



**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika
publicznego decyzji o finansowaniu produktu Remsima[®]
(infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-
Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	14
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	19
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	26
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	40
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	40
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	43
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	44
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	47
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	47
3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	49
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY	52
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY	53
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	55
3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	60
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	62
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	63
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	63
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	64
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY	66
9. DYSKUSJA	66
10. WNIOSKI KOŃCOWE	67
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	68
12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW	69
13. BIBLIOGRAFIA	71
14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	78

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CrI	ang. <i>Credibility Interval</i> ; Przedział wiarygodności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
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

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Remsima[®] (infliksymab) w leczeniu pacjentów z chorobą Crohna przez okres nieprzekraczający dwóch lat. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego 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].

- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego. W ramach analizy ustalono, że całkowita liczebność analizowanej populacji (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę leku biologicznego w analizowanym programie; § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wyniosła: i) 888 (od 770 do 1657) w 2016 roku, ii) 888 (od 770 do 1989) w 2017 roku. Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba pacjentów poddawana terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima[®] wyniesie (wartości zaokrąglone; populacja zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3]): i) 602 (zakres: 421 – 1195) w pierwszym roku, ii) 928 (zakres: 651 – 2081) w drugim roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymab) w przedłużonym do 2 lat leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego 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], [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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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 infliksymabu (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 infliksymabu (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)**,
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: remisja, odpowiedź na leczenie i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych – bezpośrednie parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawany terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w [112]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na lata 2016 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima®) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych

refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu choroby Crohna przez okres nieprzekraczający dwóch lat („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

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]

W ramach analizy podstawowej uwzględniono oficjalne ceny urzędowe i limity analizowanych leków. Przy ocenie kosztów jednostkowych uwzględniono informacje z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i informacje przedstawione w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach (sierpień 2015; szczegóły w [112]).

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego, przy uwzględnieniu przede wszystkim: informacji z uchwał Rady NFZ [82]-[84], informacji o umowach poszczególnych świadczeniodawców z NFZ [44], opublikowanych danych [85]-[87] i wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów z Polski (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej [112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny wielkości populacji docelowej: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

W ramach analizy ustalono, że całkowita liczebność analizowanej populacji (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę leku biologicznego w analizowanym programie; § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosi:

- 888 (od 770 do 1151) w 2014 roku;
- 888 (od 770 do 1381) w 2015 roku
- 888 (od 770 do 1657) w 2016 roku
- 888 (od 770 do 1989) w 2017 roku

Całkowita liczebność populacji pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę infliksymabu w analizowanym programie (scenariusz istniejący) wynosi:

- 506 (od 334 do 692) w 2014 roku;

- 506 (od 334 do 830) w 2015 roku
- 506 (od 334 do 996) w 2016 roku
- 506 (od 334 do 1196) w 2017 roku.

Oczekiwana liczebność populacji pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę produktu Remsima® w analizowanym programie (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. C rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosi:

- 176 (od 116 do 240) w 2014 roku;
- 176 (od 116 do 288) w 2015 roku
- 176 (od 116 do 346) w 2016 roku
- 176 (od 116 do 415) w 2017 roku.

Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba pacjentów podawana terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima® wyniesie (wartości zaokrąglone; populacja zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3]):

- 602 (zakres: 421 – 1195) w pierwszym roku,
- 928 (zakres: 651 – 2081) w drugim roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia.

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

Przy ocenie rocznego kosztu leczenia dodatkowego, kosztu świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego oraz rocznego zużycia porównywanych leków wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [112].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

WNIOSKI

[Redacted text]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymab) w przedłużonym do 2 lat leczeniu pacjentów z chorobą Crohna w ramach programu lekowego.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego 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. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych realizacji leczenia biologicznego z wykorzystaniem produktu Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [63] w leczeniu podtrzymującym do 24 miesięcy.

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [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)**,
- do opcjonalnych technologii zaliczono: stosowanie 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),

- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: remisja, odpowiedź na leczenie i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych – bezpośrednie parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawany terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w [112]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na lata 2016 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima[®]) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima[®] w leczeniu choroby Crohna przez okres nieprzekraczający dwóch lat („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkości populacji docelowej: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

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

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [112].

Przeprowadzono estymację wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców oceniając wysokość kosztu realizacji programu lekowego, kosztu dodatkowej opieki na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej (por. rozdziały: 2.1., 2.7. i 2.8.) [112].

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

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ 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	Kryterium spełnione w przypadku grupy 1050.3 uwzględniającej preparaty infliksymabu (lek oryginalny i 2 leki biopodobne)
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione: obserwowana są różnice w zakresie wskazań objętych refundacją w grupie 1050.3 – tylko wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu pacjentów z łuszczycą. Niemniej jednak wszystkie preparaty w grupie 1050.3 są refundowane w leczeniu choroby Crohna [37]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione: 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 (www.aotm.gov.pl)
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione / nie dotyczy – wszystkie produkty w grupie 1050.3 mają taką samą postać farmaceutyczną jak wnioskowana technologia
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione / nie dotyczy – wszystkie produkty w grupie 1050.3 mają taką samą postać farmaceutyczną jak wnioskowana technologia

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].

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].

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

Długość terapii w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [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.

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [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 [112].

Każde opakowanie ocenianego produktu zawiera 100 mg substancji czynnej. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej zużywanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiolki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych.

Dokładne informacje na temat dawkowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej [112].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) stosowanego w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek Remsima® zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 1 Ustawy o refundacji [30]).

W ramach Analizy ekonomicznej [112] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii może być związane ze zmianą kosztu istotnego z perspektywy świadczeniobiorcy (dopłaty do leków stosowanych w standardowej terapii ogólnej). Niemniej jednak zmiany te nie były istotne (około 1% w horyzoncie trwania życia).

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwa realizacja programu lekowego dla Remsima® przez dwa lata w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji); punkt początkowy analizy został ustalony na 2016 rok.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT [30] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte kilkumiesięczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych (nie zdefiniowano dokładnego momentu podjęcia decyzji refundacyjnej, tj. dnia wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzenia Prezesa NFZ wprowadzającego proponowany program lekowy) wydaje się uzasadnione.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich.

Przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty:

- zmianę corocznej liczby pacjentów włączanych do analizowanego programu w chwili obecnej;
- zakres kontynuacji leczenia infliksymabem u pacjentów kończących dwunastomiesięczny cykl leczenia w ramach analizowanego programu lekowego i skłonności lekarzy prowadzących terapię do zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej rozpoczynającej stosowanie wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach podawania w danym roku);
- długość trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (aspekt wpływa na wielkość populacji leczonej w programie lekowym w danym momencie roku – rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku w kolejnych latach realizacji programu lekowego);
- wysoce prawdopodobny brak przedłużenia życia pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii – brak wzrostu liczebności populacji w długim horyzoncie czasowym ze względu na dodatkowe efekty zdrowotne.

Dostępne informacje wskazują na brak istotnych różnic w liczbie pacjentów włączanych do analizowanego programu lekowego po objęciu refundacją odpowiedników biopodobnych infliksymabu (por. rozdział 2.5.). Od lipca 2012 do 2015 roku planowane wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na leki biologiczne stosowane w analizowanym programie nie uległy istotnej zmianie – liczba kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” wzrosła nieznacznie pomiędzy 2013 a 2014 rokiem (o 8,2%), spadając następnie w roku 2015 o 1,9% [44]. Informacje z uchwał Rady NFZ dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” [82]-[84] również wskazują na nieistotne zmiany w ostatnich latach w zakresie liczby wykonanych świadczeń (spadek o 1,1% między 2013 a 2014 rokiem). Obserwować można jedynie wzrost liczby świadczeniobiorców między 2013 a 2014 rokiem o dwadzieścia kilka procent [82]-[84].

Obserwowany wzrost świadczeniobiorców między 2013 a 2014 rokiem wynika prawdopodobnie z obniżenia taryfy dla infliksymabu po wprowadzeniu odpowiedników biopodobnych do Wykazu – przy zdefiniowanej wysokości kontraktu świadczeniodawca może udostępnić program lekowy większej liczbie chorych w przypadku obniżenia kosztu jednostkowego infliksymabu.

Przedstawione aspekty potwierdzają również eksperci kliniczni w ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej [112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania) – dwóch z trzech ankietowanych ekspertów wskazało na brak zmian w liczbie pacjentów z chorobą Crohna włączanych obecnie do programu. Tylko jeden ekspert z Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (NIP 5250008057) wskazał na 20% wzrost liczby pacjentów włączanych do programu w ostatnich latach.

Niemniej jednak informacje na temat wysokości kontraktu w/w jednostki z NFZ [44] wskazują na prawie 13% spadek liczby kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” między 2014 i 2015 rokiem, co może świadczyć, że ekspert miał na uwadze wzrost wielkości populacji w latach wcześniejszych, np. wynikający z obniżenia taryfy dla infliksymabu. Szczegółowe informacje na temat w/w źródeł znajdują się w rozdziale 2.5. oraz części 6. i 7. Arkusza „Dane wejściowe”, arkusza „Obliczenia BIA” i arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania.

Upraszczając istotnie realizację analizowanego programu lekowego poprzez założenie, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji włączani są do programu 1 stycznia danego roku i żaden pacjent nie jest ponownie włączany do programu można wykazać, że stabilizacja analizowanego rynku (definiowana jako brak istotnych zmian w inkrementalnych wydatkach na leczenie dwuletnie i leczenie jednoroczne w programie) zostaje osiągnięta już w 2. roku realizacji programu lekowego.

