy w koszcie leków z danej perspektywy ekonomicznej oraz ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W analizowanym wariantcie (takie same efekty kliniczne – we wszystkich porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak najniższa z cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.



Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = \min(CER_{opcjonalna\ technologia})$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \min\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same, przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \min(\text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia})$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Należy więc stwierdzić, że cena zbytu netto produktu Remsima<sup>®</sup>, o której mowa w § 5 ust. 4 liczona w ramach analizy minimalizacji kosztów wobec komparatora o najniższym koszcie całkowitym z danej perspektywy ekonomicznej jest taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Lub inaczej: w ramach analizy minimalizacji kosztów najniższa z cen zbytu netto produktu Remsima<sup>®</sup>, o których mowa w § 5 ust. 4 jest taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

### 3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny liczby podań danego leku w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych leku i oceny sumarycznych kosztów całkowitych leków biologicznych.

W analizie założono ciągle, nieprzerwane podawanie infliksymabu do 2 lat leczenia. W przypadku komparatorów, stosowanych w rocznych kursach założono, że w trakcie 2 lat aktywnego leczenia, koszt infliksymabu i adalimumabu obejmował będzie dwa roczne kursy terapii w programie.

Dla horyzontu czasowego analizy minimalizacji kosztów nieprzekraczającego roku nie uwzględniono dyskontowania; w przypadku horyzontu czasowego 2 lat uwzględniono dyskontowanie przy konserwatywnych założeniach (wyższa redukcja kosztu komparatorów wynikająca z dyskontowania):

- dyskontowanie kosztu wnioskowanej technologii powyżej 52. tyg. (>365,25/7);
- dyskontowanie kosztu komparatorów stosowanych w kursach rocznych dla ostatniego roku aktywnej terapii (drugi kurs leczenia w programie poddano dyskontowaniu).

W ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy

ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji i ocena wyników zdrowotnych podawania leków biologicznych zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce (ocena efektów i zużycia zasobów medycznych schematu „przerywanego” leczenia),
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,
- pośrednie porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych przy uwzględnieniu wyników użyteczności (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu określenia ICER i porównania CER – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W opracowaniu wykorzystano opublikowany model ekonomiczny [50], który jako jedyny odnosi się do rozważanego problemu decyzyjnego (porównanie 2-letniego z jednorocznym stosowaniem leku biologicznego, ale bez możliwości ponownego rozpoczęcia leczenia w przypadku nawrotu choroby). Oryginalny model został zaadaptowany przy uwzględnieniu kryteriów kontynuacji i ponownego zastosowania leku biologicznego w warunkach polskich [37], [63]. W tym celu wykorzystano założenia innego modelu ekonomicznego przedkładanego AOTMiT i dotyczącego stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z łuszczycą [89] – jedynego modelu przystosowującego wyniki badań klinicznych do warunków polskich w zakresie stosowania leków biologicznych w chorobach autoimmunologicznych, uwzględniającego aspekty dotyczące: ograniczenia czasowego leczenia, możliwości ponownego włączenia do programu i specyficznych kryteriów wykluczenia z leczenia biologicznego.

Adaptacji opublikowanego modelu ekonomicznego [50] do warunków polskich dokonano z aktualizacją danych wejściowych. Dodano: zależne od czasu jaki upłynął od zakończenia leczenia prawdopodobieństwo nawrotu, ograniczenie czasowe leczenia biologicznego, ale z możliwością ponownego włączenia pacjentów do programu w przypadku nawrotu choroby w horyzoncie analizy, charakterystyczny dla warunków praktyki klinicznej przebieg leczenia biologicznego (wykluczenie nieodpowiadających, nietolerujących, ograniczenia ponownej kwalifikacji do programu) i zaktualizowano założenia dotyczące prawdopodobieństwa zgonu.

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań dla infliksymabu) lub dane dotyczące innych warunków ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania. W przypadku braku danych spełniających ww. kryteria uwzględniono informacje uzyskane od 3 ekspertów klinicznych z Polski w ramach badania kwestionariuszowego opisanego w rozdziale 12.1. Modelowany przebieg leczenia w praktyce klinicznej poddany był ocenie przez ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Wyniki walidacji zamieszczono w rozdziale 3.5.3.

W przypadku wykorzystania danych dotyczących innych warunków niż polskie, podjęto próbę oceny konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w warunkach polskich.

W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonego modelowania; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekt klinicznych porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

### **3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY**

Na Rysunek 2. przedstawiono ogólną strukturę modelu decyzyjnego. Uwzględniono 3 główne grupy stanów – kompartymenty: „Program lekowy”, „Po skutecznym leczeniu”, „Brak leczenia biologicznego”, oraz stan absorpcyjny „Zgon”.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Czas do ponownego włączenia do programu lekowego (czas do nawrotu) określono na podstawie opublikowanych informacji. Na podstawie zestawienia wyników badań obserwacyjnych ustalono, że prawdopodobieństwo nawrotu w przypadku leków biologicznych jest istotnie wyższe niż wskazuje na to naturalny przebieg choroby (por. rozdział 3.5.2.4.). Nie odnaleziono natomiast dowodów wskazujących, że dłuższe jednorazowe stosowanie leków biologicznych wydłuża czas do nawrotu po

---

zakończeniu leczenia (brak danych wskazujących, że ciągłe stosowanie leku do dwóch lat w miejsce stosowania leku do roku wydłuży czas od zakończenia leczenia biologicznego do wystąpienia nawrotu). Przedstawiony aspekt wyniku przede wszystkim z dostępności danych – opublikowane informacje dotyczą wyłącznie leczenia biologicznego przeprowadzanego bez ograniczeń czasowych, z reguły do tzw. głębokiej remisji (por. rozdziały: 3.5.2.4. i 3.5.2.5.).

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Model w czasie rzeczywistym umożliwia ocenę efektów i kosztów tylko jednego schematu uwzględniającego podawanie leku biologicznego. Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu należy zaktualizować wyniki analizy ekonomicznej (arkusz „Wyniki CEA”) oraz założenia analizy wpływu na budżet (arkusz „Ustawienia BIA”) poprzez uruchomienie odpowiedniego makra przyciskami „GENERUJ WYNIKI DLA WSZYSTKICH LEKÓW BIOLOGICZNYCH”. W modelu dostępne są również inne procedury umożliwiające automatyczne uzyskanie wyników dla wszystkich uwzględnionych interwencji jednocześnie. Szerzej o tym aspekcie w rozdziale 3.10.

Długość cyklu modelu Markowa ustalono na poziomie 4 tygodni (28 dni) przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- zmiennej długości interwałów pomiędzy kolejnymi podaniami leków biologicznych (co tydzień, co dwa tygodnie, co 8 lub co 12 tygodni),
- częstotliwości dokonywania oceny skuteczności klinicznej i wizyt związanych z wydawaniem/podawaniem porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej w Polsce [37].

Ze względu na niewielką długość cyklu oraz obecność interwałów o różnej długości pomiędzy kolejnym podaniem analizowanych leków w ramach analizy nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

### 3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Dane wejściowe modelu obejmują następujące kategorie:

- 1) podstawowe założenia analizy ekonomicznej (próg opłacalności, stopy dyskontowe, horyzont czasowy) przedstawione w części 1. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.3., 3.4. i 3.8.);
- 2) informacje na temat dawek, momentu podawania, momentu oceny skuteczności i maksymalnego czasu terapii w programie lekowym dla każdego z analizowanych leków przedstawione w części 2. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 2.2. i 2.3.);
- 3) charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (wejściowy wiek, masa ciała pacjenta oraz odsetek kobiet) przedstawionej w części 3. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisanej w rozdziale 2.4.);
- 4) danych dotyczących wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych przedstawionych w części 4. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisanych w rozdziale 3.6.3.);
- 5) informacje na temat skuteczności klinicznej i ryzyka zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych przedstawione w części 5. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisano w rozdziałach: 3.6.1. i 3.6.2.);



- 6) dodatkowe informacje na temat przeprowadzonego modelowania (założenia wspólne dla wszystkich leków) przedstawione w części 6. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w niniejszym rozdziale);
- 7) koszty jednostkowe porównywanych interwencji przedstawione w części 7. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane rozdziale 3.7.);
- 8) pozostałe założenia kosztowe (koszty towarzyszące realizacji programu lekowego, koszty dodatkowej opieki pacjentów z analizowanej populacji) przedstawione w części 8. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane rozdziale 3.7.);
- 9) dane dotyczące śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji (wpływ choroby Crohna na prawdopodobieństwo zgonu oraz zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski) przedstawione w części 9. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w niniejszym rozdziale).

W arkuszu „Ustawienia” modelu decyzyjnego przedstawiono bezpośrednie dane wejściowe modelowania; w arkuszach „Dane wejściowe”, „Listy” i „Koszty jedn.” przedstawiono kolejne etapy kalkulacji bezpośrednich danych wejściowych modelowania na podstawie dostępnych danych. Model decyzyjny przedstawiono w arkuszu „Model”.

Jak wspomniano na początku niniejszego opracowania w modelu uwzględniono w pierwszej kolejności dane dotyczące pacjentów z analizowanej populacji leczonych w warunkach polskich; w przypadku braku takich danych uwzględniono informacje z badań klinicznych dla infliksymabu, a jeżeli dane z badań klinicznych nie były wystarczające uwzględniono opublikowane dane dotyczące praktyki klinicznej z innych krajów czy opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

#### **3.5.2.1. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY**

Analogicznie jak w przypadku opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analogicznego problemu decyzyjnego [50], [56], przy ocenie naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano wyniki badania [57].

Badanie [57] dotyczyło analizy z wykorzystaniem procesu Markowa danych klinicznych 173 pacjentów z chorobą Crohna obserwowanych przez 24 lata w Stanach Zjednoczonych.

Zaletą wykorzystania w/w danych jest brak leczenia biologicznego w okresie obserwacji [56].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono zredukowaną przez Bodger i wsp. macierz prawdopodobieństw przejść między stanami procesu Markowa (dane przedstawione w załączniku internetowym do publikacji) [50]. Niemniej jednak poczyniono pewne modyfikacje:

- nie uwzględniono danych dotyczących ryzyka zgonu z poszczególnych stanów klinicznych, gdyż uznano, że okres obserwacji badania [57] nie jest wystarczający do ekstrapolacji przeżycia pacjenta z analizowanej populacji w długich okresach obserwacji, a proponowana przez Bodger i wsp. korekta ryzyka zgonu nie uwzględnia wieku pacjenta tylko okres jaki upłynął od początku okresu obserwacji kohorty badania [57] – prawdopodobieństwo zgonu, jako prawdopodobieństwo zależne od wieku pacjenta analizowano odrębnie w ramach niniejszego opracowania (por. rozdział 3.5.2.8.);
- odrzucono proponowaną przez Bodger i wsp. korektę prawdopodobieństw przejścia ze stanów „Full Response” i „Partial Response” do stanu „Partial Response”, gdyż po zastosowaniu tej korekty suma prawdopodobieństw „wyjścia” ze stanów „Full Response” i „Partial Response” nie dopełniała się do 1 (szczegóły w części 1. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania).

Uwzględnioną w analizie podstawowej macierz prawdopodobieństw przejść między stanami dla naturalnego przebiegu leczenia przypisaną pacjentom z kompartymentu „Brak leczenia biologicznego” oraz „Po skutecznym leczeniu”, w okresie po 6. miesiącu od zakończenia leczenia w programie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Macierz naturalnego przebiegu choroby. Na podstawie [50]. Przedstawiono prawdopodobieństwa dotyczące 8-tygodniowych cykli**

Do stanu: Ze stanu:	<i>Full Response</i>	<i>Partial Response</i>	<i>Non Response</i>	<i>Surgery</i>
<i>Full Response</i>	0,9232	0,0617	0,0081	0,007
<i>Partial Response</i>	0,0735	0,9013	0,017	0,0082
<i>Non Response</i>	0,0758	0,0488	0,8403	0,0351
<i>Surgery</i>	0,5273	0,0771	0,0582	0,3374

Przedstawione prawdopodobieństwa w tabeli powyżej skorygowano do prawdopodobieństw w cyklach 4-tygodniowych z uwzględnieniem standardowych metod opisanych m.in. w następujących publikacjach [12], [13], [56].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkład Dirichlet’a dla wartości w poszczególnych wierszach w/w macierzy z uwzględnieniem liczby pacjentów wykorzystanej przy jej tworzeniu.

W toku aktualizacji danych wejściowych modelu oryginalnego [50] odnaleziono inne badanie dotyczące naturalnego przebiegu choroby Crohna – badanie Odes i wsp. (10-letnia obserwacja 318 pacjentów z Europy) [58].

Uwzględniając w/w źródło danych przeprowadzono redukcję liczby stanów procesu Markowa do 4 wykorzystywanych w niniejszym modelu z wykorzystaniem metod opisanych w [56], za wyjątkiem wykluczenia stanu „Mild” (nie ma powodów przypuszczać, że pacjenci z analizowanej populacji, skoro mogą osiągnąć remisję kliniczną, nie mogą przejść do stanu z łagodną postacią choroby Crohna).

W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane określone na podstawie wyników badania [57], ponieważ dane europejskie [58] uwzględniały również informacje dotyczące pacjentów stosujących leki biologiczne (10 pacjentów z chorobą Crohna poddawanych terapii infliksymabem) oraz dotyczyły krótszego okresu obserwacji.

Sprawdzając poprawność redukcji liczby stanów przeprowadzoną przez Bodger i wsp. [50] w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również redukcję liczby stanów badania [57] przeprowadzoną przy wykorzystaniu metod opisanych w [56].

Wszystkie opcjonalne warianty naturalnego przebiegu choroby zostały zaprezentowane w części 6B arkusza „Ustawienia” i części 1. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do niniejszego opracowania. W części 1. arkusza „Dane wejściowe” modelu przedstawiono także wszystkie przeprowadzone przekształcenia.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy ekonomicznej mając na uwadze wprowadzenie zależnego od wieku prawdopodobieństwa zgonu obliczenia uwzględniające macierz stałych w czasie prawdopodobieństw przejść między stanami zostały wykorzystane w sposób zapewniający zgodność liczebności kohorty w poszczególnych stanach. Wyodrębnienie macierzy dla zredukowanej liczby stanów (z pominięciem zależnego od czasu prawdopodobieństwa zgonu) uwzględniało korektę wysokości tego prawdopodobieństwa, skutkiem czego w każdym cyklu horyzontu czasowego nie tworzono osobnych macierzy przejść – przeprowadzono ocenę obsadzenia stanów klinicznych wśród pacjentów przeżywających do kolejnego cyklu, technicznie wprowadzając hierarchię zdarzeń (najpierw zgon później pozostałe zdarzenia), która jednak jest tylko pozorna, co obrazują poniższe przekształcenia.

Dysponując macierzą prawdopodobieństw przejść między 3 przykładowymi stanami, z 3. stanem absorpcyjnym:

$$\begin{pmatrix} P_{11} & P_{12} & P_{13} \\ P_{21} & P_{22} & P_{23} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Zredukowana macierz dla 2 stanów (z wykluczeniem 3.) wyglądałaby następująco:

$$\begin{pmatrix} P_{11}/(1 - P_{13}) & P_{12}/(1 - P_{13}) \\ P_{21}/(1 - P_{23}) & P_{22}/(1 - P_{23}) \end{pmatrix}$$

Zakładając, że w stanie 1., 2. i 3. mamy w danym cyklu odpowiednio  $X_1, X_2, X_3$ , iloczyn wektora  $X_1, X_2, X_3$  (macierz jednowymiarowa) i pełnej macierzy 6 elementowej będzie tożsamy pod względem obsadzenia stanów 1. i 2. jak iloczyn wektora  $X_1 \cdot (1 - P_{13}), X_2 \cdot (1 - P_{23})$  i zredukowanej macierzy 4-elementowej.

Sposobem opisanym powyżej, poprzez wprowadzenie pozornej hierarchii zdarzeń z pierwszeństwem wykluczenia zgonu, uproszczono stosowane w modelu decyzyjnym procesy Markowa.

### 3.5.2.2. ODSETEK ZABIEGÓW CHIRURGICZNYCH PRZERYWAJĄCYCH LECZENIE W PROGRAMIE

Kryteria wykluczenia z programu lekowego uwzględniają „powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego)” [37], [63].

Nie są dostępne informacje jaki odsetek zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych wśród pacjentów z analizowanej populacji w trakcie leczenia biologicznego stanowi kryterium wykluczenia z tego leczenia. W opracowaniu uwzględniono opinie ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1. i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu – pytanie 9.).