Przyjmując: A jako liczbę pacjentów włączanych co roku do programu, Z_0 – sumaryczne zużycie zasobu medycznego u jednego pacjenta w programie jednorocznym, Z_1 – sumaryczne zużycie zasobu medycznego w 1. roku leczenia jednego pacjenta w programie dwuletnim, a Z_2 – sumaryczne zużycie zasobu medycznego w 2. roku leczenia jednego pacjenta w programie dwuletnim, można wykazać, że:

- całkowite zużycie danego zasobu medycznego każdego roku realizacji jednorocznego programu lekowego wynosi $A \cdot Z_0$;
- całkowite zużycie danego zasobu medycznego w 1. roku realizacji dwuletniego programu lekowego wynosi: $A \cdot Z_1$
- całkowite zużycie danego zasobu medycznego w 2. roku realizacji dwuletniego programu lekowego wynosi: $A \cdot Z_1 + A \cdot Z_2$
- całkowite zużycie danego zasobu medycznego w 3. i w każdym kolejnym roku realizacji dwuletniego programu lekowego wynosi: $A \cdot Z_1 + A \cdot Z_2$.

W przypadku uwzględnienia możliwości ponownych włączeń do proponowanego programu przedstawiona powyżej sytuacja znacznie się komplikuje, niemniej jednak nie zmienia wniosków w odniesieniu do momentu osiągnięcia stabilizacji analizowanego rynku.

Realizacja „przerywanego” schematu leczenia może wiązać się z istotnym wydłużeniem średniego czasu stosowania leków biologicznych i to nie tylko ze względu na obecność interwałów pomiędzy kolejnymi terapiami pacjenta w programie, 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).

Wyniki modelu Analizy ekonomicznej [112] (por. część 1. arkusza „Obliczenia BIA”) wskazują, że odsetek pacjentów, u których możliwe jest leczenie biologiczne w przypadku nawrotu lub u których prowadzone jest leczenie biologiczne w danym roku wynosi w przybliżeniu 30% dla infliksymabu i 37% dla adalimumabu po 10 latach od pierwszego zastosowania leku biologicznego, przy założeniu istotnej różnicy między lekami w ryzyku dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i przy kontynuacji leczenia biologicznego u wszystkich pacjentów z remisją kliniczną.

W przypadku analizowanego porównania stosowanie infliksymabu przez okres do dwóch lat może istotnie wpływać na liczbę pacjentów ponownie włączanych do programu w okresie roku od zakończenia poprzedniego cyklu jednorocznego leczenia biologicznego. U tych pacjentów, w sytuacji dostępnego przedłużonego podania infliksymabu może być on kontynuowany w kolejnym roku i wystąpi kolejne włączenie do programu.

Tym samym realizacja scenariusza nowego spowoduje:

- wzrost kontynuacji leczenia biologicznego każdego roku wśród pacjentów stosujących infliksymab w cyklach dwuletnich (część pacjentów rozpoczynających stosowanie tego schematu w roku poprzednim kontynuować będzie jego stosowanie w kolejnym roku);
- zmniejszenie liczby ponownych włączeń do programu „rok po roku” wśród pacjentów, u których zastosowano infliksymab z możliwością jego podawania do dwóch lat w miejsce infliksymabu lub adalimumabu stosowanego przez maksymalnie jeden rok.

Zakładając, że ryzyko konieczności ponownego włączenia do programu w okresie roku od zakończenia leczenia biologicznego jest takie same lub zbliżone w przypadku dwuletniego i jednorocznego stosowania analizowanych leków przedstawione informacje wskazują na stabilizację analizowanego rynku już w drugim roku.

W przedstawionych powyżej hipotetycznych obliczeniach całkowitego zużycia zasobu medycznego w 2. i w kolejnych latach realizacji dwuletniego programu lekowego ($A \cdot Z_1 + A \cdot Z_2$) wprowadzenie modyfikacji w zakresie liczby ponownych włączeń do programu w sytuacji jednorocznych cykli leczenia (ΔL_2) pozwoliłoby określić realne zużycie zasobów medycznych na poziomie: $(A - \Delta L_2) \cdot Z_1 + A \cdot Z_2$.

Sytuację komplikuje dodatkowo aspekt związany z częściowym przejściem pacjentów stosujących adalimumab (por. rozdziały 2.4. i 2.5.2.2.), który zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej związany jest z innymi efektami zdrowotnymi [112].

Niemniej jednak w części 4. arkusza „Obliczenia BIA” i w tabeli poniżej wykazano, że nie wpływa to istotnie na zmianę liczebności populacji i wysokości zużycia zasobów między 2. a 3. rokiem realizacji programu lekowego na proponowanych zasadach.

Przedstawione w tabeli poniżej wyniki zostały obliczone z wykorzystaniem analogicznych metod jak opisano powyżej. Dodatkowo w 2018 roku uwzględniono pacjentów ponownie włączanych po zakończeniu dwuletniego cyklu leczenia infliksymabem w programie, ponieważ analogicznych pacjentów dla jednorocznych cykli wyłączono wcześniej z obliczeń.

Tabela 2. Porównanie wyników modelu analitycznego dla 2017 i 2018 roku – ocena momentu stabilizacji analizowanego rynku. Założenia prognozy „nowego scenariusza” i scenariusza prawdopodobnego oceny wielkości populacji.

Parametr	2017	2018
1) Całkowita liczba pacjentów leczonych w programie (co najmniej 1 dawka infliksymabu lub adalimumabu)	1 204	1 216
2) Całkowita liczba pacjentów leczonych INFLIKSYMABEM w programie	928	942
w tym rozpoczynający leczenie w roku	561	600
3) Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ADALIMUMABEM w programie	276	275
4) Zużycie mg infliksymabu	1 799 968,05	1 813 317,39
5) Zużycie mg adalimumabu	268 067,23	266 911,32

Przedstawione informacje świadczą, że pomiędzy 2017 i 2018 rokiem całkowita liczba pacjentów w programie oraz wysokość zużycia leków biologicznych nie uległa istotnej zmianie ($\pm 1\%$).

Przedstawione informacje świadczą, że stabilizacja rynku po udostępnieniu pacjentom z analizowanej populacji infliksymabu w ramach zmodyfikowanego programu lekowego zgodnie z propozycją wnioskodawcy nastąpi w 2. roku realizacji programu lekowego.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Remsima[®] w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 2016 do 2017 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku w 2017 roku.

W opracowaniu (por. rozdział 3.1.) przedstawiono również wyniki dla 2015 roku mogące posłużyć do walidacji przeprowadzonego prognozowania nawet w momencie oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT (w przypadku dostępności odpowiednich danych z NFZ).

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami

z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima®) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu choroby Crohna przez okres nieprzekraczający dwóch lat („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, tj. z pominięciem wydatków związanych z leczeniem pacjentów niespełniających wszystkich kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego (por. rozdział 2.5.1.).

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.

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

Uwzględnione dawkowanie wnioskowanej i opcjonalnych technologii przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej [112].

Tabela 3. 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 [112];

** licząc od zakończenia leczenia biologicznego w programie.

Ze względu na charakter proponowanej modyfikacji zasad realizacji programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)”, tj. brak zmiany kryteriów włączenia do programu, przedłużenie okresu leczenia pacjentów aktualnie kwalifikujących się do programu, w ramach analizy nie uwzględniono napływu pacjentów, którzy w przypadku negatywnej decyzji Ministra Zdrowia w zakresie proponowanej modyfikacji programu nie stosowaliby leków biologicznych. Niemniej jednak w opracowaniu uwzględniono wzrost dostępności leczenia infliksymabem w danym punkcie czasowym, co przekłada się na wzrost liczebności całkowitej pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym, tj. pacjentów stosujących co najmniej dawkę leku w analizowanym programie. Z drugiej strony liczba pacjentów włączanych do programu w danym roku w ramach scenariusza nowego może nieznacznie zostać zredukowana w odniesieniu do scenariusza istniejącego – w przypadku stosowania infliksymabu przez dwa lata nie będą obserwowane ponowne włączenia pacjentów kończących w poprzednim roku roczny cykl leczenia (pacjenci włączani „rok po roku”).

Rozpatrując 4 hipotetycznych pacjentów aktualnie leczonych w analizowanym programie (rysunek poniżej) można sądzić, iż zastosowanie u tych pacjentów infliksymabu przez okres do dwóch lat w miejsce przedstawionych cykli jednorocznych leków biologicznych:

- nie zmieni zużycia leków biologicznych u pacjenta 1. (pacjent wykluczany z programu przed czasem – nieodpowiadający na leczenie, tracący odpowiedź lub rezygnujący z powodu działań niepożądanych);
- zwiększy zużycie leków biologicznych w 2. roku wśród pacjentów 2., 3. i 4.

CZAS:	PIERWSZY ROK	DRUGI ROK	TRZECI ROK
Pacjent 1.	LECZENIE		
Pacjent 2.	LECZENIE	● LECZENIE	
Pacjent 3.	LECZENIE		● LECZENIE
Pacjent 4.	LECZENIE	●	

Rysunek 1. Długość leczenia biologicznego u czterech hipotetycznych pacjentów. Czerwonym okręgiem zaznaczono moment wystąpienia nawrotu choroby.

Co więcej przedłużenie leczenia biologicznego u pacjentów 2. i 3. może spowodować, że w analizowanej grupie pacjentów nie będą obserwowane ponowne włączenia do programu lekowego w analizowanym horyzoncie czasowym – pacjent 2. nadal może stosować lek w programie w 2. roku, a u pacjenta 3. nawrót choroby po zakończonym dwuletnim leczeniu biologicznym może wystąpić dopiero po zakończeniu analizowanego horyzontu czasowego.

Natomiast u pacjenta 4., który prawdopodobnie nie kwalifikowałby się do ponownego włączenia do jednorocznego programu lekowego ze względu na wystąpienie nawrotu choroby w krótkim okresie od zakończenia leczenia w programie (do 16. lub 8. tygodnia od zakończenia leczenia odpowiednio infliksymabem lub adalimumabem) i potencjalny brak możliwości włączenia do programu w późniejszym okresie (po 16. lub 8. tygodniu; stan pacjenta wymagałby natychmiastowej interwencji), możliwe będzie dłuższe stosowanie leku, co w konsekwencji może spowodować, że po zakończeniu dwuletniego cyklu leczenia u tego pacjenta można się spodziewać nawrotu choroby w późniejszym terminie, być może nawet po okresie uniemożliwiającym ponowne włączenie do programu.

Analizując liczbę włączeń do programu każdego roku w przedstawionej powyżej grupie pacjentów można określić, że w 1. roku do programu włączanych jest czterech pacjentów, a w 2. i 3. – tylko jeden. Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach w programie (co najmniej dawka leku) wynosi: 4, 1 i 1 i jest równa liczbie pacjentów włączanych do programu.

Przedłużając maksymalny dozwolony okres leczenia biologicznego do dwóch lat liczba włączeń do programu pacjentów w 2. i 3. roku prawdopodobnie spadnie do 0, ale liczba pacjentów stosujących leki biologiczne w programie wyniesie: czterech w pierwszym roku, trzech w drugim roku i dwóch, jeden lub 0 w trzecim roku, w zależności od tego o ile przesunąłby się nawrót choroby u pacjenta 3. i pacjenta 4. w sytuacji przedłużenia u niego pierwszego cyklu w programie do dwóch lat i czy w okresie między 13. a 24. miesiącem terapii nie wystąpią u tych pacjentów zdarzenia uniemożliwiające ponownego włączenia do programu (utrata odpowiedzi, rezygnacja z powodu działań niepożądanych).

Przedstawione informacje uzasadniają przyjęte założenie o braku napływu dodatkowych pacjentów do programu w wyniku podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji refundacyjnej. Wskazują także na wysoce niepewny aspekt związany z dalszym, poza dwuletnim, prognozowaniem zużycia zasobów medycznych w programie – wydaje się że zużycie zasobów w kolejnych latach powinno spaść w odniesieniu do zużycia w drugim, przełomowym roku, jednak przy braku informacji na temat wyników zdrowotnych realizowanego w Polsce „przerywanego” schematu podawania leków biologicznych (np. ryzyka nawrotu [112]) trudno jednoznacznie określić zakres tego spadku.

W rozdziale 2.3. wykazano, że pominięcie aspektów związanych z przedłużeniem czasu do nawrotu u pacjentów dłużej stosujących wnioskowaną technologię w programie pozwala wykazać, że od 2. roku zarówno liczebność pacjentów leczonych w programie jak i wysokość zużycia zasobów nie powinna się istotnie zmieniać. Niemniej jednak należy oczekiwać, że w kolejnych latach wartości tych parametrów nie powinny przekraczać wartości określonych dla roku 2. realizacji analizowanego programu lekowego na zmodyfikowanych zasadach.

Przedstawione aspekty zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu – uwzględniono wpływ zmiany sposobu realizacji programu lekowego dla produktu Remsima® na:

- wielkość populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie każdego roku horyzontu czasowego analizy (liczebność populacji stosującej co najmniej jedną dawkę leku w programie) wynikająca z przedłużonej obecności pacjenta w programie;
- liczbę pacjentów włączanych do programu (rozpoczynających leczenie w programie) każdego roku – przy stosowaniu infliksymabu przez okres do dwóch lat w opracowaniu wykluczono pacjentów włączanych w chwili obecnej do programu „rok po roku” (około 7,2% pacjentów rozpoczynających roczne leczenie infliksymabem w poprzednim roku i około 14,9% pacjentów rozpoczynających roczne leczenie adalimumabem w poprzednim roku vs. około 6,9% pacjentów rozpoczynających dwuletnie leczenie infliksymabem w dwa lata wcześniej; por. rozdziały: 2.5.2.2. i 2.8.).

W ramach scenariusza nowego uwzględniono wydłużenie maksymalnego okresu podawania wyłącznie dla produktu Remsima®. Mając na uwadze, iż wydłużenie tego okresu wymaga złożenia wniosku o objęcie refundacją w przypadku podmiotu odpowiedzialnego za każdy lek w programie (Inflectra®, Remicade®, Humira®) nie zakładano przedłużenia maksymalnego okresu podawania pozostałych preparatów infliksymabu i adalimumabu.

W przypadku adalimumabu jest to o tyle zasadne, iż w chwili obecnej adalimumab nie jest refundowany w leczeniu dzieci z chorobą Crohna pomimo rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla preparatów infliksymabu o dzieci z chorobą Crohna i ubiegania się o refundację adalimumabu w tej grupie chorych [87].

W opracowaniu założono, że wydłużenie maksymalnego okresu stosowania leku Remsima® spowoduje „przejęcie” wszystkich pozostałych preparatów infliksymabu i części pacjentów, którzy aktualnie stosowaliby adalimumab w cyklach jednorocznych.

Eksperti kliniczni uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej [112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania) potwierdzają, że potencjalna długość stosowania leku biologicznego w programie będzie miała wpływ na wybór leczenia (lekarz prowadzący terapię będzie chciał zapewnić choremu jak najdłuższy okres dostępu do leku biologicznego).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Stosowanie infliksymabu w analizowanym programie	Remsima®, Inflectra® lub Remicade® w cyklach nieprzekraczających roku	Remsima® w cyklach nieprzekraczających dwóch lat
Stosowanie adalimumabu w analizowanym programie	Humira® w cyklach nieprzekraczających roku	Humira® w cyklach nieprzekraczających roku
Liczebność populacji predysponowana do leczenia biologicznego	Taka sama w ramach scenariusza nowego jak w przypadku scenariusza istniejącego	
Liczebność populacji pacjentów włączana do programu w 1. i w 2. roku	<p>Modelowano obniżenie liczby pacjentów włączanych do programu w 2. roku horyzontu czasowego nowego scenariusza – redukcja pacjentów którzy włączani byłiby „rok po roku” w przypadku realizacji programu na obecnych zasadach wg algorytmu (osobno dla każdej substancji czynnej):</p> $\Delta L_2 = L_1 \cdot P \cdot r$ <p>Gdzie: ΔL_2 - zredukowana liczba ponownych włączeń do programu w 2. roku L_1 - to liczba pacjentów włączana do programu w 1. roku P - stopień „przejęcia” substancji czynnej przez wnioskowaną technologię w 1. roku (odsetek pacjentów rozpoczynających dwuletni cykl infliksymabem w miejsce dotychczasowego cyklu rocznego infliksymabu lub adalimumabu) r - ryzyko ponownego włączenia do programu w kolejnym roku (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie w danym roku)</p>	
Liczebność populacji pacjentów leczona w programie w 1. i w 2. roku	W 1. roku – taka sama w obydwu scenariuszach; od 2. roku modelowano wzrost liczebności tej populacji poprzez: uwzględnienie pacjentów kontynuujących leczenie infliksymabem rozpoczęte w roku poprzednim oraz zmniejszenie liczby pacjentów włączanych do programu w 2. roku, zgodnie z informacjami powyżej.	
Struktura leczenia w programie	Modelowano wzrost wykorzystania infliksymabu kosztem adalimumabu w ramach scenariusza nowego	
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	brak	brak

W opracowaniu założono brak manifestacji proponowanej zmiany realizacji programu lekowego, co oznacza, że w pierwszym roku horyzontu czasowego brak jest pacjentów kończących 12-miesięczny okres leczenia na początku tego roku i/lub brak możliwości stosowania infliksymabu u tych pacjentów na proponowanych zasadach.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowania różnicy w ww. prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami.

Przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku w/w prognoz oraz niepełne informacje dotyczące wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na leczenie wszystkich pacjentów włączanych do istniejącego programu lekowego.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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 [37], [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)”.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych w ramach analizowanego programu lekowego w kolejnych latach

horyzontu czasowego. Pominęto tym samym efekty i koszty wśród pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W opracowaniu do oceny średnich kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu porównywanych interwencji (por. rozdział 2.8.) uwzględniono wynik modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [112].

Tym samym założono, że charakterystyka populacji pacjentów włączonych do ww. modelu odzwierciedla charakterystykę polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki pacjentów włączonych do modelu przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizy ekonomicznej [112].

2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

W obliczeniach wykorzystano dostępne informacje na temat wielkości populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym: informacje z uchwał Rady NFZ [82]-[84], informacji o umowach poszczególnych świadczeniodawców z NFZ [44], opublikowane informacje [85]-[87] i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów z Polski (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej [112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym określono stopień przekwalifikowania się pacjentów adalimumab na stosowanie infliksymabu w przypadku realizacji programu lekowego przy uwzględnieniu zmodyfikowanej długości stosowania wnioskowanej technologii.

2.5.2.1. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3]

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat rzeczywistej liczby pacjentów z chorobą Crohna w Polsce. Polski Rejestr Choroby Crohna ma zarejestrowanych 6141 pacjentów z 95 ośrodków medycznych Polski (www.chorobacrohna.pl; dostęp: 30 sierpnia 2015 roku).

Na podstawie opinii eksperta zamieszczonej w analizie weryfikacyjnej [93], [94] można sądzić, że do leczenia biologicznego kwalifikuje się od 1200 do 1700 pacjentów z chorobą Crohna rocznie.

Mając na celu spełnienie wszystkich wymagań stawianym analizom wpływu na budżet w Polsce [3], w tabeli poniżej dodatkowo przedstawiono wielkość populacji pacjentów, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię przy uwzględnieniu wszystkich zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu Remsima®.

Tabela 5. Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana (wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [30]).