Jeden ekspert nie był w stanie udzielić precyzyjnej odpowiedzi; dwóch pozostałych ekspertów wskazało że 30% zabiegów chirurgicznych prowadzi do przerywania leczenia infliksymabem i ta wartość została uwzględniona w ramach opracowania.

W przypadku adalimumabu – jeden z ekspertów wskazał taki sam odsetek zabiegów przerywających leczenie jak w przypadku infliksymabu (30%) podczas gdy drugi wskazał wartość nieznacznie wyższą (40%).

Na podstawie przedstawionych informacji w ramach niniejszego opracowania założono, że 30% zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych zarówno w trakcie leczenia biologicznego infliksymabem jak i adalimumabem prowadzi do wykluczenia z analizowanego programu lekowego. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano skrajne scenariusze uwzględniające odsetek zabiegów przerywających leczenie biologiczne na poziomie 0 i 100% (scenariusze AW42 i AW43).

### 3.5.2.3. STRUKTURA ODPOWIEDZI NA LECZENIE BIOLOGICZNE

Program lekowy umożliwia kontynuację leczenia biologicznego tylko wśród pacjentów odpowiadających. Zgodnie z informacjami uzyskanym od ekspertów klinicznych odpowiedź w programie definiowana jest jako spadek poziomu CRP lub spadek wyniku specyficznych dla choroby Crohna kwestionariuszy oceny zaawansowania choroby (np. CDAI u dorosłych pacjentów).

[REDACTED]

Przedstawione informacje potwierdzają również wyniki badań klinicznych dla infliksymabu, w ramach których wykazano, że odsetek odpowiedzi nie zależy istotnie od definicji (np. podobny odsetek z odpowiedzią definiowaną jako zmniejszenie liczby przetok o co najmniej 50% i redukcji wyjściowej wartości CDAI o co najmniej 70 punktów; por. rozdział 3.6.1.).

Na podstawie przytoczonych aspektów, analogicznie jak w przypadku modelu oryginalnego [50], w ramach opracowania założono, że chorzy odpowiadający na leczenie biologiczne będą znajdować się w stanach „Full Response” i „Partial Response”. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie biologiczne będą uwzględnieni w stanie „Non Response”.

Strukturę odpowiedzi na leczenie biologiczne ustalono na podstawie wyników badania ACCENT I [66] prezentowanych w opracowaniu [56].

[REDACTED]

Przedstawione dane wykorzystano w odniesieniu do wszystkich leków uwzględnionych w opracowaniu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono granice 95% przedziału ufności dla w/w wartości (scenariusze AW40 i AW41).

### 3.5.2.4. PRAWDOPODOBIENSTWO NAWROTU CHOROBY PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA W PROGRAMIE

Model oryginalny [50] uwzględnia naturalny przebieg choroby po zakończeniu leczenia biologicznego. Ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego zostało przeanalizowane w ramach przeglądu systematycznego [67], [68]. Wyniki przeglądu [67], [68] świadczą, że nawrót choroby po zakończonym leczeniu biologicznym występuje u: 35% pacjentów w okresie 6 miesięcy od zakończenia leczenia, 36% pacjentów w okresie 12 miesięcy od zakończenia leczenia i 49% pacjentów

w okresie >24 miesięcy od zakończenia leczenia, co daje skumulowane ryzyko na poziomie 35% w okresie pierwszych 6 miesięcy, około 1,5% w okresie między 6. a 12. miesiącem i około 21,5% między 12. a 24. miesiącem.

Przeprowadzając symulację skumulowanego ryzyka nawrotu choroby z uwzględnieniem macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami dla naturalnego przebiegu choroby (por. część 3. arkusza „Dane wejściowe” modelu) wykazano, że określone w ramach przeglądu systematycznego [67], [68] ryzyko nawrotu choroby w pierwszych 6 miesiącach po zaprzestaniu leczenia biologicznego jest 6,47-krotnie wyższe niż wskazują obliczenia dla naturalnego przebiegu choroby. W pozostałych okresach różnica nie była taka istotna (0,24-krotnie niższa między 6. a 12. miesiącem i około 1,21-krotnie wyższa między 12. a 24. miesiącem).

Na podstawie przytoczonych danych w modelu uwzględniono wyższe ryzyko nawrotu w trakcie 6 cykli od zakończenia leczenia w programie lekowym. Ze względu na niską liczbę doniesień dotyczących nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia biologicznego w okresie powyżej 6. miesiąca od zakończenia leczenia [67], [68] oraz wykazany powyżej brak znacznej różnicy w odniesieniu do naturalnego przebiegu choroby, od 7. cyklu od zakończenia leczenia biologicznego uwzględniono ryzyko nawrotu na poziomie jak w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

Ryzyko nawrotu w okresie pierwszych 6 miesięcy od zakończenia leczenia biologicznego ustalono na podstawie wyników przeglądu [67], [68] (35%). Wartość została przekonwertowana do prawdopodobieństwa 8-tygodniowego (12,4%) i następnie w ramach modelu do prawdopodobieństwa 4-tygodniowego.

Przedstawione prawdopodobieństwo nawrotu dla cyklu 8-tygodniowego określono przy uwzględnieniu danych 720 pacjentów [67], [68], co przy uwzględnieniu rozkładu beta pozwala określić 95% przedział ufności na: 10,98 – 13,86%. Wartości te uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusze AW44 i AW45).

W/w prawdopodobieństwa zostały uwzględnione do korekty macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami dla naturalnego przebiegu choroby (zmodyfikowano prawdopodobieństwa przejść ze stanów „Full Response” i „Partial Response” – proporcjonalny wzrost prawdopodobieństwa przejścia do stanu „Non Response” kosztem prawdopodobieństw przejść do pozostałych stanów; por. arkusz „Model” skoroszytu dołączonego do opracowania).

### 3.5.2.5. PRAWDOPODOBIENSTWO „GŁĘBOKIEJ” REMISJI

W ramach analizy podstawowej uwzględniono kontynuację leczenia biologicznego w programie u wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie, w tym również pacjentów z remisją kliniczną.

W praktyce możliwa jest sytuacja, w której wśród pacjentów z remisją kliniczną leczenie biologiczne zostaje przerwane ze względu na osiągnięty sukces terapeutyczny (np. wykazanie remisji endoskopowej).

Nie są dostępne informacje pozwalające określić odsetek pacjentów, u których wykazywany jest sukces terapeutyczny i przerwane zostaje leczenie biologiczne przed zakończeniem maksymalnego okresu pobytu pacjenta w programie. [REDACTED]

W części 6F arkusza „Ustawienia” modelu możliwe jest określenie prawdopodobieństwa wystąpienia remisji endoskopowej wśród pacjentów z remisją kliniczną – założono, że remisja endoskopowa i związane z nią przerwanie leczenia w programie możliwe jest od 4. cyklu leczenia w programie.

W ramach analizy podstawowej wartość w/w prawdopodobieństwa ustalono na 0%, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, podczas gdy w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wartości tego parametru na poziomie 5% (ogólnie przyjęty próg istotności) i 100% (wykluczanie z leczenia wszystkich pacjentów z remisją kliniczną) – scenariusze AW46 i AW47.

### 3.5.2.6. SKUTECZNOŚĆ KOLEJNYCH KURSÓW LECZENIA BIOLOGICZNEGO W PROGRAMIE

W rozdziale 3.6.1. wykazano, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymabem na etapie indukcji remisji wynosi 67,0% (95% CI: 58,0 – 75,4%) w przypadku pierwszego zastosowania leku biologicznego u pacjenta.

Model uwzględnia możliwość ponownego włączenia do programu wśród pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego.

Przy ponownym włączeniu do programu możliwe jest odmienne prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie niż w przypadku stosowania leczenia biologicznego u danego pacjenta po raz pierwszy – prawdopodobieństwo odpowiedzi na ponowne zastosowanie leku biologicznego może być: wyższe mając na uwadze, iż pacjenci odpowiadali już na leczenie albo niższe ze względu na wyższą ekspozycję na lek i potencjalny wzrost poziomu przeciwciał obniżających jego skuteczność.

Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji dotyczących efektów klinicznych schematu podawania leków biologicznych analogicznego do warunków polskich w ramach analizy przyjęto, że iloraz szans

(OR) wystąpienia odpowiedzi przy kolejnym włączeniu do programu w odniesieniu do 1. leczenia w programie wyniesie 1 (będzie taki sam jak w przypadku pacjentów po raz pierwszy włączanych do programu).

W/w założenie zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego (eksperti zaakceptowali uwzględnione uproszczenia w przebiegu leczenia i przyjęte założenia, por. rozdział 12.1. i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

W części 6G arkusza „Ustawienia” modelu możliwe jest określenie w/w parametru.

### 3.5.2.7. EFEKT PRZEDŁUŻENIA LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO NA RYZYKO NAWROTU



Na podstawie wyników przeglądu [67], [68] zidentyfikowano źródła informacji odnoszące się do wpływu długości okresu podawania leku biologicznego na ryzyko nawrotu choroby po zaprzestaniu tego leczenia.

Tabela 4. Korelacja długości okresu leczenia biologicznego z ryzykiem nawrotu choroby po zaprzestaniu tego leczenia.

Badanie	Parametr	Jednostka	Średnia	95% LCI	95% UCI	p
[69]	OR	Na dodatkowy miesiąc leczenia	1,01	0,97	1,05	0,669
[70]	RR	Indukcja + leczenie podtrzymujące do końca roku vs. indukacja	0,97	0,60	1,57	0,895
[71]	HR		1,37	0,77	2,44	0,290

Przedstawione informacje świadczą, że nie są dostępne informacje potwierdzające opinie ekspertów klinicznych w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby w przypadku przedłużenia leczenia biologicznego w programie. Z drugiej strony na uwagę zasługuje fakt, iż większość badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu [67], [68] dotyczy innego powodu zakończenia leczenia biologicznego – w badaniach zidentyfikowanych w [67], [68] leczenie było kończone przede wszystkim



ze względu na sukces terapeutyczny; nie odnaleziono danych dotyczących ryzyka nawrotu choroby po leczeniu biologicznym z ograniczeniami czasowymi.

Niemniej jednak na podstawie przedstawionych informacji w ramach analizy ekonomicznej założono, że niezależnie od długości stosowania leku biologicznego w programie ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu tego leczenia będzie takie samo.

W części 5D arkusza „Ustawienia” modelu możliwa jest modyfikacja w/w parametru.

### 3.5.2.8. ŚMIERTELNOŚĆ PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Istotny wpływ choroby Crohna na śmiertelność pacjentów został potwierdzony w ramach większości badań jak i ich meta-analiz. Część meta-analiz badań obserwacyjnych podważa tezę o wyższym ryzyku zgonu pacjentów z chorobą Crohna w odniesieniu do osób z populacji generalnej, niemniej jednak badania populacyjne z krajów skandynawskich potwierdzają ten aspekt [76].

Na podstawie przeglądu [76] zidentyfikowano źródło o najwyższej wiarygodności – 30-letnie, populacyjne badanie w Danii [77], które zostało wykorzystane w ramach niniejszej analizy ekonomicznej do oceny ryzyka zgonu w każdym cyklu horyzontu czasowego.

Na podstawie w/w badania ustalono, że diagnoza choroby Crohna związana jest ze wzrostem śmiertelności w odniesieniu do osób z populacji generalnej na poziomie HR=1,73 (95% CI: 1,67 do 1,80) [77]. Analogiczne wnioski otrzymano w ramach badania populacyjnego w Finlandii [96].

W ramach analizy podstawowej zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej zostało skorygowane przez w/w wartość otrzymując specyficzne dla pacjentów z chorobą Crohna prawdopodobieństwo zgonu.

Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej zostało określone na podstawie tablicy trwania życia osoby z populacji generalnej Polski w 2014 roku [54].

W opracowaniu założono, że prawdopodobieństwo zgonu będzie takie same dla wszystkich uwzględnionych stanów klinicznych. Nie odnaleziono dowodów potwierdzających odmienne ryzyko zgonu z poszczególnych stanów klinicznych modelu dla naturalnego przebiegu choroby [57], [58]. Okres obserwacji tych badań wydaje się również niewystarczający do uchwycenia tego typu zależności, o czym informują również autorzy modelu oryginalnego (dla kohorty z badania [57] wykazano istotny wpływ na ryzyko zgonu wyłącznie dla wieku pacjenta) [50].

Również przyjęty przez autorów modelu oryginalnego [50] wzrost ryzyka zgonu w przypadku leczenia biologicznego w odniesieniu do pacjentów nie stosujących leków biologicznych nie znajduje potwierdzenia w dostępnych dowodach. Dostępne informacje mogą wskazywać na nieistotny trend wzrostu ryzyka zgonu po zastosowaniu leczenia biologicznego [50], [56], ale wynikać on może jedynie z faktu, iż leki biologiczne stosowane są przede wszystkim u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą i identyfikacja pacjentów z grupy kontrolnej może nie być możliwa lub wiązać się z istotnymi ograniczeniami.

Parametry dotyczące zakładanego ryzyka zgonu pacjentów z chorobą Crohna zamieszczono w części 9. arkusza „Ustawienia” (od wiersza 223.).

### **3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONEGO MODELOWANIA**

Przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzone w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń; technicznie wyłącznie obliczenia


dotyczące przejść między stanami związanymi z odpowiedzią na leczenie i zabiegiem chirurgicznym modelowano jako zdarzenia statyczne),

- agregacja (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane ekspertów (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów lub opinie ekspertów klinicznych wykorzystano przy weryfikacji odnalezionych informacji).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z autorami niniejszego opracowania.



Ekspert 1. wskazał na możliwość wyłącznie przerwania leczenia w sytuacji wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych, niemniej jednak w opracowaniu wykorzystano informacje na temat ryzyka dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych określonego na podstawie badań klinicznych – uwzględniono trwałе zaprzestanie leczenia z tych powodów (wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że z grona działań niepożądanych będących powodem zaprzestania leczenia wykluczono te działania, które powodowały wyłącznie przerwanie leczenia na okres terapii działania niepożądanego).

Ekspert 2. wskazał na możliwość sekwencyjnego wykorzystania leków biologicznych w programie, niemniej jednak ze względu na konieczność porównania technologii nie uwzględniono modelu sekwencyjnego.

Na podstawie przedstawionych informacji należy uznać, iż modelowany przebieg leczenia w zadowalającym stopniu odzwierciedla praktykę kliniczną w Polsce.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 32-bitowej wersji MS Excel® 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Funkcjonowanie modelu może nie być poprawne we wcześniejszych wersjach programu. Otwarcie skoroszytu w wersjach Excel 2007 i 2010 może przebiegać dłużej niż w wersji 2013; otwieranie skoroszytu w wersjach wcześniejszych niż Excel 2007 może się nie powieść lub wiązać się z jego nieprawidłowym działaniem.

### **3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [40].

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeglądzie [40].

W rozdziale 3.6.1. opisano założenie związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji; w rozdziale 3.6.2. omówiono założenia związane z ryzykiem dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych.

W rozdziale 3.6.3. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z chorobą Crohna znajdujących się w stanach klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

#### **3.6.1. SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI**

Mając na uwadze zakres modelowania uwzględniający również etap indukcji w analizowanym programie lekowym, na podstawie dostępnych danych klinicznych dla infliksymabu oceniono prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po jego zastosowaniu.

Ponieważ do analizowanego programu kwalifikują się zarówno pacjenci z chorobą Crohna cechującą się przetokami jak i również pacjenci bez przetok w opracowaniu uwzględniono wszystkie dostępne randomizowane badania kliniczne [66], [109]-[111].

Dostępne informacje na temat prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu infliksymabu zestawiono w tabeli poniżej (szczegóły w części 9. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania).

**Tabela 6. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymabem.**

Badanie	Definicja odpowiedzi	Moment oceny odpowiedzi	Liczba pacjentów	Liczba odpowiadających	Prawdopodobieństwo odpowiedzi
ACCENT I [66]	spadek CDAI o co najmniej 70 punktów i co najmniej 25% wejściowej wartości	2 tydzień, po 1 dawce	573	335	58,5%
ACCENT II [109]	co najmniej 50% redukcja przetok przez 4 tygodnie	14? tydzień, po 3 dawkach	282	195	69,1%
Targan i wsp. [110]	spadek CDAI o co najmniej 70 punktów	2 tydzień po 1 dawce	27	22	81,5%
Present i wsp. [111]	co najmniej 50% redukcja przetok przy dwóch kolejnych wizytach	Po 3 dawce	31	21	67,7%

Mając na uwadze różne definicje odpowiedzi, odmienną definicję odpowiedzi w każdym z w/w badań i istotną heterogenność wyniku ( $p=0,0027$  oceniając testem Q) meta-analizę w/w danych przeprowadzono z uwzględnieniem modelu efektów losowych.