Zarejestrowane wskazanie [64]	Refundowane? [37]	Roczna wielkość populacji	Źródło/opis
Reumatoidalne zapalenie stawów	tak, B.33.	około 4300	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [92]
Choroba Crohna	tak, B.32.	około 1500 (od 1200 do 1700)	Na podstawie opinii eksperta zamieszczonej w analizie weryfikacyjnej [93], [94]
Wrzodzące zapalenie jelita grubego	Tak (u części pacjentów), B.55.	około 2400 (od 1800 do 2700)	Założono 1,57-krotnie większą populację jak dla choroby Crohna, przy uwzględnieniu różnicy w chorobowości w Europie (505/322 na 100 tys.) [95] i przy założeniu takiego samego odsetka predyspozycji do leczenia infliksymabem. Brak alternatywnych danych.
Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa	tak, B.36.	około 1100	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [91]
Łuszczycowe zapalenie stawów	tak, B.35.	około 1000	Na podstawie opinii przedstawionej w [90]
Łuszczyca	tak, B.47	około 1 500 (1 200 - 1 800)	Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego i opinii innych ekspertów klinicznych przedstawionych w AWA dla łuszczycy [89]
SUMA	-	około 11 800 (10 600 do 12 600)	-

Ustalono, że wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana wynosi około 11 800 (10 600 do 12 600) przy uwzględnieniu wszystkich zarejestrowanych wskazań, w tym około 1500 pacjentów z chorobą Crohna.

Wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]), tj. zdiagnozowanych pacjentów z chorobą Crohna spełniających wszystkie kryteria włączenia do proponowanego programu w horyzoncie analizy wpływu na budżet, została przedstawiona w kolejnych rozdziałach.

2.5.2.2. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B, PKT. 1 LIT. C I PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

Na podstawie informacji zawartych w publikacji [86] ustalono, że w Polsce w 2014 roku leki biologiczne stosowało 888 pacjentów z chorobą Crohna. Autorzy badania [86] ustalili, że 506 pacjentów stosowało infliksymab (56,98%).

Analogiczne informacje na temat liczby pacjentów stosujących leki biologiczne w analizowanym programie ustalono na podstawie informacji przedstawionych w uchwałach Rady NFZ [82]-[84].

Wyniki oceny całkowitej liczebności populacji na podstawie informacji z uchwał Rady NFZ [82]-[84] (liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” w danej komórce organizacyjnej świadczeniodawcy; szczegóły w części 7. arkusza „Dane wejściowe” modelu) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” [82]-[84].

Rok	liczba wykonanych świadczeń	Minimalna liczba chorych*	Maksymalna liczba chorych**
2012 (od lipca)	1 533 851,88	405,00	632,00
2013	3 354 472,88	622,00	916,00
2014	3 316 717,75	770,00	1 151,00

* maksymalna liczba chorych wykazywanych przez komórkę organizacyjną – zakłada, że wszyscy pacjenci korzystają z leczenia biologicznego w ramach kilku komórek organizacyjnych świadczeniodawcy;

** suma liczba chorych wykazywanych przez komórki organizacyjne – zakłada, że wszyscy pacjenci korzystają z leczenia biologicznego w ramach tylko jednej komórki organizacyjnej świadczeniodawcy.

Dostępne również są informacje na temat sumarycznej liczby kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” [44].

Na podstawie informacji przedstawionych w zarządzeniu Prezesa NFZ [49] ustalono, że iloraz kwoty kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” (iloczyn liczby kontraktu i 1 PLN [44], [47]) i iloczynu taryfy za dany lek i średniego zużycia tego leku przez pacjenta pozwala określić średnioroczną liczebność populacji stosujących dany lek w programie. Przyjmując aktualny odsetek wykorzystania infliksymabu na poziomie 56,98% [86] oraz średnie roczne zużycie infliksymabu i adalimumabu określone z wykorzystaniem modelu Analizy ekonomicznej [112] (1759,18 mg infliksymabu i 971,81 mg adalimumabu; por. arkusz „Obliczenia BIA” i rozdziały: 2.7. i 2.8.) określono średnioroczne liczebności pacjentów stosujących analizowane leki w programie.

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oficjalnych taryf leków oraz z uwzględnieniem średnich realnych taryf leków określonych na podstawie danych z komunikatów NFZ [41], [42].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego.



Tabela 7. Ocena średniorocznej liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem oficjalnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.

Rok	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu [44]	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów (liczba kontraktu / [taryfa x roczne zużycie mg])	Roczny koszt infliksymabu	Roczny koszt adalimumabu	Taryfa dla infliksymabu (oficjalne dane z początku okresu)	Taryfa dla adalimumabu (oficjalne dane z początku okresu)	Źródło dotyczące taryfy [88]
od lipca 2012	11 375 800,03	496	39 788,71 PLN	54 017,68 PLN	22,6177 PLN	55,5844 PLN	DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.49
2013	25 648 602,52	564	39 416,81 PLN	53 512,82 PLN	22,4063 PLN	55,0649 PLN	Dz. Urz. Min. Zdrow. 12. 103
2014	27 754 409,36	732	26 532,37 PLN	53 007,97 PLN	15,0822 PLN	54,5454 PLN	Dz. Urz. Min. Zdrow. 13.53
2015	27 235 323,61	718	26 532,37 PLN	53 007,97 PLN	15,0822 PLN	54,5454 PLN	Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80

Tabela 8. Ocena średniorocznej liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem realnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.

Rok	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu [44]	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów (liczba kontraktu / [taryfa x roczne zużycie mg])	Roczny koszt infliksymabu	Roczny koszt adalimumabu	Taryfa dla infliksymabu [41], [42]	Taryfa dla adalimumabu [41], [42]
2014	27 754 409,36	771	25 322,60 PLN	50 187,43 PLN	14,3945 PLN	51,64303653
2015	27 235 323,61	757	25 384,46 PLN	50 010,31 PLN	14,4297 PLN	51,46077246

Na uwagę zasługują różnice w przedstawionych estymatorach liczebności populacji – średnioroczna vs. całkowita liczebność.

W analizowanym przypadku średnioroczną liczebność populacji można traktować jako średnią liczbę pacjentów leczonych w programie, co jest odmienne od całkowitej liczebności populacji definiowanej jako liczba pacjentów włączanych co roku do programu i/lub liczba pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku biologicznego w programie w danym roku.

Zidentyfikowano jeszcze dwa źródła informacji na temat liczby pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym [85], [87].

W zapytaniu nr 1865 do Ministra Zdrowia przedstawiono informacje na temat liczby pacjentów leczonych w analizowanym programie w latach 2009 – 2010 (odpowiednio: 551 i 598).

W analizie weryfikacyjnej AOTMiT [87] przedstawiono informacje na temat liczby chorych poniżej 18 roku życia włączanych do programu w 2013 roku (190) oraz opinię eksperta klinicznego na temat liczby chorych poniżej 18 roku życia predysponowanych do leczenia biologicznego w analizowanym programie (150).

Zestawienie wszystkich dostępnych informacji na temat liczebności wszystkich pacjentów leczonych w analizowanym programie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczebność populacji pacjentów leczona w analizowanym programie lekowym.

Rok	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów - oficjalne taryfy [44]	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów - realne taryfy [44]	Minimalna całkowita liczebność [82]-[84]	Maksymalna całkowita liczebność [82]-[84]	[86]	[85]
2009	-	-	-	-	-	551
2010	-	-	-	-	-	598
2011	-	-	-	-	-	-
2012	496	-	405	632	-	-
2013	564	-	622	916	-	-
2014	732	771	770	1 151	888	-
2015	718	757	-	-	-	-

Na podstawie zaprezentowanych informacji ustalono, że w 2014 roku całkowita liczebność populacji pacjentów (liczba pacjentów włączana do programu w 2014 roku) będzie wynosić 888, z maksymalnym zakresem ustalonym od 770 do 1151.

W ramach scenariusza prawdopodobnego oceny wielkości populacji nie uwzględniono wzrostu w/w liczebności w latach 2015 – 2017.

Od lipca 2012 do 2015 roku planowane wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na leki biologiczne stosowane w analizowanym programie nie ulega istotnej zmianie – liczba kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” wzrosła nieznacznie pomiędzy 2013 a 2014 rokiem (o 8,2%), spadając następnie w roku 2015 o 1,9% (Tabela 7. i Tabela 8.).

Informacje z uchwał Rady NFZ dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” [82]-[84] również wskazują na zaniedbywalne zmiany w ostatnich latach w zakresie liczby wykonanych świadczeń (spadek o 1,1% między 2013 a 2014 rokiem). Obserwować można jedynie wzrost liczby świadczeniobiorców między 2013 a 2014 rokiem o dwadzieścia kilka procent (Tabela 6.), co prawdopodobnie wynika z obniżenia taryfy dla infliksymabu po wprowadzeniu odpowiedników biopodobnych do Wykazu – przy zdefiniowanej wysokości kontraktu świadczeniodawca może udostępnić program lekowy większej liczbie chorych w przypadku obniżenia kosztu jednostkowego infliksymabu.

Przedstawione aspekty potwierdzają również eksperci kliniczni w ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej [112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania; tabela poniżej).



Dwóch z trzech ankietowanych ekspertów wskazało na brak zmian w liczbie pacjentów z chorobą Crohna włączanych obecnie do programu.

Tylko jeden ekspert z Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (NIP 5250008057) wskazał na 20% wzrost liczby pacjentów włączanych do programu w ostatnich latach. Niemniej jednak informacje na temat wysokości kontraktu w/w jednostki z NFZ [44] wskazują na prawie 13% spadek liczby kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” między 2014 i 2015 rokiem, co może świadczyć, że ekspert miał na uwadze wzrost wielkości populacji w latach wcześniejszych, np. wynikający z obniżenia taryfy dla infliksymabu wzrost między 2013 a 2014 rokiem.

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach scenariusza prawdopodobnego i scenariusza minimalnego nie uwzględniono wzrostu liczebności populacji pacjentów w latach 2015 – 2017, podczas gdy w ramach scenariusza maksymalnego uwzględniono roczny wzrost liczebności analizowanej populacji na poziomie wskazanym przez eksperta klinicznego (20%).

Odsetek wykorzystania infliksymabu wśród pacjentów z analizowanej populacji został określony na podstawie danych przedstawionych w badaniu [86] (56,98%).

Ekspertom klinicznym uczestniczącym w badaniu kwestionariuszowym zadano pytanie na temat struktury leczenia w ich ośrodku. Wyniki zaprezentowano poniżej.

Eksperci wskazali, że odsetek wykorzystania infliksymabu w analizowanym programie wynosi 43,33% i ta wartość została uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego oceny wielkości populacji.

Na uwagę zasługuje, że żaden z ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym nie był pediatrą [112], a wśród chorych poniżej 18 roku życia dostępny jest wyłącznie infliksymab [37].

Przy założeniu, że:

- eksperci wskazali przede wszystkim informacje dotyczące dorosłych pacjentów leczonych w programie (43,33% przypisano pacjentom dorosłym);
- u dzieci i młodzieży tylko infliksymab może być stosowany [37] (100% wykorzystania u pacjentów < 18 roku życia);
- w 2013 roku do programu włączono 190 pacjentów poniżej 18 roku życia [87];
- między 2013 i 2014 rokiem nie wystąpił istotny wzrost liczebności chorych poniżej 18 roku życia (190 w 2013 i 2014);
- liczebność populacji wszystkich pacjentów w 2014 roku wynosi 888,

estymowany odsetek wykorzystania infliksymabu wynosi: 100% u dzieci i młodzieży (190 z 888 pacjentów) i 43,33% u pozostałych, czyli 55,5%, wśród wszystkich.

Określona wartość jest zbliżona do raportowanej w [86] (56,98%), co potwierdza założenia scenariusza prawdopodobnego.

Uwzględniony w ramach scenariusza maksymalnego odsetek wykorzystania infliksymabu określono z wykorzystaniem przedstawionej powyżej metody, ale z uwzględnieniem skrajnych wartości parametrów obliczeń, tj.:

- maksymalnego wzrostu populacji wskazanego przez ekspertów na poziomie 20% rocznie (liczba pacjentów <18 roku życia w 2014 wyniesie więc $190 \cdot 1,2 = 228$);
- minimalnej liczebności populacji w 2014 roku na poziomie 770 pacjentów.

Przy uwzględnieniu w/w parametrów odsetek wykorzystania infliksymabu w analizowanym programie został określony na poziomie 60,11%.

Podsumowanie parametrów oceny wielkości populacji pacjentów włączanych do analizowanego programu lekowego przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Parametry oceny liczebności populacji pacjentów włączanych co roku do analizowanego programu lekowego.

Parametr	Scenariusz prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Źródło
1. Całkowita liczebność populacji w programie w 2014 roku	888	770	1 151	[82]-[84], [86]; szczegóły w części 2. arkusza "Obliczenia BIA"
2. Odsetek pacjentów stosujących infliksymab w programie	56,98%	43,33%	60,11%	scenariusz prawdopodobny na podstawie [86]; scenariusze skrajne na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
3. Roczny wzrost liczebności populacji	0,00%	0,00%	20,00%	wyniki badania kwestionariuszowego - moda z odpowiedzi ekspertów wyniosła 0% (2 z 3), NFZ nie planuje wzrostu kontraktu w 2015 roku [44]

W ramach analizy ustalono, że całkowita liczebność analizowanej populacji (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę leku biologicznego) wynosi:

- 888 (od 770 do 1151) w 2014 roku;
- 888 (od 770 do 1381) w 2015 roku
- 888 (od 770 do 1657) w 2016 roku
- 888 (od 770 do 1989) w 2017 roku

Infliksymab stosuje około 56,98% (od 43,33% do 60,11%) w/w pacjentów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.4. w ramach nowego scenariusza założono, że ze względu na przedłużenie maksymalnego okresu stosowania produktu Remsima® w analizowanym programie przejmie on wszystkich pacjentów stosujących infliksymab oraz część pacjentów, którzy stosowaliby adalimumab przy braku proponowanej modyfikacji programu lekowego.

Stopień przekwalifikowania się na stosowanie wnioskowanej technologii z leczenia adalimumabem określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych (tabela poniżej).

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

■ podstawie przedstawionych informacji ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii na proponowanych zasadach będzie związane z przekwalifikowaniem się 25% pacjentów stosujących aktualnie adalimumab (zakres od 20% do 30%).

Uwzględniając wszystkie aspekty przedstawione w rozdziałach 2.3. i 2.4. (przedłużenie maksymalnego okresu stosowania infliksymabu do dwóch lat zwiększy liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w programie w kolejnych latach ale zmniejszy liczbę włączeń do programu „rok po roku”), przy ocenie liczebności populacji pacjentów nowego scenariusza, poza parametrami przedstawionymi powyżej uwzględniono wyniki modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [112] (szczegóły w części 1. arkusza „Obliczenia BIA”). Uwzględniono:

- odsetek pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne z wykorzystaniem wnioskowanej technologii (Remsima® do dwóch lat) w 2. roku na poziomie 60,9%;
- odsetek ponownych włączeń w trakcie roku od zakończenia jednorocznego cyklu leczenia infliksymabem na poziomie 7,2%;
- odsetek ponownych włączeń w trakcie roku od zakończenia jednorocznego cyklu leczenia adalimumabem na poziomie 14,9% (różnica względem infliksymabu wynika z dwóch aspektów: krótszego okresu uniemożliwiającego ponowne włączenie do programu po zakończeniu leczenia adalimumabem oraz zakładanego w analizie ekonomicznej niższego ryzyka rezygnacji z powodu działań niepożądanych [112]).

Obliczenia z wykorzystaniem wszystkich parametrów oceny wielkości populacji znajdują się w części 3. i 4. arkusza „Obliczenia BIA”, poniżej przedstawiono podsumowanie wielkości analizowanej populacji dla porównywanych scenariuszy.

Tabela 14. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.

	2014	2015	2016	2017
Scenariusz istniejący				
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie*	888	888	888	888
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w programie	506	506	506	506
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem w programie	382	382	382	382
Nowy scenariusz				
Całkowita liczba pacjentów leczonych w programie co najmniej 1 dawką leku	-	-	888	1 204
Całkowita liczba pacjentów leczonych infliksymabem w programie (rozpoczynający i kontynuujący leczenie łącznie)	-	-	602	928
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w programie	-	-	602	561
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem w programie	-	-	287	276

* równa całkowitej liczbie pacjentów leczonych w programie co najmniej 1 dawką leku

Tabela 15. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym. Scenariusz minimalny.

	2014	2015	2016	2017
Scenariusz istniejący				
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie	770	770	770	770
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w programie	334	334	334	334
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem w programie	436	436	436	436
Nowy scenariusz				
Całkowita liczba pacjentów leczonych w programie co najmniej 1 dawką leku	-	-	770	989
Całkowita liczba pacjentów leczonych infliksymabem w programie (rozpoczynający i kontynuujący leczenie łącznie)	-	-	421	651
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w programie	-	-	421	394

	2014	2015	2016	2017
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem w programie	-	-	349	339

Tabela 16. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym. Scenariusz maksymalny.

	2014	2015	2016	2017
Scenariusz istniejący				
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie	1151	1 381	1 657	1 989
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w programie	692	830	996	1 196
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem w programie	459	551	661	793
Nowy scenariusz				
Całkowita liczba pacjentów leczonych w programie co najmniej 1 dawką leku	-	-	1 657	2 615
Całkowita liczba pacjentów leczonych infliksymabem w programie (rozpoczynający i kontynuujący leczenie łącznie)	-	-	1 195	2 081
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w programie	-	-	1 195	1 353
Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem w programie	-	-	463	535

2.5.2.3. PODSUMOWANIE WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

W ramach analizy ustalono, że całkowita liczebność analizowanej populacji (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę leku biologicznego w analizowanym programie; § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosi:

- 888 (od 770 do 1151) w 2014 roku;
- 888 (od 770 do 1381) w 2015 roku
- 888 (od 770 do 1657) w 2016 roku
- 888 (od 770 do 1989) w 2017 roku

Całkowita liczebność populacji pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę infliksymabu w analizowanym programie (scenariusz istniejący) wynosi:

- 506 (od 334 do 692) w 2014 roku;
- 506 (od 334 do 830) w 2015 roku
- 506 (od 334 do 996) w 2016 roku
- 506 (od 334 do 1196) w 2017 roku.

Oczekiwana liczebność populacji pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę produktu Remsima® w analizowanym programie (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. C rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosi[†]:

- 176 (od 116 do 240) w 2014 roku;
- 176 (od 116 do 288) w 2015 roku
- 176 (od 116 do 346) w 2016 roku
- 176 (od 116 do 415) w 2017 roku.

Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba pacjentów podawana terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima® wyniesie (wartości zaokrąglone; populacja zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3]):

- 602 (zakres: 421 – 1195) w pierwszym roku,
- 928 (zakres: 651 – 2081) w drugim roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia.

Podsumowanie liczebności populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w analizowanym programie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie liczebności populacji pacjentów stosujących co najmniej jedną dawkę leku w analizowanym programie, w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

	Scenariusz istniejący		Nowy scenariusz	
	2016 r.	2017 r.	2016 r.	2017 r.
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Łączna liczba pacjentów z analizowanej populacji	888	888	888	1 204
Adalimumab (Humira®) do roku	382	382	287	276
Infliksymab (Remsima®) do 2 lat	0	0	602	928
Infliksymab do roku	506	506	0	0
Scenariusz minimalny				
Łączna liczba pacjentów z analizowanej populacji	770	770	770	989
Adalimumab (Humira®) do roku	436	436	349	339
Infliksymab (Remsima®) do 2 lat	0	0	421	651
Infliksymab do roku	334	334	0	0
Scenariusz maksymalny				
Łączna liczba pacjentów z analizowanej populacji	1 657	1 989	1 657	2 615
Adalimumab (Humira®) do roku	661	793	463	535
Infliksymab (Remsima®) do 2 lat	0	0	1 195	2 081
Infliksymab do roku	996	1 196	0	0

[†] Obliczono z uwzględnieniem liczby sprzedanych opakowań produktu Remsima® i pozostałych produktów infliksymabu w okresie od stycznia do maja 2015 roku [41]: 34,73% wykorzystanie wnioskowanej technologii.