Ustalono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymabem wynosi 67,0% (95% CI: 58,0 – 75,4%).

Mając na uwadze: wyniki opublikowanych meta-analiz sieciowych [74], [81], wyniki badań obserwacyjnych [78], [97], opinię wszystkich ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym w ramach analizy założono brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie infliksymabem i adalimumabem (OR odpowiedzi na leczenie dla porównania infliksymabu z adalimumabem ustalono na 1).

Parametry i założenia dotyczące etapu indukcji w analizowanym programie lekowym znajdują się w części 5A arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

W modelu oryginalnym wśród pacjentów odpowiadających na leczenie infliksymabem i adalimumabem, macierz prawdopodobieństw przejść między stanami została skorygowana w oparciu

o przeprowadzone przez autorów modelu zestawienie wyników symulacji naturalnego przebiegu choroby z wynikami grup pacjentów stosujących infliksymab i adalimumab z badań klinicznych [50]. Podejście zastosowane w [50] niweluje wiarygodność wewnętrzną badań klinicznych i odzwierciedla de facto naiwne porównanie wyników grup infliksymabu i adalimumabu z badań klinicznych bez adiustacji względem wspólnego komparatora. Co więcej autorzy [50] uwzględnili różne metody korekty prawdopodobieństw przejść między stanami dla infliksymabu i adalimumabu.

Mając na celu przeprowadzenie korekty macierzy uwzględniającej względne wyniki badań klinicznych i na tej podstawie zachowujących wiarygodność wewnętrzną randomizowanych badań klinicznych w ramach niniejszego opracowania do korekty macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami w trakcie leczenia podtrzymującego wykorzystano wyniki opublikowanej meta-analizy sieciowej dla utrzymania remisji po zastosowaniu infliksymabu w miejsce placebo (OR=2,80; 95% CrI: 1,80 – 4,50) [74].

Efekt utrzymania remisji modelowano poprzez zmianę ryzyka utraty odpowiedzi i utraty remisji (przejścia ze stanu „Full Response” do stanów „Partial Response” i „Non Response”; przejścia ze stanu „Partial Response” do stanu „Non Response”) przy wykorzystaniu w/w OR dla utrzymania remisji. Zastosowane przekształcenie jest poprawne dla założenia, że: 100% - odsetek utraty remisji jest tożsamy z odsetkiem pacjentów utrzymujących remisje. Niemniej jednak jak wykazała symulacja przedstawiona w części 5. arkusza „Dane wejściowe” zastosowane podejście należy traktować jako konserwatywne gdyż zmniejsza dodatkowy efekt kliniczny infliksymabu (odsetek remisji klinicznych pod koniec roku) o około 16% (około 12% bezwzględnej zmiany odsetka remisji). Jest więc podejściem konserwatywnym.

Co więcej takie podejście umożliwiło osobne modelowanie rezygnacji z powodu działań niepożądanych, gdyż często w analizach wyników badań klinicznych pacjenci rezygnujący traktowani byli jako nieodpowiadający lub bez remisji klinicznej (np. odsetek odpowiadających definiowany jako iloraz liczby odpowiadających pacjentów w danym punkcie czasowym i liczby pacjentów na początku badania, bez uwzględnienia pacjentów utraconych z obserwacji).

Uwzględnione podejście analogiczne jest do zastosowanego w ramach modelu [56], z tą różnicą, że w niniejszym opracowaniu uwzględniono względne parametry oceny skuteczności leczenia podtrzymującego.

Mając na uwadze: wyniki opublikowanych meta-analiz sieciowych [74], [81], wyniki badań obserwacyjnych [78], [97], opinię wszystkich ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym w ramach analizy założono brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie

utrzymania remisji w trakcie leczenia infliksymabem i adalimumabem (OR utrzymania remisji dla porównania infliksymabu z adalimumabem ustalono na 1).

Niwelując możliwość zduplikowania efektu leczenia podtrzymującego, dodatkowy efekt stosowania leków biologicznych modelowano wyłącznie poprzez utrzymanie remisji – nie uwzględniono dodatkowego parametru określającego utrzymanie odpowiedzi, tylko założono, że będzie ono proporcjonalne do utrzymania remisji.

Parametry i założenia dotyczące etapu podtrzymującego (utrzymanie remisji) w analizowanym programie lekowym znajdują się w części 5B arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [50], w opracowaniu uwzględniono wpływ stosowania leczenia biologicznego na prawdopodobieństwo wystąpienia zabiegu chirurgicznego. W analizie podstawowej uwzględniono redukcję ryzyka zabiegu chirurgicznego raportowaną na poziomie 0,45, zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w [50]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono skrajny zakres w/w wartości raportowany również dla modelu oryginalnego (od 0,1 do 0,9 – scenariusze AW27 i AW28) [50].

Redukcję ryzyka zabiegu chirurgicznego uwzględniono tylko w okresie stosowania leków biologicznych. Dane z praktyki klinicznej potwierdzają przyjętą wartość redukcji ryzyka zabiegu chirurgicznego [72], [73], [79], [80].

Parametry i założenia dotyczące wpływu leczenia biologicznego na ryzyko zabiegu chirurgicznego znajdują się w części 5C arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

### **3.6.2. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI**

Oceny prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania analizowanych leków z powodu występowania działań niepożądanych (zdarzenia trwale wykluczające z leczenia) dokonano na podstawie dostępnych badań klinicznych dla infliksymabu.

Dostępne informacje na temat ryzyka dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Skumulowane ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych.**

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba rezygnujących z powodu działań niepożądanych	Skumulowane ryzyko	Średni liczba dawek	Średnia liczba tygodni leczenia	Maksymalny okres obserwacji (tygodnie)
ACCENT I [66]	193	29	15,0%	6,7	35,60	54
ACCENT II [109]	138	5	3,6%	7,5	42,00	54
Targan i wsp. [110]	27	0	0,0%	Brak danych	-	12
Present i wsp. [111]	31	0	0,0%	Brak danych	-	26

W ramach meta-analizy badań [66], [109] (model meta-analizy stabilizującej wariancję i efekty losowe ze względu na istotną heterogenność danych –  $p=0,0003$  oceniając testem Q; syntezie poddano badania z podobnym okresem obserwacji) ustalono, że średnie skumulowane ryzyko dyskontynuacji leczenia infliksymabem wynosi 8,8% (95% CI: 1,1% do 22,8%).

Przedstawione ryzyko dotyczy całego okresu obserwacji badań klinicznych. W praktyce nie jest pewne czy zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych dotyczy wszystkich pacjentów niezależnie od ekspozycji na lek biologiczny, tylko pacjentów na początku leczenia biologicznego czy może wyłącznie pacjentów leczonych biologicznie przez pewien okres.

Ekspertów klinicznych zapytano o ten aspekt (wyniki przedstawiono w tabeli poniżej)



Na podstawie przedstawionych informacji w ramach analizy podstawowej założono, że dyskontynuacja leczenia biologicznego z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych będzie obserwowana w trakcie pierwszych 3 cykli 4-tygodniowych (zaokrąglona do pełnych cykli 4-tygodniowych średnia z odpowiedzi ekspertów).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano opcjonalne okresy występowania dyskontynuacji leczenia biologicznego – 1 cykl 4-tygodniowy (minimalna z odpowiedzi ekspertów) w scenariuszu AW34, 5 cykli 4-tygodniowych (maksymalna z odpowiedzi ekspertów) w scenariuszu AW35 i 26 cykli w ramach



scenariusza AW36 (stałe prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych w całym okresie leczenia biologicznego).

Wyniki meta-analizy sieciowej [74] sugerują, że stosowanie adalimumabu w leczeniu choroby Crohna w miejsce infliksymabu może wiązać się z niższym ryzykiem dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych (OR dla porównania adalimumabu vs. infliksymab 0,18; 95% CrI: 0,09 – 0,34).

Pomimo, iż w/w aspekcie nie potwierdzają dostępne informacje kliniczne [78], [97], wyniki meta-analizy sieciowej [74] dla rezygnacji z leczenia niezależnie od powodu (brak istotnych różnic) i opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym, w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyższe ryzyko dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu infliksymabu.

Uwzględniono odwrotność estymatora raportowanego w [74]: 5,56 w ramach analizy podstawowej, 2,94 i 11,11 w ramach analizy wrażliwości (scenariusze AW31 i AW32). W ramach scenariusza AW33 analizy wrażliwości uwzględniono brak różnic w ryzyku dyskontynuacji pomiędzy infliksymabem i adalimumabem (OR=1).

Parametry i założenia dotyczące dyskontynuacji leczenia biologicznego z powodu działań niepożądanych znajdują się w części 5E arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

### 3.6.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portale internetowe AOTMiT ([www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z chorobą Crohna a także wpływu uwzględnionych punktów końcowych badań klinicznych na wysokość tych wag.

Mając na uwadze różnorodność dostępnych źródeł informacji dotyczących oceny jakości życia pacjentów z chorobą Crohna przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz wag użyteczności pacjentów znajdujących się w co najmniej takich stanach klinicznych jak modelowano w opracowaniu. Tym samym uwzględniono wyłącznie źródła informacji przedstawiające łącznie informacje dotyczące co najmniej następujących stanów klinicznych: remisja kliniczna, brak remisji klinicznej (postać aktywna choroby, brak odpowiedzi na leczenie, zaawansowana postać choroby, itp.) i zabieg chirurgiczny.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z chorobą Crohna w stanach klinicznych uwzględnionych w opracowaniu – co najmniej wagi użyteczności dla stanów: remisja kliniczna, brak remisji klinicznej (postać aktywna choroby, brak odpowiedzi na leczenie, zaawansowana postać choroby, itp.) i zabieg chirurgiczny,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanej powyżej, wyniki alternatywnych metod konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji (np. przy braku wag użyteczności dotyczących zabiegów chirurgicznych – założenia dotyczące wysokości wagi życia tych zabiegów).

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone z zastosowaniem kwestionariusza SF-36, innych kwestionariuszy generycznych lub kwestionariuszy specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej nie podające wyników konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- pierwotne lub wtórne źródła mające na celu wykazanie redukcji jakości życia / niższych wag użyteczności wśród pacjentów z chorobą Crohna w odniesieniu do osób z populacji generalnej lub

pacjentów z innymi schorzeniami (badania mające na celu wykazanie wyłącznie wpływu choroby Crohna na jakość życia),

- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia lub standardowe metody bez konwersji do wag użyteczności,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja,
- brak pełnego tekstu (np. streszczenie konferencyjne – brak możliwości pełnej oceny metod i wyników zidentyfikowanego źródła; streszczenia konferencyjne odrzucano na etapie oceny streszczeń; abstrakt konferencyjny włączano jedynie w przypadku, kiedy stanowił uzupełnienie do badania pełnotekstowego uwzględnionego w przeglądzie przy braku alternatywnego źródła pełnotekstowego, tj. dane dotyczące wag użyteczności przedstawione wyłącznie w streszczeniu konferencyjnym).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

W opracowaniu wykorzystano kwerendę dla źródeł informacji dotyczących jakości życia stosowaną przez *Technology Assessment Group* (TAG; grupa ekspertów oceniająca m.in. wnioski o objęcie refundacją leków składane do NICE) przedstawione m.in. w raporcie [59].

Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP. Wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [60] (opublikowane tłumaczenie pierwotnego, pełnego filtru NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

Ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszkanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości

jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE; por. rozdział 6.2.) [61], [62].

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru opublikowanych źródeł informacji na temat jakości życia przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
1	exp Life Tables/	1	"Life Tables"[Mesh]	1	'life table'/exp
2	exp "Quality of Life"/	2	"Quality of Life"[Mesh]	2	'quality of life'/exp
3	Health Status/	3	"Health Status"[Mesh:NoExp]	3	'health status'/de
4	exp Health Status Indicators/	4	"Health Status Indicators"[Mesh]	4	'health status indicator'/exp
5	(utilit\$ approach\$ or health gain or hui or hui2 or hui 2 or hui3 or hui 3).ti,ab.	5	utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]	5	('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti
6	(health measurement\$ scale\$ or health measurement\$ questionnaire\$).ti,ab.	6	health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]	6	('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti
7	(standard gamble\$ or categor\$ scal\$ or linear scal\$ or linear analog\$ or visual scal\$ or magnitude estmat\$).ti,ab	7	standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]	7	('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab
8	(time trade off\$ or rosser\$ classif\$ or rosser\$ matrix or rosser\$ distress\$ or hrqol).ti,ab.	8	time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]	8	('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti
9	(index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb).ti,ab.	9	index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]	9	('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti
10	(rating scale\$ or multiattribute\$ health ind\$ or multi attribute\$ health ind\$).ti,ab.	10	rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]	10	('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti
11	(health utilit\$ index or health utilit\$ indices).ti,ab.	11	health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]	11	('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti
12	(multiattribute\$ theor\$ or multi attribute\$ theor\$ or multiattribute\$ analys\$ or multi attribute\$ analys\$).ti,ab.	12	multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]	12	('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti
13	(health utilit\$ scale\$ or classification of illness state\$ or 15d or 15 d or 15 dimension).ti,ab.	13	health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]	13	('health utilit\$ scales\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti
14	(health state\$ utilit\$ or 12d or 12 d or 12 dimension).ti,ab.	14	health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]	14	('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti
15	well year\$.ti,ab.	15	well year*[tiab]	15	'well year\$':ab,ti
16	(multiattribute\$ utilit\$ or multi attribute\$ utilit\$).ti,ab.	16	multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]	16	('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti

Nr	OIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
17	health utilit\$ scale\$.ti,ab.	17	health utility* scale*[tiab]	17	'health utilit\$ scale\$':ab,ti
18	(qol or 5d or 5-d or 5 dimension or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol).ti,ab.	18	qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]	18	(qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti
19	(qualy or qaly or qualys or qalys or quality adjusted life year\$).ti,ab.	19	qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]	19	(qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti
20	life year\$ gain\$.ti,ab.	20	life year* gain*[tiab]	20	'life year\$ gain\$':ab,ti
21	willingness to pay.ti,ab.	21	willingness to pay[tiab]	21	'willingness to pay':ab,ti
22	(hye or hyes or health\$ year\$ equivalent\$).ti,ab.	22	hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]	22	(hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti
23	(person trade off\$ or person tradeoff\$ or time tradeoff\$ or time trade off\$).ti,ab.	23	person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]	23	('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti
24	theory utilit\$.ti,ab.	24	theory utilit*[tiab]	24	'theory utilit\$':ab,ti
25	life table\$.ti,ab.	25	life table*[tiab]	25	'life table\$':ab,ti
26	health state\$.ti,ab.	26	health state*[tiab]	26	'health state\$':ab,ti
27	(sf36 or sf 36).ti,ab.	27	sf36[tiab] OR sf 36[tiab]	27	(sf36 or 'sf 36'):ab,ti
28	(short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab.	28	short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]	28	('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti
29	(6d or 6-d or 6 dimension).ti,ab.	29	6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab]	29	(6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti
30	or/1-29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	letter.pt.	31	letter[pt]	31	letter:it
32	editorial.pt.	32	editorial[pt]	32	editorial:it
33	historical article.pt.	33	historical article[pt]	33	'historical article':it
34	comment.pt.	34	comment[pt]	34	comment:it

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
35	or/31-34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34
36	30 not 35	36	#30 NOT #35	36	#30 NOT #35
37	Animals/	37	animals[mesh:noexp]	37	'animal'/de
38	Humans/	38	humans[mesh]	38	'human'/exp
39	37 not (38 and 37)	39	#37 NOT (#37 AND #38)	39	#37 NOT (#37 AND #38)
40	36 not 39	40	#36 NOT #39	40	#36 NOT #39

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.08.2015).