2.5.2.4. LICZBA PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST STOSOWANA W INNYCH WSKAZANIACH NIŻ CHOROBA CROHNA (UZUPEŁNIENIE WIELKOŚCI POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A I PKT 2 [3])

Mając na celu spełnienie wymagań stawianym analizom wpływu na budżet w Polsce [3], w tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo wielkość populacji pacjentów, którzy aktualnie stosują wnioskowaną technologię we wszystkich refundowanych wskazaniach.

W obliczeniach uwzględniono: dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia do końca maja 2015 roku [41], średnią masę ciała pacjenta wynoszącą 64,71 kg, jak w przypadku pacjentów z chorobą Crohna [112] oraz zarejestrowany schemat dawkowania [64].

Przedstawiono liczbę pacjento-terapii z wykorzystaniem infliksymabu gdyż nie są dostępne informacje na temat struktury leczonych pacjentów (np. odsetek rozpoczynających leczenie, kończących itd.).

Tabela 18. Liczba pacjento-terapii z wykorzystaniem infliksymabu we wszystkich refundowanych wskazaniach.

Lek infliksimabu	Liczba opakowań sty - maj 2015 [41]	Liczba tygodni w okresie	Maksymalna liczba podań	Średnia liczba pacjento-terapii
Remsima®	1804,663	21,42857143	4,928571429	113
Remicade®	1319,6821	21,42857143	4,928571429	83
Inflectra®	2071,2495	21,42857143	4,928571429	130
SUMA	5195,5946	21,42857143	4,928571429	326

Ustalono, że wielkość populacji pacjentów stosujących infliksymab we wszystkich refundowanych wskazaniach (w tym również leczeniu choroby Crohna) można szacować w Polsce na około 326 pacjento-terapii, w tym 113 pacjento-terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima®.

Obliczone wartości są znacznie niższe od całkowitej liczebności populacji pacjentów określonej w poprzednich rozdziałach tylko dla leczenia choroby Crohna.

Powyższe wynika z faktu, iż przeprowadzona ocena liczby pacjento-terapii zakłada maksymalne zużycie leku u standardowego pacjenta, co oznacza, że określone wartości należy interpretować jako liczbę pacjentów, którzy generowałiby takie samo zużycie leku jak analizowana populacja pacjentów przy maksymalnym jego wykorzystaniu w danym okresie.

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W celu uwzględnienia wszystkich aspektów zdrowotnych dotyczących pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów, w niniejszym opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych technologii.

Wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych [40].

Nie przeprowadzono modelowania bezpośrednio korelującego punkty końcowe badań klinicznych obrazujące bezpośrednie efekty zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych, tylko wykorzystano średnie, niezdyskontowane roczne koszty dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji leczonym z wykorzystaniem leków z analizowanego rynku, określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [112].

Uwzględniono wpływ poszczególnych schematów terapeutycznych na zużycie zasobów medycznych związanych z realizacją leczenia biologicznego oraz koszt dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, uwzględniając tym samym efekty zastosowania porównywanych technologii lekowych w odniesieniu do zmiany zasobów zużywanych w ramach opieki wspomagającej leczenie biologiczne [112].

Szczegóły dotyczące przeprowadzenia modelowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej [112].

W ramach analizy nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono koszt 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.

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

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [112]. Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37] i aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [45]-[49], [99]-[104] (sierpień 2015).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziałach: 3.7. i 12.1.) [112] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe dane wykorzystane przy ocenie kosztów stosowania porównywanych interwencji. Przedstawiono wyłącznie koszt jednostkowy leków biologicznych.

Tabela 19. Koszty jednostkowe leków biologicznych [112].

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
Oficjalne koszty jednostkowe (wariant analizy podstawowej)			
Adalimumab	Humira [®] , 2 jedn. po 40 mg	4 363,63 PLN	54,5454 PLN
Infliksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wszystkie leki, jedn.100 mg, aktualnie*	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
Koszty jednostkowe komparatorów z okresu sty-maj 2015 roku [41] (wariant analizy wrażliwości)			
Adalimumab	Humira [®] , 2 jedn. po 40 mg	4 116,86 PLN	51,4608 PLN
Infliksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wszystkie leki, jedn.100 mg, aktualnie*	1 442,97 PLN	14,4297 PLN
Koszty jednostkowe komparatorów z 2014 roku [42] (wariant analizy wrażliwości)			
Adalimumab	Humira [®] , 2 jedn. po 40 mg	4 131,44 PLN	51,6430 PLN
Infliksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wszystkie leki, jedn.100 mg, aktualnie*	1 439,45 PLN	14,3945 PLN

* ważony liczbą refundowanych opakowań w danym okresie (2014 rok lub styczeń – maj 2015 roku) [112].

Istotne z perspektywy płatnika publicznego koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (roczny koszt leków, koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego, koszt opieki wspomagającej) określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [112].

Przedstawione w tabeli poniżej wyniki modelowania wygenerowano przy ustawieniach analizy podstawowej [112].

[Redacted content]

[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]

Mając na uwadze brak informacji na temat struktury pacjentów leczonych każdego roku (np. odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, odsetek pacjentów kończących jeden kurs terapii w programie) przy estymacji średniego rocznego zużycia zasobów medycznych i kosztu opieki uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [112] dotyczące pierwszego roku stosowania danej interwencji u pacjenta. Jest to konserwatywne założenie, które najprawdopodobniej zawyża obserwowane wydatki z budżetu płatnika publicznego (por. rozdział 2.8.).

Ponieważ przedłużenie stosowania wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem wiązać się będzie z leczeniem w programie dodatkowych pacjentów, którzy w danym momencie nie stosowaliby leku biologicznego w przypadku realizacji programu na aktualnych zasadach (por. pacjenta 3. i 4. w 2. roku na Rysunek 1.) niezbędnym jest uwzględnienie kosztów dodatkowej opieki nad tymi pacjentami w ramach scenariusza istniejącego. W przeciwnym razie koszt dodatkowej opieki w ramach nowego scenariusza generowany byłby przez większą liczbę pacjentów niż w przypadku scenariusza istniejącego i miałyby to istotny wpływ na inkrementalne wydatki.

Przy ocenie średniego rocznego kosztu opieki nad pacjentem nieleczonym biologicznie w danym roku w przypadku stosowania cykli jednorocznych leczenia biologicznego w programie uwzględniono dane wejściowe modelu Analizy ekonomicznej [112] i przeprowadzono uproszczone modelowanie dla 13 cykli 4-tygodniowych dla modelu składającego się z podstawowych stanów modelu Analizy ekonomicznej. Przy ocenie w/w kosztu uwzględniono średni koszt dodatkowej opieki wśród pacjentów z kompartmentów: „Po skutecznym leczeniu” (np. pacjent 3. w 2. roku na Rysunek 1.) i „Brak leczenia biologicznego” (np. pacjent 4. w 2. roku na Rysunek 1.).

Mając na uwadze brak możliwości oceny struktury odpowiedzi wśród pacjentów nieleczonych biologicznie w danym roku w przypadku stosowania cykli jednorocznych leczenia biologicznego w programie założono, że po 33,3% wszystkich pacjentów będzie w stanie remisji klinicznej, częściowej odpowiedzi i braku odpowiedzi w punkcie początkowym modelowania.

Szczegóły w/w obliczeń przedstawiono w części 5. arkusza „Obliczenia BIA” modelu dołączonego do opracowania. Informacje na temat uwzględnionych danych wejściowych obliczeń przedstawiono w Analizie ekonomicznej [112]. Uwzględniono identyczne metody oceny w/w kosztu jak w przypadku pozostałych kategorii kosztu raportowanych w tabeli powyżej [112].

Ustalono, że roczny koszt opieki nad pacjentem nieleczonym biologicznie w danym roku w przypadku stosowania cykli jednorocznych leczenia biologicznego w programie wyniesie około 5376,06 PLN z perspektywy płatnika publicznego (szczegóły w arkuszu „Ustawienia BIA” modelu decyzyjnego).

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację całkowitej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym w przypadku dostępności danych dotyczących średniego zużycia danego zasobu w przeliczeniu na pacjenta włączanego do obserwacji.

W uproszczeniu, iloczyn całkowitej liczby pacjentów oraz średniego rocznego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego rocznego kosztu) pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, w danym roku.

W obliczeniach wykorzystano analogiczne metody jak opisano w uproszczonej sytuacji w rozdziałach 2.3. 2.4., niemniej jednak mając na uwadze, iż zużycie zasobów i średnie koszty opieki w 2. roku stosowania wnioskowanej technologii zostały przedstawione w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego stosowanie wnioskowanej technologii w 1. roku, a nie w przeliczeniu na pacjenta kontynuującego leczenie w 2. roku, przy estymacji zużycia zasobów i kosztów wśród pacjentów kontynuujących stosowanie wnioskowanej technologii w 2017 roku uwzględniono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie tym schematem w 2016 roku.

W przypadku równomiernie rozłożonej w roku liczby pacjentów włączanych do obserwowanej populacji (np. prawdopodobieństwo włączenia pacjenta w styczniu takie same jak prawdopodobieństwo jego włączenia w innych miesiącach roku) zastosowana metoda pozwala odzwierciedlić zużycie zasobów medycznych w ujęciu populacyjnym z dużą dokładnością.