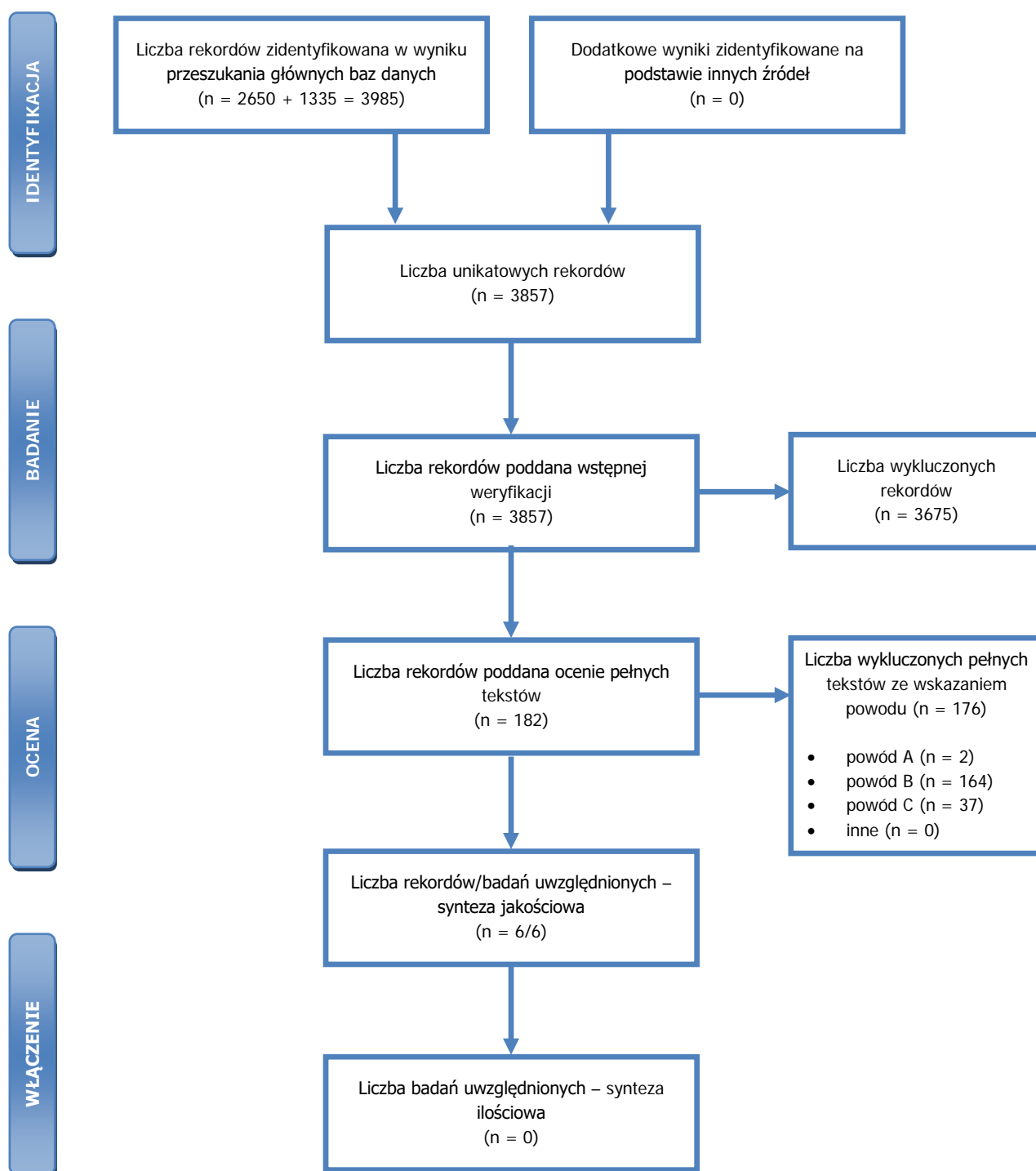
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<p><b>Populacja</b></p> <p>PubMed: <i>"crohn disease"[MeSH Terms] OR crohn's[tiab] OR crohn[tiab]</i></p> <p>EMBASE: <i>'Crohn disease'/exp/m] OR Crohn:ab,tl</i></p>	43 038	58 510
#2	<p><b>Filtr TAG</b></p> <p>PubMed: <i>("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hul[tiab] OR hul2[tiab] OR hul 2[tiab] OR hul3[tiab] OR hul 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]) OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]) OR (rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dlmension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dlmension[tiab])</i></p>	486 504	504 180

	Kwerendy	Wynik	
	<p><i>OR (well year*[tiab]) OR (multiaattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]) OR (health utilitly* scale*[tiab]) OR (qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dmlension[tiab] OR quality of llife[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]) OR (qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted llife year*[tiab]) OR (life year* gain*[tiab]) OR (willingness to pay[tiab]) OR (hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]) OR (theory utilit*[tiab]) OR (life table*[tiab]) OR (health state*[tiab]) OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]) OR (6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dmlension[tiab])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh:noexp] NOT (animals[mesh:noexp] AND humans[mesh]))</i></p> <p>EMBASE: ('life table'/exp OR 'quality of llife'/exp OR 'health status'/de OR 'health status indicator'/exp OR ('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti OR ('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti OR ('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab OR ('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti OR ('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti OR ('rating scale\$' or 'multiaattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti OR ('multiaattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiaattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scale\$' or 'classflcation of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dmlension'):ab,ti OR ('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dmlension'):ab,ti OR 'well year\$':ab,ti OR ('multiaattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti OR 'health utilit\$ scale\$':ab,ti OR (qol or 5d or '5-d' or '5 dmlension' or 'quality of llife' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti OR (qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted llife year\$'):ab,ti OR 'life year\$ gain\$':ab,ti OR 'willingness to pay':ab,ti OR (hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti OR ('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti OR 'theory utilit\$':ab,ti OR 'life table\$':ab,ti OR 'health state\$':ab,ti OR (sf36 or 'sf 36'):ab,ti OR ('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti OR (6d or '6-d' or '6 dmlension'):ab,ti) NOT (letter:it OR editorial:it OR 'historical article':it OR comment:it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp))</p>		
#3	<p><b>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</b></p> <p>PubMed: #1 AND #2</p> <p>EMBASE: #1 AND #2 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</p>	2650	1335
Suma rekordów		2650 + 1335 = 3985	



Kwerendy		Wynik
Liczba unikatowych rekordów:		3857
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły i streszczenia:		3857
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		182
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk In Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [43] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluatons</i> ) dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu lub przeglądu bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		0
Dodatkowe wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla haseł: „CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY” i „JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY”:		0
Łączna liczba rekordów poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty:		182
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	176
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	2
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	164
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	37
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		<u>6 rekordów (6 badań)</u>

\* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 6 badań (wszystkie analizy ekonomiczne uwzględniające założenia dotyczące wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych).

Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych pacjentów z chorobą Crohna.**

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności																			
[50]	Konwersja wyników badań klinicznych dla adalimumabu (CDAI) do wag użyteczności określanych metodą EQ-5D z wykorzystaniem opublikowanego algorytmu konwersji oraz założenia własne w zakresie wagi użyteczności zabiegu chirurgicznego	<p>Przedstawiono wagi użyteczności (6,5-krotne wartości raportowane w badaniu dla cykli 8-tygodniowych):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Średnia waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full Response</td> <td>0,8320</td> <td>0,0085</td> </tr> <tr> <td>Partial Response</td> <td>0,6890</td> <td>0,0085</td> </tr> <tr> <td>Non Response</td> <td>0,4225</td> <td>0,0085</td> </tr> <tr> <td>Surgery</td> <td>0,7296</td> <td>0,0085</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Średnia waga użyteczności	SE	Full Response	0,8320	0,0085	Partial Response	0,6890	0,0085	Non Response	0,4225	0,0085	Surgery	0,7296	0,0085				
Stan	Średnia waga użyteczności	SE																			
Full Response	0,8320	0,0085																			
Partial Response	0,6890	0,0085																			
Non Response	0,4225	0,0085																			
Surgery	0,7296	0,0085																			
[52]	Wyniki opublikowanego badania klinicznego dotyczącego zależnej od stopnia zaawansowania wagi użyteczności (metoda SG) oraz założenia własne w zakresie wagi użyteczności zabiegu chirurgicznego	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Opis stanu źródła</th> <th>Waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full Response / Remission</td> <td>Mild (remission, surgical remission)</td> <td>0,82</td> <td>0,03822808</td> </tr> <tr> <td>Partial Response</td> <td>Moderate (drug responsive)</td> <td>0,73</td> <td>0,044175617</td> </tr> <tr> <td>Non Response</td> <td rowspan="2">Severe (drug refractory, surgery)</td> <td>0,54</td> <td>0,049592398</td> </tr> <tr> <td>Surgery</td> <td>0,54</td> <td>0,049592398</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE	Full Response / Remission	Mild (remission, surgical remission)	0,82	0,03822808	Partial Response	Moderate (drug responsive)	0,73	0,044175617	Non Response	Severe (drug refractory, surgery)	0,54	0,049592398	Surgery	0,54	0,049592398
Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE																		
Full Response / Remission	Mild (remission, surgical remission)	0,82	0,03822808																		
Partial Response	Moderate (drug responsive)	0,73	0,044175617																		
Non Response	Severe (drug refractory, surgery)	0,54	0,049592398																		
Surgery		0,54	0,049592398																		
[56]	Wyniki opublikowanego badania klinicznego dotyczącego zależnej od stopnia zaawansowania wagi użyteczności (metoda TTO) oraz założenia własne w zakresie wagi użyteczności zabiegu chirurgicznego (waga użyteczności stanu EQ-5D nr 22222)	<p>Przedstawiono wagi użyteczności (13-krotne wartości raportowane w badaniu dla cykli 4-tygodniowych):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Średnia waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full Response</td> <td>0,8200</td> <td>0,0382</td> </tr> <tr> <td>Partial Response</td> <td>0,7300</td> <td>0,0442</td> </tr> <tr> <td>Non Response</td> <td>0,5400</td> <td>0,0496</td> </tr> <tr> <td>Surgery</td> <td>0,5400</td> <td>0,0496</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Średnia waga użyteczności	SE	Full Response	0,8200	0,0382	Partial Response	0,7300	0,0442	Non Response	0,5400	0,0496	Surgery	0,5400	0,0496				
Stan	Średnia waga użyteczności	SE																			
Full Response	0,8200	0,0382																			
Partial Response	0,7300	0,0442																			
Non Response	0,5400	0,0496																			
Surgery	0,5400	0,0496																			
[106]	Wyniki opublikowanych badań klinicznych – osobno dla pacjentów bez zabiegów chirurgicznych i osobno dla pacjentów po zabiegu chirurgicznym	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Opis stanu źródła</th> <th>Waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full Response</td> <td>Remission</td> <td>0,83</td> <td>0,083</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE	Full Response	Remission	0,83	0,083											
Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE																		
Full Response	Remission	0,83	0,083																		

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności			
		/ Remission			
		Partial Response	Active	0,55	0,055
		Non Response	Nonresponding active	0,4	0,04
		Surgery	Surgery	0,73	0,073
[107]	Na podstawie [106] ze zmianą definicji stanów i dotyczących ich wag użyteczności	<b>Stan modelu</b>	<b>Opis stanu źródła</b>	<b>Waga użyteczności</b>	<b>SE</b>
		Full Response / Remission	Remission (HBI <3)	0,83	0,073979592
		Partial Response	Clinical recurrence (HBI >3)	0,55	0,102040816
		Non Response	Clinical recurrence (HBI >3)	0,55	0,102040816
		Surgery	Surgery	0,4	0,102040816
[108]	Wyniki opublikowanych badań klinicznych – osobno dla pacjentów bez zabiegów chirurgicznych i osobno dla pacjentów po zabiegu chirurgicznym Takie same źródła jak w przypadku analizy [106] z innymi wagami użyteczności	<b>Stan modelu</b>	<b>Opis stanu źródła</b>	<b>Waga użyteczności</b>	<b>SE</b>
		Full Response / Remission	Remission	0,83	0,083
		Partial Response	Active	0,55	0,055
		Non Response	Nonresponding active	0,55	0,055
		Surgery	Surgery	0,73	0,073

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wagi użyteczności z modelu oryginalnego gdyż dotyczą one bezpośrednio pacjentów stosujących leki biologiczne, a wysokość określonych wag użyteczności zbieżna jest z pozostałymi źródłami.

Wszystkie pozostałe źródła informacji zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusze AW15 – AW20).

Przedstawione powyżej zależne od stanu klinicznego wagi użyteczności zostały uwzględnione w ramach niniejszego opracowania jako multiplikatory zależnych od wieku wag użyteczności osób z populacji polskiej [75].

Wprowadzając w/w modyfikację do modelu oryginalnego [50] osiągnięto zmniejszenie wag użyteczności w miarę starzenia się kohorty.

Na uwagę zasługuje, że charakter modyfikacji (iloczyn wag użyteczności) powoduje redukcję obserwowanych różnic w użyteczności pomiędzy stanami klinicznymi choroby Crohna. Przykładowo różnica pomiędzy wagą remisji i wagą braku odpowiedzi raportowana w [50] na poziomie około 0,41 nie będzie obserwowana w modelu – jej wartość będzie zredukowana do zakresu od 0,40 wśród chorych w wieku poniżej 25 roku życia do 0,30 wśród osób powyżej 75 roku życia.

Wykorzystane w opracowaniu wagi użyteczności osób z populacji ogólnej Polski przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski [75]. Metoda EQ-5D-3L.**

Wiek	Średnia	SE	95% CI	
<25	0,9680	0,0030	0,9621	0,9739
25-34	0,9620	0,0030	0,9561	0,9679
35-44	0,9430	0,0030	0,9371	0,9489
45-54	0,9030	0,0060	0,8912	0,9148
55-64	0,8610	0,0060	0,8492	0,8728
65-74	0,8150	0,0090	0,7974	0,8326
75+	0,7300	0,0140	0,7026	0,7574

### 3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia pacjentów z chorobą Crohna spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [63] w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Remsima® w leczeniu analizowanych pacjentów przez okres do dwóch lat w odniesieniu do stosowania opcjonalnych

technologii refundowanych – infliksymbabu i adalimumabu stosowanych w analizowanym programie przez maksymalnie jeden rok (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

Dane kosztowe zebrano w sierpniu 2015 roku (z datą odcięcia 28 sierpnia 2015 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [45]-[49], [99]-[104] (sierpień 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2015 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu

jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednio dane wejściowe modelowania.

Przy ocenie kosztów towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego oraz kosztów dodatkowej opieki nad pacjentami spełniającymi kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego).

### 3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z chorobą Crohna w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków,
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programu lekowego,
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego,
- koszt opieki wspomagającej/ dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku [44]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [44].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) – świadczenia w zakresie gastroenterologii (02.1050.001.02), 02.7250.072.02 badania rezonansu magnetycznego (RM) i 02.0000.079.02 badania endoskopowe przewodu pokarmowego – kolonoskopia*	9,22 PLN
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN**
Punkt za świadczenia z zakresu 11.0000.047.02 żywienie pozajelitowe w warunkach domowych i 11.0000.048.02 żywienie dojelitowe w warunkach domowych*	11,10 PLN

\* analizując umowy świadczeniodawców z NFZ ustalono, że cena punktu jest taka sama za wszystkie wymienione świadczenia;

\*\* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono arkusza „Koszty jedn.” modelu decyzyjnego.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod grupy / kod zakresu	Kod produktu	Nazwa	Wycena	Koszt	Źródło
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt.	32,26 PLN	[102]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0 pkt.	64,52 PLN	[102]
W01	5.30.00.0000001	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	4,0 pkt.	36,87 PLN	[102]
Z10	5.31.00.0000010	Wlew dożylny innej substancji leczniczej	7,0 pkt.	64,52 PLN	[102]
11.0000.047.02	5.10.00.0000007	żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych - osobodzień	20,0 pkt.	221,97 PLN	[101]
11.0000.048.02	5.10.00.0000050	żywienie dojelitowe w warunkach domowych - osobodzień	8,0 pkt.	88,79 PLN	[101]
02.0000.079.02	5.06.00.0000902	kolonoskopia diagnostyczna	30,0 pkt.	276,53 PLN	[104]
02.7250.072.02	5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	55,0 pkt.	506,97 PLN	[104]



Kod grupy / kod zakresu	Kod produktu	Nazwa	Wycena	Koszt	Źródło
F51	5.51.01.0006051	Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	153,0 pkt.	7 956,00 PLN	[100]
F52	5.51.01.0006052	Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	120,0 pkt.	6 240,00 PLN	[100]
F58	5.51.01.0006058	Choroby zapalne jelit	80,0 pkt.	4 160,00 PLN	[100]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,0 pkt.	104,00 PLN	[45]
-	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9,0 pkt.	468,00 PLN	[45]
-	5.08.08.0000040 (5.08.08.0000041)	Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem (u dzieci)	54,0 pkt.	2 808,00 PLN	[46]

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż porównywane (szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [42]. Standardowa opieka.**

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Świadczenioborca	NFZ
Azathioprinum	1 mg	0,0015 PLN	0,0108 PLN
Mercaptopurinum	1 opakowanie	3,2000 PLN	24,9200 PLN
Mesalazinum	1 mg	0,0003 PLN	0,0015 PLN
Prednisonum	1 mg	0,0416 PLN	0,0438 PLN
Ferrum	1 tabl.	0,3646 PLN	0,0000 PLN
Cyanocobalaminum (vit. B12)	1 opakowanie	2,4700 PLN	5,7700 PLN
Vit. D3	1 opakowanie	19,3446 PLN	0,0000 PLN
ascorbic acid + calcium + zinc	1 tabl.	0,6867 PLN	0,0000 PLN

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczenioborców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w arkuszu „Koszty jedn.” modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń – maj 2015 roku [41].