Z uwagi na brak informacji dotyczących struktury pacjentów z analizowanej populacji w zakresie czasu trwania terapii (np. odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, odsetek pacjentów

kontynuujących leczenie po stwierdzeniu odpowiedzi, odsetek pacjentów kończących leczenie w programie), w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przyjęto konserwatywne założenie dotyczące zużycia zasobów medycznych i kosztów generowanych przez pacjentów stosujących poszczególne leki każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy – uwzględniono koszty obserwowane w trakcie pierwszego roku terapii w programie lekowym z wykorzystaniem każdej interwencji z analizowanego rynku i założono, że wszyscy pacjenci włączani będą do analizowanego programu lekowego na początku danego roku.

Przedstawione ograniczenie zastosowanej metody nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy, gdyż zostało one wdrożone dla wszystkich analizowanych leków biologicznych.

Niemniej jednak należy stwierdzić, iż wpływ opisanego powyżej ograniczenia będzie istotnie niższy od wpływu założeń dotyczących kosztu jednostkowego analizowanych leków biologicznych (oficjalny koszt w ramach analizy podstawowej; rzeczywisty koszt określony na podstawie danych refundacyjnych z 2015 i 2014 roku w ramach analizy wrażliwości) czy uwzględnienia zużycia zasobów na podstawie modelowania przeprowadzonego dla standardowego pacjenta (pominięcie istotnego obniżenia zużycia infliksymabu w leczeniu dzieci cechujących się istotnie niższą masą ciała).

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

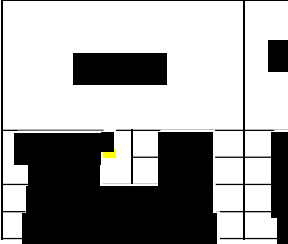
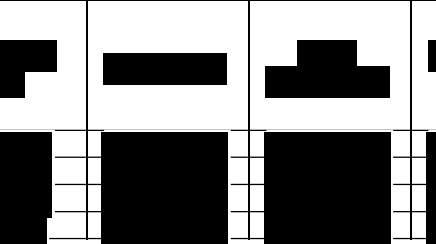
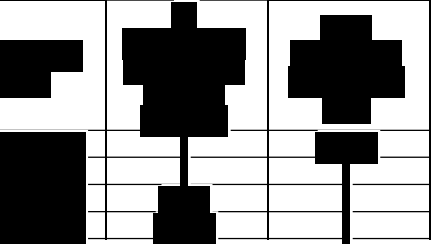
W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji.

Podstawowe parametry poszczególnych scenariuszy oraz wszystkie parametry Analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły przedstawiono w poprzednich rozdziałach).

Tabela 21. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej (dotyczy analizy podstawowej) i parametry analizy wpływu na budżet.

Parametr	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny															
1. Całkowita liczebność populacji w programie w 2014 roku – na podstawie opublikowanych danych i wyników badania kwestionariuszowego	888	770	1 151															
2. Odsetek pacjentów stosujących infliksymab w programie – na podstawie opublikowanych danych i wyników badania kwestionariuszowego	56,98%	43,33%	60,11%															
3. Roczny wzrost liczebności populacji – na podstawie wyników badania kwestionariuszowego i dostępnych informacji na temat wysokości życia zasobów w analizowanym programie lekowym	0,00%	0,00%	20,00%															
4. Stopień przejścia infliksymabu stosowanego do roku	100,0%	100,0%	100,0%															
5. Stopień przejścia adalimumabu stosowanego do roku – na podstawie wyników badania kwestionariuszowego	25,0%	20,0%	30,0%															
Koszt stosowania porównywanych interwencji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Produkt, zawartość</th> <th>Koszt opakowania z perspektywy NFZ</th> <th>Koszt 1 mg substancji czynnej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Humira®, 2 jedn. po 40 mg</td> <td>4 363,63 PLN</td> <td>54,5454 PLN</td> </tr> <tr> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Wszystkie leki infliksymabu, jedn. 100 mg, aktualnie</td> <td>1 508,22 PLN</td> <td>15,0822 PLN</td> </tr> </tbody> </table>			Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	4 363,63 PLN	54,5454 PLN	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	Wszystkie leki infliksymabu, jedn. 100 mg, aktualnie	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej															
	Humira®, 2 jedn. po 40 mg	4 363,63 PLN	54,5454 PLN															
	██████████	██████████	██████████															
	██████████	██████████	██████████															
Wszystkie leki infliksymabu, jedn. 100 mg, aktualnie	1 508,22 PLN	15,0822 PLN																
Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem nieleczonym biologicznie w danym roku w przypadku stosowania cykli jednorocznych leczenia biologicznego w programie – wyniki modelowania analogicznego do [112]	5 376,06 PLN																	

Parametr	Scenariusz najbardziej prawdopodobny		Scenariusz minimalny			Scenariusz maksymalny	
<p>Wyniki modelu ekonomicznego [112] wykorzystane w zakresie zużycia analizowanych leków i wysokości poszczególnych kategorii kosztów</p>							

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 22. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis
AW1	Wyniki analizy podstawowej do oceny zmiany w rezultatach analizy wynikającej z realizacji pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości
AW2	AW2. Uwzględnij wykluczanie z programu pacjentów z remisją kliniczną na etapie podtrzymującym leczenia z prawdopodobieństwem równym 5% w cyklu; szczegóły w [112]
AW3	AW3. Uwzględnij wykluczanie z programu pacjentów z remisją kliniczną na etapie podtrzymującym leczenia z prawdopodobieństwem równym 100% w cyklu (u wszystkich pacjentów z remisją kliniczną - remisja "głęboka"); szczegóły w [112]
AW4	AW4. Pomiń różnice w efektach klinicznych między infliksymabem i adalimumabem (brak różnic w ryzyku rezygnacji z powodu działań niepożądanych); szczegóły w [112]
AW5	AW5. Uwzględnij realne koszty jednostkowe - dane z 2015 roku; por. rozdział 2.7.
AW6	AW6. Uwzględnij realne koszty jednostkowe - dane z 2014 roku; por. rozdział 2.7.

W ramach analizy wrażliwości testowano najważniejsze założenia strukturalne i wartości parametrów modelu Analizy ekonomicznej [112], którego wyniki wykorzystano przy ocenie średnich rocznych kosztów generowanych przez pacjentów z analizowanej populacji oraz newralgiczne założenia dotyczące wielkości populacji docelowej.

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Remsima[®] jest finansowany ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach leczenia pacjentów z analizowanej populacji jak i wśród pacjentów, u których infliksymab stosowany jest w innych wskazaniach (reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, umiarkowana i ciężka łuszczycyca) [37].

Nie są dostępne informacje pozwalające określić wszystkie wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na podstawie informatora o umowach świadczeniodawców z NFZ można jedynie ocenić zakres wydatków na leki biologiczne stosowane w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37], [63].

Informacje z w/w źródła zestawiono z wynikami modelowania wykorzystującymi analogiczne metody jak w przypadku prognoz, których wyniki przedstawiono w kolejnym rozdziale.

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]

Z przedstawionych danych wynika, iż prognozy przedstawione w niniejszym opracowaniu z wysokim prawdopodobieństwem zawyżają wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na leczenie biologiczne pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględnienie kosztów jednostkowych infliksymabu i adalimumabu z komunikatów NFZ nie poprawia istotnie zbieżności obserwowanych wydatków.

Aspekt ten prawdopodobnie wynika z faktu, iż przy ocenie zużycia zasobów uwzględniono wyniki modelowania przeprowadzonego dla standardowego pacjenta, co wiązało się z przyjęciem masy ciała dorosłego pacjenta i zawyżeniem zużycia zasobów wśród dzieci z chorobą Crohna leczonych w analizowanym programie lekowym.

Niemniej jednak przy braku szczegółowych informacji na temat charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji przyjęte założenie należy traktować jako konserwatywne – zawyżające wydatki inkrementalne pomiędzy scenariuszami.

Wyniki oceny aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego z wykorzystaniem metod niniejszej analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli 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]	[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]

Dostępne dane nie pozwalają określić składowej w/w wydatków przeznaczonej na stosowanie produktu Remsima[®].

Całkowita kwota refundacji wnioskowanej technologii we wszystkich wskazaniach objętych refundacją wyniosła około 3,09 mln PLN w 2014 roku [42] i 2,26 mln PLN w okresie styczeń-maj 2015 roku [41].

3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości populacji w latach 2016-2017 przedstawiono w tabeli 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]	[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]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