### 3.7.2. KATEGORIE KOSZTU BEZPOŚREDNIO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

#### 3.7.2.1. KOSZT LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w analizie uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach istniejącej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

[REDACTED]

W chwili obecnej wnioskowana technologia wyznacza limit finansowania w grupie limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, co oznacza, że pozostałe produkty lecznicze infliksymabu (Remicade®, Inflectra®) nie mogą być sprzedawane po cenach wyższych niż limit finansowania wyznaczony przez cenę Remsima® [30], [37].

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanego przez Wnioskodawcę sposobu refundacji, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt opcjonalnych technologii lekowych, określony na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37], został przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Uwzględniony w ramach analizy podstawowej koszt jednostkowy adalimumabu i infliksymabu stosowanych w ramach programu lekowego w istniejącej formie. Oficjalne ceny komparatorów.**

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
<b>Adalimumab</b>	Humira <sup>®</sup> , 2 jedn. po 40 mg	<b>4 363,63 PLN</b>	<b>54,5454 PLN</b>
<b>Infliksymab, aktualnie</b>	Inflectra <sup>®</sup> , 100 mg	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Remicade <sup>®</sup> , 0,1 g	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Remsima <sup>®</sup> , 100 mg	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	średnia ważona	<b>1 508,22 PLN</b>	<b>15,0822 PLN</b>

Mając na uwadze, iż rzeczywisty koszt leków stosowanych w programach lekowych w Polsce może być niższy ze względu na: maksymalny charakter cen i limitów leków z części B Wykazu (producent lub hurtownik ma możliwość sprzedaży leków po cenach niższych niż urzędowe); bezpośrednią sprzedaż producenta do szpitali (jeżeli producent nie posiada hurtowni lub statusu podmiotu prowadzącego obrót hurtowy, sprzedaż bezpośrednia nie będzie uwzględniać marży hurtowej i tym samym koszt refundacji NFZ nie będzie uwzględniał marży hurtowej); obecność porozumień podziału ryzyka obniżających koszt jednostkowy terapii, w ramach analizy wrażliwości koszt jednostkowy opcjonalnych technologii lekowych określono w ramach dwóch dodatkowych wariantów:

- rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2014 roku [42];
- rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2015 roku (dane z okresu styczeń – maj) [41].

Danych dotyczących rzeczywistych kosztów komparatorów nie uwzględniono w analizie podstawowej, gdyż teoretycznie istnieje możliwość realizacji porozumień podziału ryzyka obniżających koszt terapii tylko w wybranych programach lekowych i nie istnieją wiarygodne informacje pozwalające stwierdzić, czy niższy koszt adalimumabu i infliksymabu dotyczy również programu lekowego dla choroby Crohna. Co więcej wnioskowany sposób refundacji dotyczy maksymalnych cen Remsima<sup>®</sup>, a obniżenie kosztu wnioskowanej technologii lekowej w wyniku sprzedaży leku po niższej cenie przez producenta czy hurtownika, czy bezpośrednia sprzedaż leku przez producenta do szpitali również może być obserwowana w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego dla pacjentów z chorobą Crohna.

Przedstawiony aspekt potwierdza analiza średniego kosztu opakowania Remsima<sup>®</sup> w okresie od stycznia do końca maja 2015 roku (koszt opakowania na poziomie 1250,59 PLN przy limicie finansowania wynoszącym 1508,22 PLN) [41].

Uwzględniony w ramach analizy wrażliwości koszt jednostkowy analizowanych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych – warianty analizy wrażliwości.**

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
<b>Koszty jednostkowe z 2014 roku [42]</b>			
<b>Adalimumab</b>	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	<b>4 131,44 PLN</b>	<b>51,6430 PLN</b>
<b>Infliksymab, aktualnie</b>	Inflectra®, 100 mg	1 208,32 PLN	12,0832 PLN
	Remicade®, 0,1 g	1 507,84 PLN	15,0784 PLN
	Remsima®, 100 mg	1 289,16 PLN	12,8916 PLN
	średnia ważona*	<b>1 439,45 PLN</b>	<b>14,3945 PLN</b>
<b>Koszty jednostkowe z okresu sty-maj 2015 roku [41]</b>			
<b>Adalimumab</b>	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	<b>4 116,86 PLN</b>	<b>51,4608 PLN</b>
<b>Infliksymab, aktualnie</b>	Inflectra®, 100 mg	1 210,13 PLN	12,1013 PLN
	Remicade®, 0,1 g	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Remsima®, 100 mg	1 250,59 PLN	12,5059 PLN
	średnia ważona*	<b>1 442,97 PLN</b>	<b>14,4297 PLN</b>

\* ważony liczbą refundowanych opakowań w danym okresie (2014 rok lub styczeń – maj 2015 roku).

Szczegółowe informacje związane z kosztami jednostkowymi analizowanych leków znajdują się w części 7. arkusza „Ustawienia” (wiersze od 155. do 173.) oraz części 1. arkusza „Listy” (wiersze od 2. do 18.).

[Redacted content]

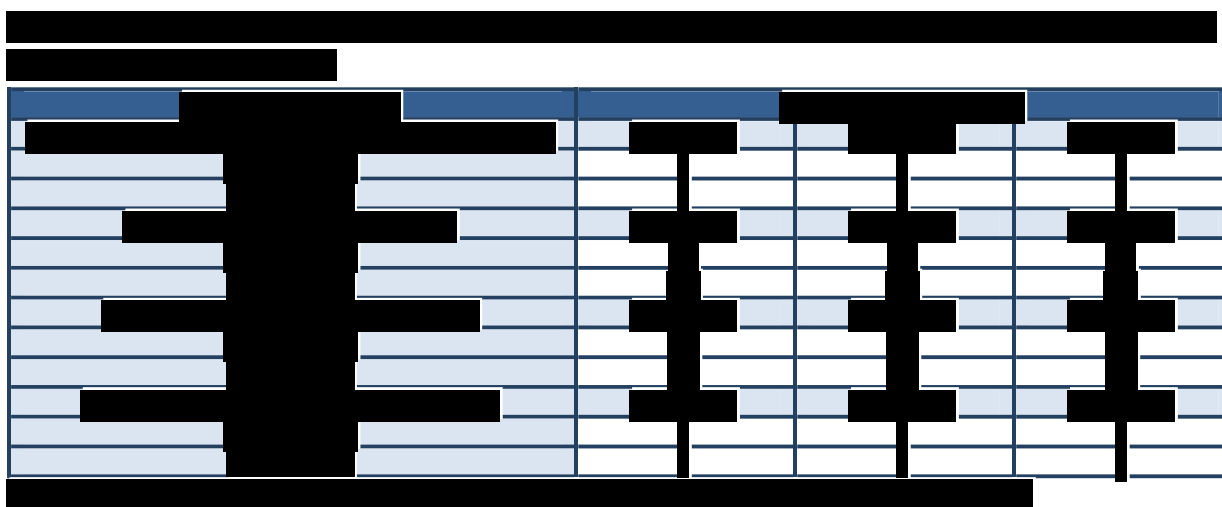
Na uwagę zasługuje, że przy kalkulacji progowych cen zbytu netto wnioskowanej technologii pominięto obecność innych leków infliksymabu w grupie, tj. określono progowe ceny zbytu netto ocenianego leku również, jeżeli przekraczały one wysokość cen preparatów Remicade® i Inflectra®.

[Redacted content]

### 3.7.2.2. KOSZT TOWARZYSZĄCY ANALIZOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego dla choroby Crohna dokonano przy uwzględnieniu wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych, a także przy uwzględnieniu częstotliwości podawania porównywanych interwencji (por. rozdziały: 2.2. i 2.3.).

Wyniki badania kwestionariuszowego w zakresie odbywania wizyt związanych z realizacją programu lekowego dla choroby Crohna przedstawiono w tabeli poniżej.



Na podstawie przedstawionych informacji, oraz przy uwzględnieniu częstotliwości dawkowania porównywanych leków, częstotliwość odbywania wizyt/pobytów w szpitalu w trakcie stosowania porównywanych interwencji została zdefiniowana w następujący sposób:

- „przy każdym podaniu leku” w przypadku infliksymabu;
- „co 8 tygodni” w przypadku adalimumabu.

W ramach analizy wrażliwości testowano inne scenariusze częstotliwości odbywania wizyt/pobytów w szpitalu w trakcie leczenia biologicznego choroby Crohna (scenariusze AW50 – AW53) – testowano „przy każdym podaniu leku” i „co 4 tygodnie” dla adalimumabu oraz „co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze” i „co 4 tygodnie” dla infliksymabu.

Przy ocenie kosztu wizyty/pobytu w szpitalu uwzględniono odsetek porad ambulatoryjnych (5.08.07.0000004) dla każdej interwencji oraz przyjęto jednodniową hospitalizację w przypadku wizyt rozliczanych inaczej niż w ramach świadczenia 5.08.07.0000004.

Średni koszt wizyty/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym choroby Crohna został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 20. Średni koszt „wizyty”/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym choroby Crohna.

Interwencja	Odsetek 5.08.07.0000004	Odsetek 5.08.07.0000003	Koszt „wizyty”
Infliksymab	0%	100%	468,00 PLN
Adalimumab	0%	100%	468,00 PLN

W opracowaniu uwzględniono również koszt diagnostyki w programie (5.08.08.0000040 lub 5.08.08.0000041; roczny ryczałt na poziomie 2808 PLN, czyli około 215,26 PLN w cyklu 4-tygodniowym).

Założono, że koszt diagnostyki będzie taki sam jak w przypadku istniejącego programu lekowego oraz zmodyfikowanego dla produktu Remsima®.

Co więcej założono, że rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, jak i pozostałe działania niepożądane związane z leczeniem biologicznym choroby Crohna nie będą generować dodatkowego kosztu dla NFZ czy świadczeniobiorcy. Jest to zgodne z opinią ekspertów klinicznych (por. rozdział 2.5.) jak i wynikami oceny bezpieczeństwa stosowania porównywanych interwencji przedstawionymi w Analizie klinicznej [40].

Szczegółowe informacje związane z kosztami realizacji programu lekowego dla choroby Crohna znajdują się w części 8. arkusza „Ustawienia”.

### 3.7.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

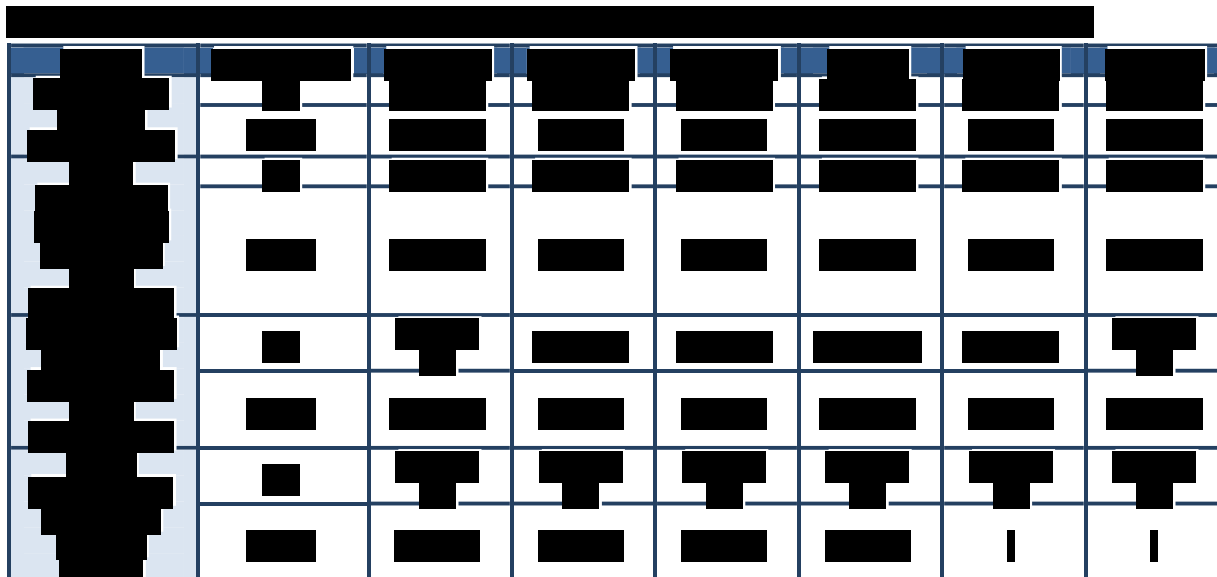
Nie są dostępne opublikowane informacje na temat dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, oceny dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji dokonano w ramach badania ankietowego (por. rozdział 12.1.).

Ekspertów poproszono o wskazanie świadczeń medycznych rozliczanych wśród pacjentów: A. w trakcie stosowania leków biologicznych w programie (A); po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego (B) oraz w przypadku braku możliwości stosowania leków biologicznych (C; np. pacjent wykluczony z programu ze względu na brak odpowiedzi, nietolerancję leków biologicznych).

Zapytano również o średni roczny koszt zabiegu chirurgicznego wśród pacjentów z chorobą Crohna.

Szczegółowe informacje na temat wskazywanych zasobów zamieszczono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego. Poniżej przedstawiono podsumowanie.



Przedstawione informacje zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę przedziału ufności dla wyników badania kwestionariuszowego, określoną przy uwzględnieniu rozkładu gamma.

Przy ocenie kosztu stanu „Surgery” uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego oraz koszt leczenia pacjenta B. Założono tym samym, że po hospitalizacji do zabiegu (uwzględniono 6 dniowy pobyt zgodnie z medianą długości pobytu pacjentów z grupy F52, stanowiącej około 78% zabiegów chirurgicznych w grupach F51 i F52 wśród analizowanej populacji w 2014 roku [105]) pacjent do końca 28-dniowego cyklu (przez 22 dni) generował będzie koszty takie jak w przypadku skutecznego leczenia biologicznego.

Szczegółowe informacje związane z kosztami dodatkowej opieki znajdują się w części 8. arkusza „Ustawienia” oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe”.

### 3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia z remisją kliniczną i lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie dyskontowanie kosztów dla horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok, tj. dla horyzontu czasowego uwzględniającego aktywne podawanie porównywanych substancji czynnych przez 2 lata (por. rozdział 3.5.).

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

Każdego cyklu horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1+r)^{\max(0,t-13+1)}}$$

gdzie  $r$  to stopa dyskontowa w cyklu, a  $t$  to czas (w cyklach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy (przy punkcie początkowym analizy określonym, jako cykl 0).

Wskazana formuła zakłada brak dyskontowania w pierwszych 13 cyklach, co oznacza przyjęcie dyskontowania przyszłych kosztów/efektów do 1. roku okresu obserwacji w modelu (brak dyskontowania w pierwszym roku analizy kosztów-efektywności).

### **3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

#### **3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.



Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.**

Nr	Parametry	Wartość	Opis
AW1	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów, odpowiednio:	0% i 0%	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytocznymi AOTMiT [1]; por. rozdział 3.8.
AW2		5% i 5%	
AW3		5% i 0%	
AW4	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej na poziomie około:	1 roku	Por. rozdział 3.3.
AW5		2 lat	
AW6		5 lat	
AW7		maksymalny techniczny	
AW8	Maksymalna długość stosowania adalimumabu w programie	26 cykli (2 lata)	Por. rozdział 2.3.
AW9	Średnia masa ciała pacjenta:	56 kg zgodnie ze wskazaniem ekspertów	Por. rozdział 2.4.
AW10		70,5 kg na podstawie badania CHARM [95]	
AW11	Wejściowy wiek pacjenta	minimalna z odpowiedzi ekspertów	
AW12		maksymalna z odpowiedzi ekspertów	
AW13	Odsetek kobiet	0%	
AW14		100%	
AW15	Źródło danych dotyczących wag użyteczności	Założenia modelu oryginalnego [50]	Por. rozdział 3.6.3.
AW16		Wagi użyteczności wykorzystane przez ERG [56]	
AW17		Wagi użyteczności wykorzystane w badaniu [52]	
AW18		Wagi użyteczności wykorzystane w badaniu [106]	
AW19		Wagi użyteczności wykorzystane w badaniu [107]	
AW20	Wagi użyteczności wykorzystane w badaniu [108]		
AW21	Prawdopodobieństwo odpowiedzi po zastosowaniu infliksymabu	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.6.1.
AW22		górną granicą 95% CI	
AW23	Utrzymanie remisji - OR, Infliksymab vs. placebo	dolna granica 95% CrI	
AW24		górną granicą 95% CrI	
AW25	Utrzymanie remisji - OR, Infliksymab vs. adalimumab	na podstawie [74]	
AW26		na podstawie [81]	
AW27	RR zabiegu chirurgicznego w trakcie leczenia biologicznego [50]	0,10	
AW28		0,90	
AW29	Skumulowane ryzyko	dolna granica 95% CI	

Nr	Parametry	Wartość	Opis
AW30	dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych	górną granicą 95% CI	
AW31	OR dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych, infliksymab vs. adalimumab	dolną granicą 95% CI	
AW32		górną granicą 95% CI	
AW33		równe 1 (brak różnic)	
AW34		minimalną z odpowiedzi ekspertów	
AW35	Okres występowania rezygnacji z powodu działań niepożądanych	maksymalną z odpowiedzi ekspertów	
AW36		26 cykli	
AW37		własne obliczenia na podstawie [58]	Por. rozdział 3.5.2.1.
AW38	obliczenia [50] na podstawie [57]		
AW39	własne obliczenia na podstawie [57]		
AW40	Odsetek remisji klinicznych wśród odpowiadających na leczenie	dolną granicą 95% CI	Por. rozdział 3.5.2.3.
AW41		górną granicą 95% CI	
AW42	Odsetek zabiegów chirurgicznych uniemożliwiających kontynuację leczenia biologicznego	0%	Por. rozdział 3.5.2.2.
AW43		100%	
AW44	Ryzyko nawrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia biologicznego	dolną granicą 95% CI	Por. rozdział 3.5.2.4.
AW45		górną granicą 95% CI	
AW46	Prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego u osób z remisją kliniczną, w cyklu	5%	Por. rozdział 3.5.2.5.
AW47		100%	
AW48	Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych	Ceny jednostkowe w 2014 roku [42]	Por. rozdział 3.7.2.1.
AW49		Ceny jednostkowe w 2015 roku [41]	
AW50	Częstotliwość odbywania wizyt w trakcie zastosowania adalimumabu	"przy każdym podaniu leku"	Por. rozdział 3.7.2.2.
AW51		"co 4 tygodnie"	
AW52		"co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze"	
AW53	Częstotliwość odbywania wizyt w trakcie zastosowania infliksymabu	"co 4 tygodnie"	
AW54	HR wystąpienia zgonu wśród pacjentów z chorobą Crohna	dolną granicą 95% CI	Por. rozdział 3.5.2.8.
AW55		górną granicą 95% CI	
AW56	Koszt opieki nad pacjentem w cyklu - perspektywa NFZ	dolną granicą 95% CI	Por. rozdział 3.7.3.
AW57		górną granicą 95% CI	
AW58	Koszt zabiegu chirurgicznego - perspektywa NFZ	dolną granicą 95% CI	
AW59		górną granicą 95% CI	
AW60	Koszt opieki nad pacjentem w cyklu - perspektywa świadczeniobiorcy	dolną granicą 95% CI	
AW61		górną granicą 95% CI	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów analizę wrażliwości przeprowadzono wyłącznie dla: stopy dyskontowej dla kosztów równej 0% oraz rzeczywistych kosztów analizowanych leków w 2015 roku (por. rozdział 3.7.2.1.).

### 3.9.2. **PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziale 3.9.1 zakresu zmienności (uwzględniono 95% CI, na podstawie którego określono błąd standardowy wykorzystany przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa).

Wszystkie założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszu „Ustawienia” i arkuszu „Model”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

### 3.10. **WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO**

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy kosztów-efektywności zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 3.5.-3.7.):

- brak wpływu historii leczenia pacjenta (wyników zdrowotnych poprzedniego kursu leczenia w programie) na prawdopodobieństwo odpowiedzi – założenie związane z wyborem modelu Markowa i brakiem informacji umożliwiających przeprowadzenie bardziej złożonego modelowania (w praktyce może być obserwowany większy efekt terapeutyczny wśród pacjentów, u których poprzedni kurs terapii w programie zakończył się sukcesem – remisją lub co najmniej zadowalającą odpowiedzią w maksymalnym okresie nieprzerwanego leczenia);
- modelowanie odpowiedzi na leczenie i dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych przeprowadzono niezależnie uwzględniając dwa nieskorelowane ze sobą efekty stosowanych leków (dla pełnej populacji ITT są to dwa efekty wykluczające się gdyż z reguły autorzy badań, pacjentów utraconych z obserwacji traktują jako pacjentów bez odpowiedzi, tj. w ramach kalkulacji  $n/N$  gdzie  $n$  – to liczba pacjentów z odpowiedzią a  $N$  – to liczba pacjentów z populacji zgodnej z intencją leczenia, ITT);
- nie przeprowadzono modelowania sekwencyjnego umożliwiającego przejście pacjentów pomiędzy różnymi schematami terapeutycznymi – założono, że w przypadku dyskontynuacji leczenia z

powodu innego niż zgon, remisja, lub zakończenie maksymalnego okresu terapii (tj. dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych lub braku odpowiedzi na leczenie), u pacjenta stosowana jest wyłącznie opieka wspomagająca, w tym kolejne próby standardowego leczenia ogólnego (w praktyce klinicznej pacjent z analizowanej populacji może rozpocząć leczenie z wykorzystaniem innego schematu);

- modelowanie leczenia w programie zostało przeprowadzone przy braku długookresowych informacji dotyczących wyników zdrowotnych analizowanych leków stosowanych w schemacie „przerywanym” przy uwzględnieniu kryteriów dyskontynuacji i ponownego zastosowania leku w programie charakterystycznych dla warunków polskich (wykorzystano niepełne, opublikowane informacje częściowo zbieżne z definicją zdarzeń w proponowanym programie lekowym – dane te zostały zatwierdzone przez większość ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym, niemniej jednak nie ma jednoznacznego potwierdzenia, że odzwierciedlają one wyniki leczenia choroby Crohna obserwowane w praktyce klinicznej w Polsce; przykład: ryzyko nawrotu, ryzyko konieczności ponownego włączenia do programu; sukces terapeutyczny – tzw. „głęboka” remisja);
- modelowano dodatkowy efekt kliniczny analizowanych leków w okresie ich stosowania (po 4 tygodniach leczenia) – tym samym zakładano, że korzystny wpływ leczenia utrzyma się przez okres nie dłuższy niż okres ekspozycji na dany lek;
- nie uwzględniono bezpośredniego i pośredniego wpływu analizowanych leków na ryzyko zgonu;
- ze względu na brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów, przy ocenie wyników użyteczności poczyniono szereg założeń, przyjmując m.in., że wzrost wag użyteczności nie zależy od leku tylko charakteru odpowiedzi na leczenie;
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa większości parametrów;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie.

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Wyniki CEA” z uwzględnieniem zmian) tylko dla

jednego leku biologicznego (Remsima®) w ramach analizy kosztów-efektywności, ale dla wszystkich interwencji w ramach analizy minimalizacji kosztów (arkusz „Wyniki CMA”).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu należy zaktualizować wyniki analizy kosztów-efektywności (arkusz "Wyniki CEA") poprzez uruchomienie odpowiedniego makra przyciskami „GENERUJ WYNIKI DLA WSZYSTKICH LEKÓW BIOLOGICZNYCH”.

Niemniej jednak wszystkie pozostałe procedury analizy wrażliwości udostępnione w modelu dokonują oceny wyników dla wszystkich analizowanych leków.

Przycisk w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwia powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj ustawienia”).

## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

#### 4.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych stosowanych w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Uwzględniono 100% adherencję pacjentów do zalecanego schematu dawkowania poszczególnych leków przez cały zdefiniowany okres aktywnego leczenia w programie.

Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ świadczeniobiorca nie uczestniczy w kosztach analizowanych leków (taki sam koszt leku z perspektywy wspólnej).



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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 4.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Wyniki analizy kosztów-efektywności stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie trwania życia przedstawiono w tabeli poniżej.







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

##### 4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

###### 4.2.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych przedstawiono w tabelach poniżej.

[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 text]



[Redacted text]

Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt komparatorów w 2015 roku). Wariant bez RSS.

---



---



**4.2.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI**

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności i inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

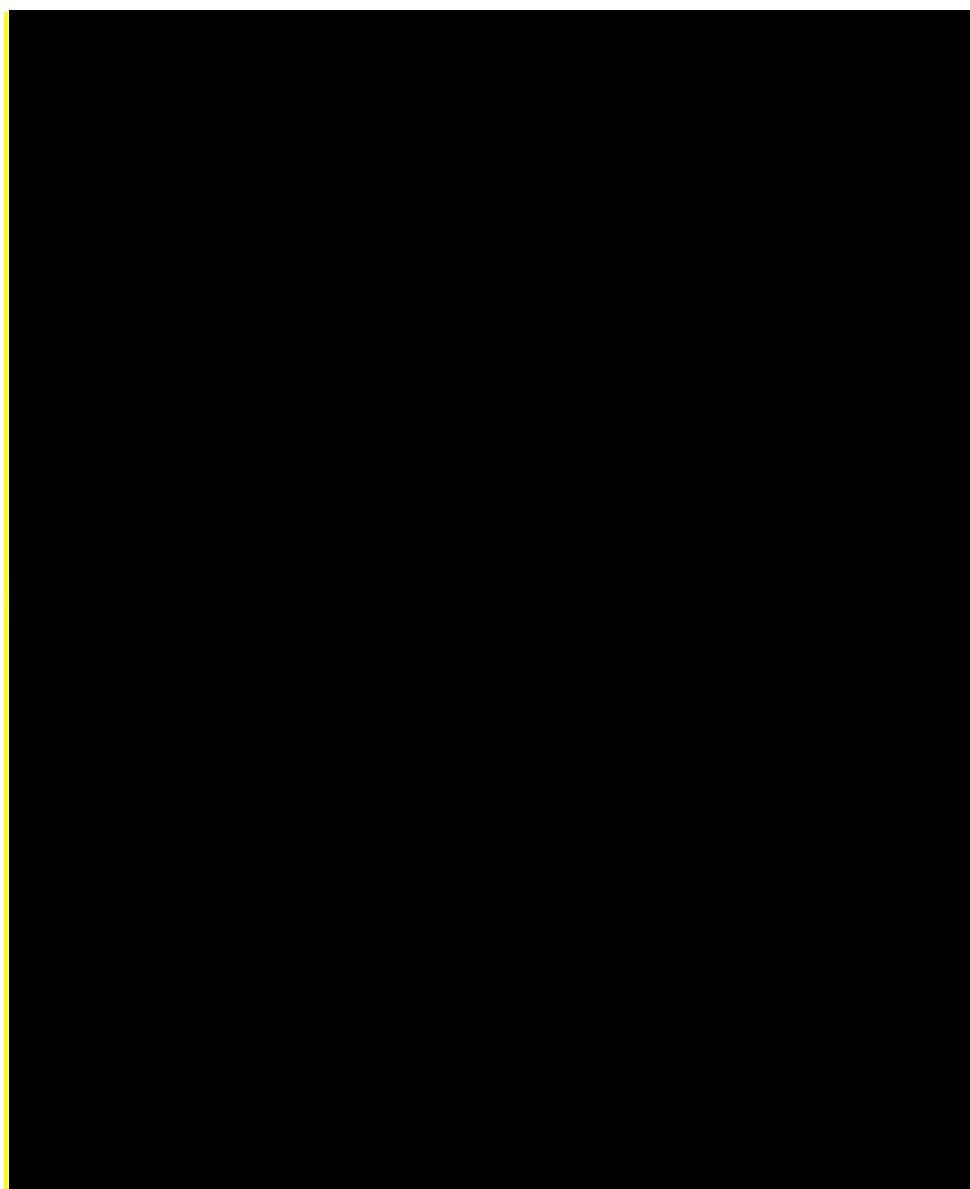
W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano wysoką stabilność wniosków. Należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem zależności określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej. Niemniej jednak należy mieć na uwadze brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów stosowania leków biologicznych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego.

#### 4.2.2. **PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

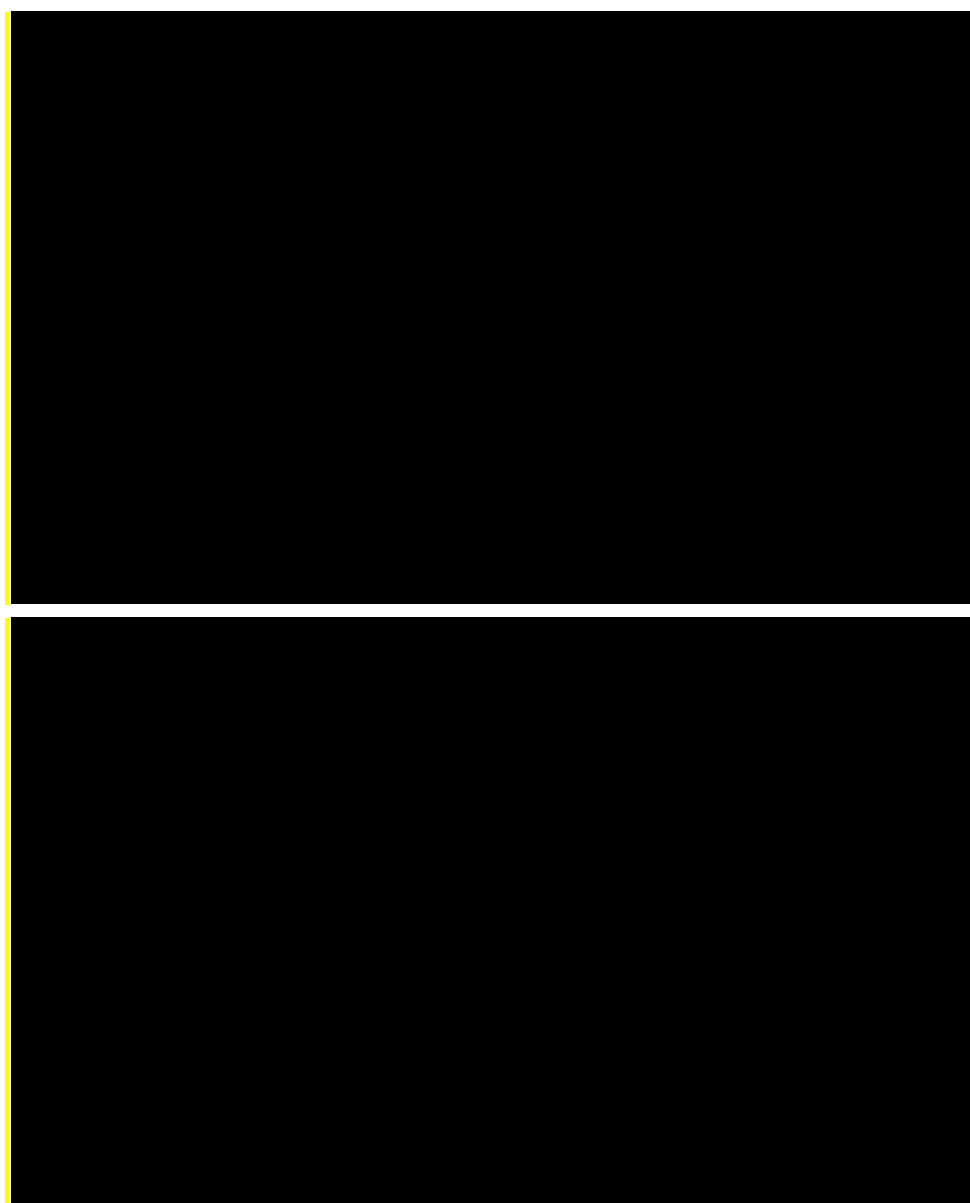
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

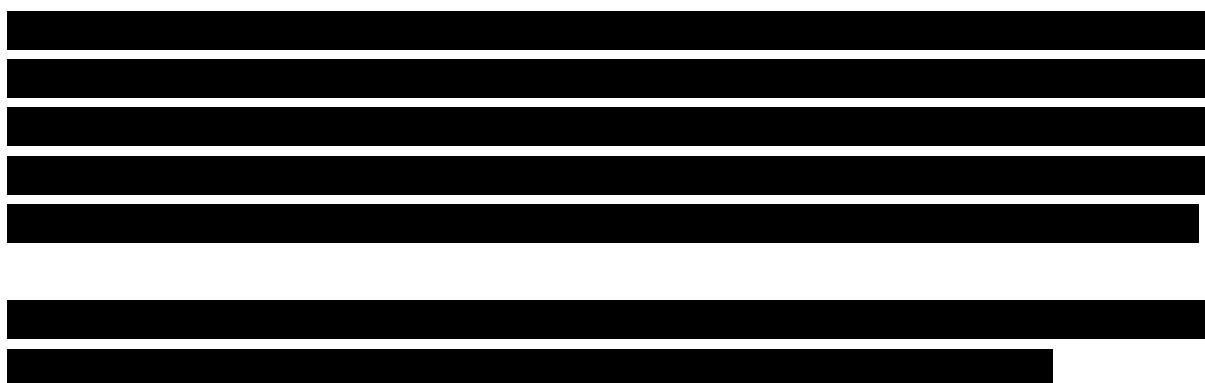
Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności przedstawiono na wykresach poniżej.



**Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego. Górny panel – bez RSS; dolny – z RSS.**



Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy wspólnej. Górny panel – bez RSS; dolny – z RSS.







[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Zakres zmienności wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego.

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (por. rozdział 6.2.). Model został zaprojektowany mając na celu wyeliminowaniu większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych, ale również przy

uwzględnieniu praktyki klinicznej leczenia choroby Crohna w Polsce oraz wymagań stawianym analizom ekonomicznym w warunkach polskich.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do kilku lat) i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do najważniejszych ograniczeń modelowania należy zaliczyć dostępność informacji na temat efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego) i zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdziały 3.5.- 3.7.). Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.

Brak opublikowanych danych dotyczących wyników zdrowotnych pacjentów poddawanych „przerywanemu” schematowi leczenia biologicznego spowodował konieczność przyjęcia pewnego uproszczenia przy ocenie przebiegu leczenia biologicznego w warunkach polskich.

Wszystkie uproszczenia zostały zaakceptowane przez ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Przykładem jest zakładany brak możliwości ponownego włączenia do programu wśród pacjentów z nawrotem choroby w ciągu 16 tyg. od zakończenia leczenia infliksymabem i 8 tyg. od zakończenia leczenia adalimumabem. W praktyce klinicznej u takich pacjentów podejmowane są dodatkowe próby leczenia nieuwzględniającego leków biologicznych i po pewnym czasie (w przypadku kolejnego nawrotu, utrzymania się aktywnej choroby pomimo innego leczenia) możliwe jest ponowne włączenie do programu u części takich pacjentów\*.

W analizie podstawowej uwzględniono maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji co było uwarunkowane brakiem w pełni wiarygodnych informacji na temat rzeczywistych kosztów terapii w analizowanym programie i charakterem wnioskowanego sposobu refundacji (ceny o charakterze maksymalnym). Uwzględnienie dostępnych informacji na temat średniego kosztu

---

\* Model umożliwia zrezygnowanie z tego kryterium ponownego włączenia, testując tym samym jego wpływ na wyniki (w arkuszu "Ustawienia" wystarczy w komórki F28 i F36 wpisać zera i wówczas wszyscy z nawrotem włączani do programu niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu).

Wyniki takiej analizy są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej uwzględniających wykluczenie wszystkich, u których nawrót wystąpił w okresie zdefiniowanym w programie lekowym - cena progowa dla porównania z infliksymabem stosowanym do roku ulega zmianie o mniej niż  $\pm 0,5\%$  wartości analizy podstawowej; dla porównania z adalimumabem -  $\pm 2,7$ .

jednostkowego analizowanych leków (dla wszystkich wskazań) nie spowodowało zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

Ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest również założenie braku sekwencyjności terapii choroby Crohna – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej bez możliwości zastosowania innego leku biologicznego. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 6.2.), jest problematyczne w przypadku uwzględnienia interwencji cechujących się wysokim ryzykiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych, czy częstszym występowaniu okresu po zakończeniu leczeniu uniemożliwiającym ponowne włączenie do programu – wysokim ryzykiem przejścia do stanu związanego z istotnie niższym kosztem opieki, nieuwzględniającym leczenia biologicznego. To założenie może prowadzić do wykazania opłacalności danej interwencji głównie w rezultacie niskiej ogólnej skuteczności klinicznej. W niniejszym opracowaniu ten aspekt przynajmniej częściowo wpływał na wnioski dotyczące porównania wnioskowanej technologii z infliksymabem, o czym świadczą przeciwstawne wyniki analizy minimalizacji kosztów i analizy kosztów-efektywności.

Wszystkie pozostałe założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym 0,05 – wyniki testowane przy różnych wartościach początkowych generatora liczb pseudolosowych zdefiniowanych w wierszu 45. procedury przeprowadzającej PSA).

## 6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono wyłącznie analizy ekonomiczne odnoszące się do analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny schematu podawania infliksymbu w analizowanym wskazaniu (różny maksymalny czas leczenia biologicznego, schemat przerywany leczenia biologicznego, również w odniesieniu do innych leków biologicznych). Pominięto tym samym większość analiz ekonomicznych odnoszących się do oceny opłacalności infliksymbu podawanego w sposób ciągły, bez ograniczeń czasowych w odniesieniu do standardowego postępowania lub stosowania innych leków biologicznych w sposób ciągły.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database ([http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i

wsp. [2]) stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów z populacji zbliżonej do analizowanej (ogólnie z chorobą Crohna); uwzględniono tylko publikacje pełnotekstowe odnoszące się do oceny długości stosowania infliksymabu w leczeniu choroby Crohna (porównanie różnych schematów podawania infliksymabu między sobą lub z innymi lekami biologicznymi),

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. łuszczykowe zapalenia stawów, łuszczyca, wrzodziejące zapalenia jelit),
- analizy ekonomiczne uwzględniające tylko ciągłe podawanie infliksymabu w leczeniu choroby Crohna, bez oceny optymalnej długości jego stosowania lub oceny schematu przerywanego podawania infliksymabu (np. tylko w indukcji lub rocznym leczeniu z możliwością ponownego zastosowania leków biologicznych w przypadku nawrotu/zaostżenia choroby);
- analizy ekonomiczne oceniające metody intensyfikacji dawki leków biologicznych stosowanych w chorobie Crohna;
- abstrakty konferencyjne, streszczenia z raportów HTA (publikacje nie pozwalające na przeprowadzenie wiarygodnej oceny metod analiz ekonomicznych),
- analizy ekonomiczne nieoceniające infliksymabu,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej, w tym badania obserwacyjne mające na celu porównanie kosztów stosowania uwzględnionych w opracowaniu leków biologicznych w leczeniu choroby Crohna przy braku adiustacji wyników badania w odniesieniu do czynników zakłócających (np. istotne różnice w charakterystykach pacjentów stosujących porównywane leki czy różnice w efektach zdrowotnych zastosowania tych leków).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [61]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [60] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących uproszczony filtr uwzględniony w opracowaniu) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://embase.com) nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez [embase.com](http://embase.com)).

Tabela 32. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 33. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 27.08.2015).

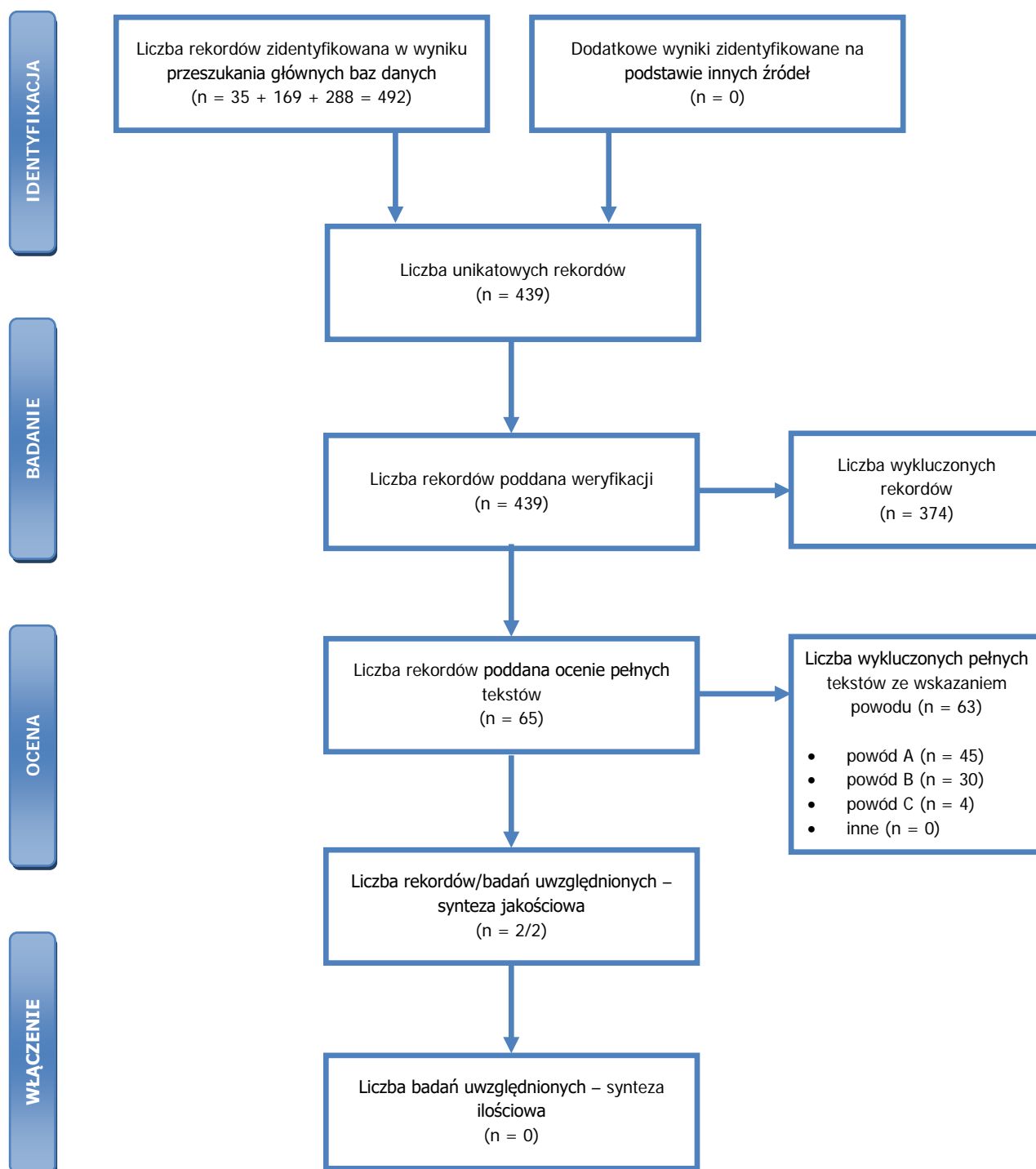
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> CRD, PubMed, EMBASE: <i>infliximab OR remsima OR remicade OR avakine OR inflectra OR revellex</i>	285	10259	33 482
#2	<b>Wskazanie</b> CRD: <i>Crohn Disease OR MeSH DESCRIPTOR Crohn Disease EXPLODE ALL TREES</i> PubMed: <i>"crohn disease"[MeSH Terms] OR crohn's[tiab] OR crohn[tiab]</i> EMBASE: <i>'Crohn disease'/exp/m] OR Crohn:ab,tl</i>	218	43 055	58 539
#3	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b> PubMed: <i>((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR</i>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje uproszczony filtr NHS EED)	589 286	790 967



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i></p> <p>EMBASE: <i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i></p>			
#3	<p><b>Podsumowanie</b> CRD: (#1 AND #2) IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p><b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE):</b> #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/ilm NOT [medline]/ilm</p>	35	169	288
Suma rekordów		35 + 169 + 288 = 492		
Liczba unikatowych rekordów:		439		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		439		
Dodatkowe źródła informacji*:		0		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		65		
Liczba wyników	sumarycznie:	63		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</li> </ul>	45		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</li> </ul>	30		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</li> </ul>	4		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne:</li> </ul>	0		
<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		2 rekordy (2 badania)		

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 439 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 65 rekordów. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 63 rekordy, głównie ze względu na nieprawidłowy typ badania i nieprawidłowe interwencje.

Informacje na temat 2 badań włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w tabeli poniżej. Przy przedstawianiu wyników badań pominięto informacje dotyczące porównania ze standardową terapią, gdyż nie stanowi ono przedmiotu niniejszej analizy ekonomicznej.

**Tabela 34. Wyniki przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.**

Badanie	Metody	Wyniki																																							
[50]	<p>Analiza ekonomiczna oparta na modelu stworzonym w oparciu o wyniki badania [57] przy ocenie naturalnego przebiegu choroby; horyzont dożywności (60 lat dla pacjenta w wieku 35-40 lat w punkcie początkowym analizy); efekt leków biologicznych modelowany poprzez: ocenę odsetka odpowiedzi na leczenie biologiczne (indukcja) i modyfikację macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami klinicznymi (leczenie podtrzymujące – utrzymanie remisji, zmniejszenie częstotliwości zabiegów chirurgicznych; wpływ na przeżycie [nieznaczny wzrost śmiertelności z danego stanu, ale istotny jej spadek poprzez zwiększenie czasu przebywania w stanach o niższej śmiertelności]); brak uwzględnienia działań niepożądanych; dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 3,5% rocznie.</p> <p>Koszt leków na poziomie kosztu leków oryginalnych.</p> <p>Interwencje: infliksymab lub adalimumab przez maksymalnie 1 lub 2 lata leczenia</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (£)</th> <th>QALY</th> <th>Różnica w kosztach</th> <th>QALYG</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infliksymab (2 lata)</td> <td>58230</td> <td>14,901</td> <td>referencja</td> <td>referencja</td> <td>referencja</td> </tr> <tr> <td>Infliksymab (1rok)</td> <td>50330</td> <td>14,568</td> <td>7900</td> <td>0,333</td> <td>23 724</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab (1 rok)</td> <td>46730</td> <td>14,682</td> <td>11500</td> <td>0,219</td> <td>52 511</td> </tr> </tbody> </table>					Interwencja	Koszt (£)	QALY	Różnica w kosztach	QALYG	ICER	Infliksymab (2 lata)	58230	14,901	referencja	referencja	referencja	Infliksymab (1rok)	50330	14,568	7900	0,333	23 724	Adalimumab (1 rok)	46730	14,682	11500	0,219	52 511											
		Interwencja	Koszt (£)	QALY	Różnica w kosztach	QALYG	ICER																																		
		Infliksymab (2 lata)	58230	14,901	referencja	referencja	referencja																																		
		Infliksymab (1rok)	50330	14,568	7900	0,333	23 724																																		
Adalimumab (1 rok)	46730	14,682	11500	0,219	52 511																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja / interwencja</th> <th>Koszt (£)</th> <th>QALY</th> <th>Różnica w kosztach</th> <th>QALYG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Ciężka choroba</b></td> </tr> <tr> <td>Infliksymab - indukacja</td> <td>12051</td> <td>0,8943</td> <td>7092</td> <td>0,0014</td> </tr> <tr> <td>Infliksymab - indukacja i podtrzymanie</td> <td>19143</td> <td>0,8957</td> <td>referencja</td> <td>referencja</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab - indukacja</td> <td>7053</td> <td>0,8942</td> <td>12090</td> <td>0,0015</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab - indukacja i podtrzymanie</td> <td>14047</td> <td>0,8956</td> <td>5096</td> <td>0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Umiarkowana choroba</b></td> </tr> </tbody> </table>					Populacja / interwencja	Koszt (£)	QALY	Różnica w kosztach	QALYG	<b>Ciężka choroba</b>					Infliksymab - indukacja	12051	0,8943	7092	0,0014	Infliksymab - indukacja i podtrzymanie	19143	0,8957	referencja	referencja	Adalimumab - indukacja	7053	0,8942	12090	0,0015	Adalimumab - indukacja i podtrzymanie	14047	0,8956	5096	0,0001	<b>Umiarkowana choroba</b>						
Populacja / interwencja	Koszt (£)	QALY	Różnica w kosztach	QALYG																																					
<b>Ciężka choroba</b>																																									
Infliksymab - indukacja	12051	0,8943	7092	0,0014																																					
Infliksymab - indukacja i podtrzymanie	19143	0,8957	referencja	referencja																																					
Adalimumab - indukacja	7053	0,8942	12090	0,0015																																					
Adalimumab - indukacja i podtrzymanie	14047	0,8956	5096	0,0001																																					
<b>Umiarkowana choroba</b>																																									
[56]	<p>Analiza ekonomiczna oparta na modelu stworzonym w oparciu o wyniki badania [57] przy ocenie naturalnego przebiegu choroby; horyzont roczny; efekt leków biologicznych modelowany poprzez: ocenę prawdopodobieństwa remisji (indukcja) i modyfikację macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami klinicznymi (leczenie podtrzymujące – utrzymanie remisji); brak uwzględnienia działań niepożądanych; dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 3,5% rocznie</p> <p>Koszt leków na poziomie kosztu leków oryginalnych.</p> <p>Interwencje: infliksymab lub adalimumab w leczeniu indukcyjnym, z możliwością ponownego leczenia indukcyjnego w przypadku nawrotu oraz infliksymab lub</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja / interwencja</th> <th>Koszt (£)</th> <th>QALY</th> <th>Różnica w kosztach</th> <th>QALYG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Ciężka choroba</b></td> </tr> <tr> <td>Infliksymab - indukacja</td> <td>12051</td> <td>0,8943</td> <td>7092</td> <td>0,0014</td> </tr> <tr> <td>Infliksymab - indukacja i podtrzymanie</td> <td>19143</td> <td>0,8957</td> <td>referencja</td> <td>referencja</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab - indukacja</td> <td>7053</td> <td>0,8942</td> <td>12090</td> <td>0,0015</td> </tr> <tr> <td>Adalimumab - indukacja i podtrzymanie</td> <td>14047</td> <td>0,8956</td> <td>5096</td> <td>0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Umiarkowana choroba</b></td> </tr> </tbody> </table>					Populacja / interwencja	Koszt (£)	QALY	Różnica w kosztach	QALYG	<b>Ciężka choroba</b>					Infliksymab - indukacja	12051	0,8943	7092	0,0014	Infliksymab - indukacja i podtrzymanie	19143	0,8957	referencja	referencja	Adalimumab - indukacja	7053	0,8942	12090	0,0015	Adalimumab - indukacja i podtrzymanie	14047	0,8956	5096	0,0001	<b>Umiarkowana choroba</b>				
Populacja / interwencja	Koszt (£)	QALY	Różnica w kosztach	QALYG																																					
<b>Ciężka choroba</b>																																									
Infliksymab - indukacja	12051	0,8943	7092	0,0014																																					
Infliksymab - indukacja i podtrzymanie	19143	0,8957	referencja	referencja																																					
Adalimumab - indukacja	7053	0,8942	12090	0,0015																																					
Adalimumab - indukacja i podtrzymanie	14047	0,8956	5096	0,0001																																					
<b>Umiarkowana choroba</b>																																									

Badanie	Metody	Wyniki				
	adalimumab w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym	Infliksymab - indukcja	9573	0,924	7178	0,0005
		Infliksymab - indukcja i podtrzymanie	16751	0,9245	referencja	referencja
		Adalimumab - indukcja	4583	0,9231	12168	0,0014
		Adalimumab - indukcja i podtrzymanie	11657	0,9236	5094	0,0009

Zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne odnoszące się do rozważanego problemu decyzyjnego.

Wszystkie opublikowane analizy ekonomiczne uwzględniały koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego, podczas gdy niniejsza analiza uwzględnia istotnie tańszy lek biopodobny. Na tej podstawie nie przeprowadzono oceny zbieżności wyników niniejszej analizy z wynikami opublikowanych analiz w zakresie porównania kosztów i wyników analizy opłacalności (wartości ICER czy CER).

[Redacted content]

[Redacted text block]

### 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Remsima® przez okres 2 lat w warunkach istniejącego programu lekowego.

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.1.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Nie są dostępne informacje dotyczące długotrwałego efektu stosowania wnioskowanej technologii ani porównania efektów jej zastosowania w odniesieniu do opcjonalnych technologii, refundowanych w warunkach polskich. Ograniczenia dotyczą zarówno horyzontu czasowego dostępnych informacji na temat efektów klinicznych analizowanych leków, ale również schematu podawania analizowanych leków i definicji punktów końcowych (nawrót, odpowiedź) uwzględnionych w ramach programu lekowego realizowanego w Polsce.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące przedłużenie leczenia podtrzymującego choroby Crohna w ramach istniejącego programu lekowego z wykorzystaniem produktu Remsima® została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 35. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
<b>Decyzja</b>	Rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii – przedłużenie leczenia podtrzymującego choroby Crohna w ramach istniejącego programu lekowego
<b>Mocne strony</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dostępne dowody naukowe potwierdzają wpływ wnioskowanej technologii na jakość życia [40];</li> <li>wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [40];</li> <li>spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego;</li> </ul>
<b>Szanse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi;</li> <li>brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach;</li> <li>finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych;</li> <li>zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych;</li> <li>zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego w stosowaniu produktu przez dłuższy okres;</li> <li>rozszerzenie grona dostępnych technologii dla pacjenta;</li> <li>utrzymanie dyscypliny finansowej wynikającej z wdrożenia programu lekowego;</li> </ul>
<b>Zagrożenia</b>	nie zidentyfikowano

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. [www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (dostęp: 21 sierpnia 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48

- 
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; *Dz.U.* 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. *Dz. U.* z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. *Dz. U.* Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: 21 sierpnia 2015).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. (*Dz.Ur.*15.42).
-

- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: 21 sierpnia 2015).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsaft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: 21 sierpnia 2015).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2015 roku.
- [41] Komunikat DGL z 24-08-2015. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do maja 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>.
- [42] Komunikat DGL z 21.07.2015 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html> oraz komunikat DGL z 23.04.2015.
- [43] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: 25 sierpnia 2015).
- [44] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, [aplikacje.nfz.gov.pl/umowy](http://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy) (23 – 24 sierpnia 2015).
- [45] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [46] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [47] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1m do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [48] Wykaz programów zdrowotnych (lekowych). Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 4 do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [49] Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [50] Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):265-74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04033.x.
- [51] CW Teshima, A Thompson, L Dhanoa, LA Dieleman, RN Fedorak. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol* 2009;23(5):348-352.
- [52] Blackhouse G1, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D, Tarride JE, Goeree R. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012 Feb;6(1):77-85.
- [53] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.

- 
- [54] GUS. Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-2,9.html>
- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011;15(6).
- [57] Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999 Jul;117(1):49-57.
- [58] Odes S, Vardi H, Friger M, Esser D, Wolters F, Moum B, Waters H, Elkjaer M, Bernklev T, Tsianos E, O'Morain C, Stockbrügger R, Munkholm P, Langholz E. Clinical and economic outcomes in a population-based European cohort of 948 ulcerative colitis and Crohn's disease patients by Markov analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(7):735-44. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04228.x.
- [59] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf)
- [60] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [61] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [62] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [63] Projekt programu lekowego. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [64] Charakterystyka produktu leczniczego Remsima. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002576/WC500150871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf)
- [65] Charakterystyka produktu leczniczego Humira. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
- [66] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
- [67] Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):391-405.
- [68] Gisbert JP, Mar in AC, Chaparro M. Risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: a meta-analysis (abstract). *J Crohns Colitis* 2015; 9(Suppl.1): S315.
- [69] Brooks AJ, Sebastian S, Cross SS, Robinson K, Warren L, Wright A, Marsh AM, Tsai H, Majeed F, McAlindon ME, Preston C, Hamlin PJ, Lobo AJ. Outcome of elective withdrawal of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in patients with Crohn's disease in established remission. *J Crohns Colitis*. 2015 May 18. pii: jjv000. [Epub ahead of print].
- [70] Wynands J, Belbouab R, Candon S, Talbotec C, Mougnot JF, Chatenoud L, Schmitz J, Cézard JP, Goulet O, Hugot JP, Ruemmele FM. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Mar;46(3):293-8.
- [71] Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S, Delchier JC, Amiot A. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2014 Aug;46(8):695-700.
-

- [72] Crombé V, Salleron J, Savoye G, Dupas JL, Vernier-Massouille G, Lerebours E, Cortot A, Merle V, Vasseur F, Turck D, Gower-Rousseau C, Lémann M, Colombel JF, Duhamel A. Long-term outcome of treatment with infliximab in pediatric-onset Crohn's disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Oct;17(10):2144-52.
- [73] Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862–9.
- [74] Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Kuenzig E, Tomlinson G, Siegel CA, Melmed GY, Kaplan GG. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015 Feb;148(2):344-54.
- [75] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [76] Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, Ghosh S, Beck PL. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Dec;20(12):2483-92.
- [77] Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:43–48.
- [78] Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, Chen L, Xie F, Curtis JR, Lewis JD. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 May;12(5):811-817.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.010.
- [79] Jewell DP, Satsangi J, Lobo A, Probert C, Forbes A, Ghosh S, Shaffer J, Frenz M, Drummond H, Troy G, Turner S, Younge L, Evans L, Moosa M, Rodgers-Gray B, Buchan S. Infliximab use in Crohn's disease: impact on health care resources in the UK. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Oct;17(10):1047-52.
- [80] Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, Wheeler C, Orchard T; INDIGO study investigators. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jul;38(1):52-61. doi: 10.1111/apt.12339.
- [81] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jun;39(12):1349-62.
- [82] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [83] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [84] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [85] Zapytanie nr 1865 do Ministra Zdrowia. <http://sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=6F9ED309&view=2>
- [86] Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 14;21(6):1728-37.
- [87] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-20/2014 do zlecenia 138/2014. Warszawa, 4 września 2014 roku. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/138/AWA/138\\_AWA\\_OT\\_4351\\_20\\_Humira\\_04.09.2014.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/138/AWA/138_AWA_OT_4351_20_Humira_04.09.2014.pdf)
- [88] Archiwalne Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
- [89] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTMiT-OT-4351-4/2015 do zlecenia 9/2015. Warszawa, 13 marca 2015 roku. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/009/AWA/009\\_AWA\\_OT-4351-4\\_REMSIMA\\_luszczycza\\_plackowata\\_2015.03.13.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf)

- [90] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R58-2010-aTNF\\_LZS/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_74\\_22\\_2010\\_aTNF\\_LZS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R58-2010-aTNF_LZS/Stanowisko_RK_AOTM_74_22_2010_aTNF_LZS.pdf)
- [91] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-4351-4/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kregosłupa. 19 lipca 2013. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/084/AWA/84\\_AWA\\_DS\\_4351\\_2013\\_Golimumab\\_ZZSK.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/084/AWA/84_AWA_DS_4351_2013_Golimumab_ZZSK.pdf)
- [92] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-01/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia w ramach programu lekowego „Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)”. 13 marca 2014. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/001/AWA/001\\_AWA\\_DS\\_4351\\_01\\_2014\\_Orencia.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/001/AWA/001_AWA_DS_4351_01_2014_Orencia.pdf)
- [93] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-22/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Grudzień 2012. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/103/AWA/12\\_OT\\_4351\\_22\\_Humira\\_adalimumab\\_chLC.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/AWA/12_OT_4351_22_Humira_adalimumab_chLC.pdf)
- [94] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-18/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Październik 2012. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/080/AWA/080\\_AWA\\_4351\\_18\\_Remicade\\_\[infiiksymb\]\\_chLC\\_1\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/AWA/080_AWA_4351_18_Remicade_[infiiksymb]_chLC_1_1.pdf)
- [95] Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. Clin Epidemiol. 2013 Jul 25;5:237-47. doi: 10.2147/CLEP.S33961.
- [96] Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. J Crohns Colitis. 2014 Sep;8(9):1088-96.
- [97] Tursi A, Elisei W, Picchio M, Penna A, Lecca PG, Forti G6, Giorgetti G, Faggiani R, Zampalatta C, Pelecca G, Brandimarte G. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. Eur J Intern Med. 2014 Jun;25(5):485-90.
- [98] Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Nov;38(10):1236-47.
- [99] Charakterystyka JGP. Załącznik nr 9 do zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [100] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [101] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [102] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [103] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [104] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [105] Katalog Grup portal Statystyka JGP. Rok 2014 – katalog 1a. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>

- [106] Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease--modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jul;28(1):76-87.
- [107] Ananthakrishnan AN, Hur C, Juillerat P, Korzenik JR. Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Nov;106(11):2009-17.
- [108] Punekar YS, Sunderland T, Hawkins N, Lindsay J. Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):188-95.
- [109] Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):876-85.
- [110] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
- [111] Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1398-405.
- [112] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2015 roku.



## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.....	14
Tabela 2. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [63]-[65]. .....	18
Tabela 3. Macierz naturalnego przebiegu choroby. Na podstawie [51]. Przedstawiono prawdopodobieństwa dotyczące 8-tygodniowych cykli .....	42
Tabela 4. Korelacja długości okresu leczenia biologicznego z ryzykiem nawrotu choroby po zaprzestaniu tego leczenia.....	48
Tabela 5. Wyniki badania kwestionariuszowego – ocena modelowanego przebiegu leczenia.....	51
Tabela 6. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymabem. ....	53
Tabela 7. Skumulowane ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych. ....	56
Tabela 8. Wyniki badania kwestionariuszowego – rezygnacja z powodu działań niepożądanych.....	56
Tabela 9. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.....	61
Tabela 10. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.08.2015). .....	63
Tabela 11. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych pacjentów z chorobą Crohna.....	67
Tabela 12. Waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski [76]. Metoda EQ-5D-3L.....	69
Tabela 13. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].....	72
Tabela 14. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	72
Tabela 15. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [43]. Standardowa opieka. ....	73
Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Remsima®.....	74
Tabela 17. Uwzględniony w ramach analizy podstawowej koszt jednostkowy adalimumabu i infliksymabu stosowanych w ramach programu lekowego w istniejącej formie. Oficjalne ceny komparatorów. ....	75
Tabela 18. Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych – warianty analizy wrażliwości. ....	76
Tabela 19. Wyniki badania kwestionariuszowego – wizyty w szpitalu związane z realizacją leczenia biologicznego choroby Crohna.....	77
Tabela 20. Średni koszt „wizyty”/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym choroby Crohna. ....	78
Tabela 21. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji w cyklu 4-tygodniowym.....	79
Tabela 22. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	81
Tabela 23. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa bez RSS.....	85
Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa z RSS. ....	86
Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej. Wariant bez RSS.....	87
Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej. Wariant z RSS.....	88
Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (0% stopa dyskontowa dla kosztów). Wariant bez RSS. ....	90
Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (0% stopa dyskontowa dla kosztów). Wariant z RSS. ....	91
Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt komparatorów w 2015 roku). Wariant bez RSS. ....	91
Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt komparatorów w 2015 roku). Wariant z RSS. ....	92
Tabela 31. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. ....	97
Tabela 32. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	103

---

Tabela 33. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 27.08.2015). .....	104
Tabela 34. Wyniki przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.....	108
Tabela 35. Analiza SWOT.....	112
Tabela 36. Respondenci badania kwestionariuszowego. ....	124
Tabela 37. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.....	125

---

## 11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Uproszczone przedstawienie porównywanych interwencji.....	29
Rysunek 2. Ogólna struktura modelu decyzyjnego. ....	36
Rysunek 3. Schemat dozwolonych przejść między stanami modelu Markowa.....	39
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	66
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	107
Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy płatnika publicznego. Górny panel – bez RSS; dolny – z RSS.....	95
Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności z perspektywy wspólnej. Górny panel – bez RSS; dolny – z RSS. ..	96

## 12. ANEKS

### 12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 3 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji) oraz własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

[Redacted content]



W modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego (arkusz „Badanie kwestionariuszowe”). Podsumowanie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych przedstawiono w części zasadniczej niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.

















## 12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Analiza kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*; CEA) ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie ocenianej interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie ocenianej interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [30] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [32] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [36], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.11.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 37 127 PLN.

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ( $QALYG > 0$ ) oraz  $ICUR < 3 \times 39\,859\text{ PLN}$  (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie ( $QALYG < 0$ ) oraz  $ICUR > 3 \times 39\,859\text{ PLN}$  (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku  $QALYG = 0$  nadal istnieje bezpośrednie rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

## Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.