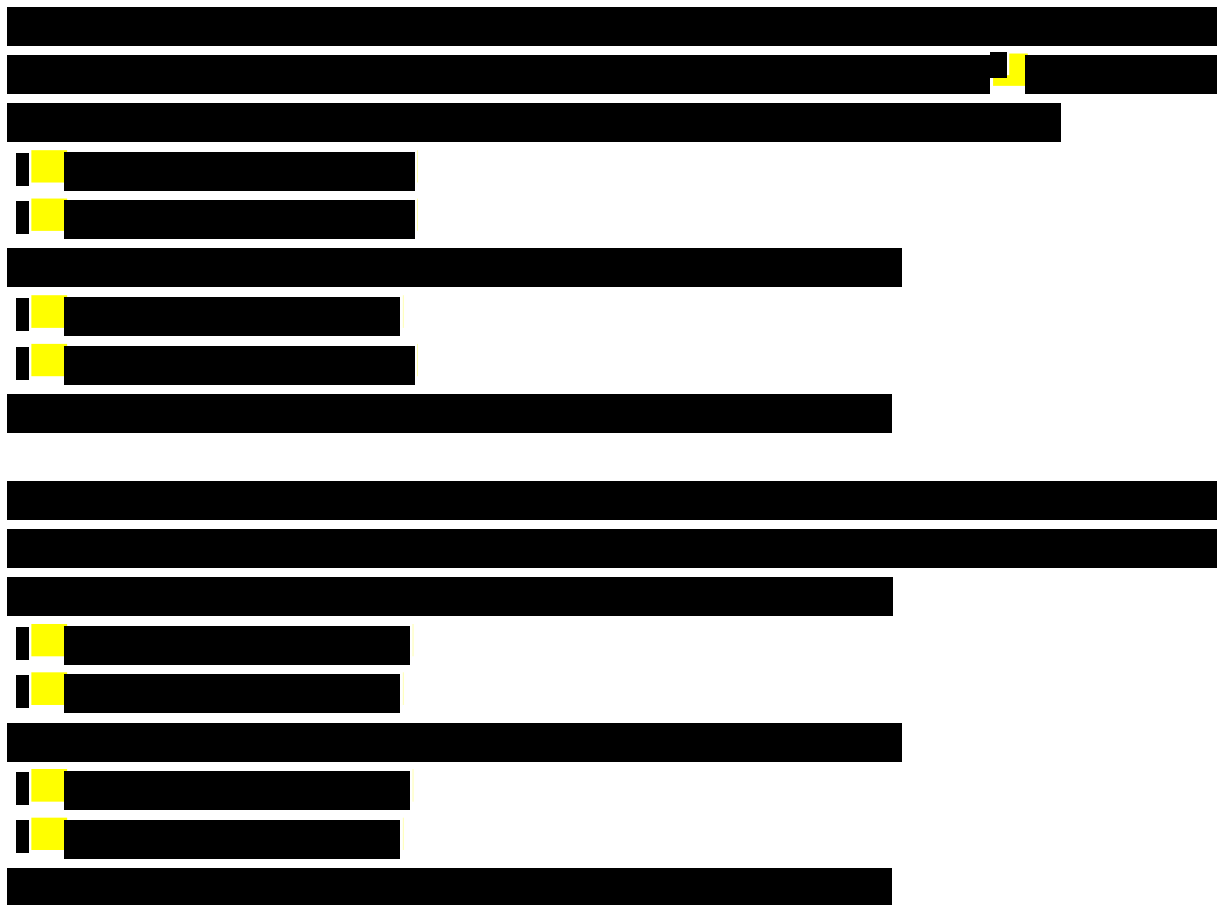
[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji w latach 2016-2017 przedstawiono w tabeli 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]	[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]



3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji w latach 2016-2017 przedstawiono w tabeli 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]	[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 content]

3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet 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]	[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]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na zmianę inkrementalną wydatków z budżetu płatnika publicznego tytułem realizacji porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

	Scenariusz 1		Scenariusz 2		Scenariusz 3	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Infliksymab	1000	1000	1000	1000	1000	1000
...
...
...

	Scenariusz 1		Scenariusz 2		Scenariusz 3	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Infliksymab	1000	1000	1000	1000	1000	1000
...
...
...

	Scenariusz 1		Scenariusz 2		Scenariusz 3	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Infliksymab	1000	1000	1000	1000	1000	1000
...
...

- 4. Analiza zużytych zasobów
- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
- 6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny skutków zdrowotnych w ujęciu populacyjnym (por. rozdział 2.6.).

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

[Redacted text]

Stosowanie produktu leczniczego Remsima® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie infliksymabem pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy

stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji i/albo ośrodki realizujące program lekowy dla wnioskowanej technologii stosowanej w innych wskazaniach.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Remsima® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Remsima® z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Niemniej jednak dodatkowe oszczędności wynikające ze zmniejszonej utraty produktywności prawdopodobnie będą manifestować się w dłuższym horyzoncie czasowym niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu. Brakuje również wiarygodnych informacji na temat kosztów pośrednich leczenia choroby Crohna w warunkach polskich i na tej podstawie nie przedstawiono stosowanych obliczeń w tym zakresie.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma dostęp do wnioskowanej technologii w ramach istniejącego programu lekowego. Niemniej jednak aktualne zasady realizacji programu lekowego nakładają na świadczeniodawcę konieczność zaprzestania leczenia biologicznego w momencie osiągnięcia maksymalnego definiowanego w programie okresu jego stosowania.

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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyższa skuteczność wnioskowanej technologii wynikająca z przedłużenia okresu jej stosowania w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych [40], [112] może przełożyć się na istotny wzrost poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

W przypadku uwzględniania rozważanego sposobu finansowania dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do skutecznej i wygodnej dla pacjenta opcji terapeutycznej,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Remsima® w analizowanym wskazaniu nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [112]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [112] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet (por. rozdziały: 2.5. i 2.8.).

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich (por. informacje na temat przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawione w rozdziale 6.2. Analizy ekonomicznej [112]).

Nie odnaleziono żadnej analizy wpływu na budżet dotyczącej wnioskowanej technologii lekowej stosowanej w analogicznych warunkach.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego realizacji programu lekowego umożliwiającego stosowania infliksymabu przez okres nieprzekraczający 2 lat wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

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

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [112] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

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 33. Analiza SWOT.

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

10. WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania wnioskowanej [REDACTED]

[REDACTED]



12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację ww. danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ($78,02\% \times 12/11$).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%.

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ($79,39\% \times 12/11$). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 13 stycznia 2015 roku ustalono, że do końca listopada 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 85,25%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ($85,25\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln zł.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 7 sierpnia 2015 roku świadczą, że do końca czerwca 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 48,69%.

Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 97,4% (48,69% x 12/6).

Na podstawie przedstawionych informacji w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny potencjalnego udziału produktu leczniczego Remsima® w kwocie przekroczenia budżetu płatnika publicznego przeznaczzonego na refundację leków w horyzoncie niniejszej analizy.

Niezależnie od wdrożenia proponowanego porozumienia podziału ryzyka, z wysokim prawdopodobieństwem wnioskowana technologia nie będzie uczestniczyć w kwocie przekroczenia budżetu na refundację leków gdyż nie jest spodziewane przeprowadzenie planowanego budżetu na refundację leków w najbliższych latach. Dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją scenariusza nowego (do 10 mln zł rocznie, z RSS, do 22 mln zł rocznie, bez RSS – por. rozdział 3.5.) nie przekraczają 3% niewykorzystanych środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w 2014 roku.

13. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 21 sierpnia 2014).
- [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. sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz.U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188, z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 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.
- [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.2013.1043). <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 (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42). www.mz.gov.pl

- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 21 sierpnia 2015).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (dostęp: 21 sierpnia 2015)
- [40] Analiza kliniczna – 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.
- [44] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (23 – 24 sierpnia 2015).
- [45] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). 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
- [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
- [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
- [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
- [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 leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). 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- α 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- α) 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
- [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
- [65] Charakterystyka produktu leczniczego Humira. 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, Marin 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, Marin 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- α therapy in patients with Crohn's disease in established remission. *J Crohns Colitis*. 2015 May 18. pii: jyv000. [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.
- [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.
- [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.
- [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
- [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_luszczycyca_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
- [91] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-4351-4/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia golimumabem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. 19 lipca 2013.
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
- [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
- [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_\[infliksymab\]_chLC_1_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/AWA/080_AWA_4351_18_Remicade_[infliksymab]_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, Zampaletta 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
- [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
- [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
- [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
- [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
- [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
- [105] Katalog Grup portal Statystyka JGP. Rok 2014 – katalog 1a. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- [106] Lindsay J, Puneekar 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] Puneekar 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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2015 roku.

14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	13
Tabela 2. Porównanie wyników modelu analitycznego dla 2017 i 2018 roku – ocena momentu stabilizacji analizowanego rynku. Założenia prognozy „nowego scenariusza” i scenariusza prawdopodobnego oceny wielkości populacji.	19
Tabela 3. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [63]-[65].	21
Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	24
Tabela 5. Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana (wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [30]).	28
Tabela 6. Liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” [82]-[84].	29
Tabela 7. Ocena średniorocznej liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem oficjalnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.	30
Tabela 8. Ocena średniorocznej liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem realnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.	30
Tabela 9. Liczebność populacji pacjentów leczona w analizowanym programie lekowym.	31
Tabela 10. Wyniki badania kwestionariuszowego [112] – wzrost liczebności populacji pacjentów.	32
Tabela 11. Wyniki badania kwestionariuszowego [112] – struktura wykorzystania leków w programie.	33
Tabela 12. Parametry oceny liczebności populacji pacjentów włączanych co roku do analizowanego programu lekowego.	34
Tabela 13. Wyniki badania kwestionariuszowego [112] – przejście rynku adalimumabu.	35
Tabela 14. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.	36
Tabela 15. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym. Scenariusz minimalny.	36
Tabela 16. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym. Scenariusz maksymalny.	37
Tabela 17. Podsumowanie liczebności populacji pacjentów stosujących co najmniej jedną dawkę leku w analizowanym programie, w horyzoncie analizy wpływu na budżet.	38
Tabela 18. Liczba pacjento- terapii z wykorzystaniem infliksymabu we wszystkich refundowanych wskazaniach.	39
Tabela 19. Koszty jednostkowe leków biologicznych [112].	41
Tabela 20. Średni roczny koszt lub zużycie zasobów medycznych w roku po zastosowaniu porównywanych leków biologicznych. Koszty w PLN.	42
Tabela 21. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej (dotyczy analizy podstawowej) i parametry analizy wpływu na budżet.	45
Tabela 22. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	47
Tabela 23. Koszt leków stosowanych w programie.	48

Tabela 24. Ocena aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowania programu lekowego dla pacjentów z chorobą Crohna – wyniki modelu.	48
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz najbardziej prawdopodobny.	50
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz minimalny.....	52
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Scenariusz maksymalny.....	54
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.	56
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant z RSS.....	57
Tabela 30. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego.....	62
Tabela 31. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza minimalnego.....	62
Tabela 32. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza maksymalnego.....	62
Tabela 33. Analiza SWOT.....	67
Rysunek 1. Długość leczenia biologiczne u czterech hipotetycznych pacjentów. Czerwonym okręgiem zaznaczono moment wystąpienia nawrotu choroby.....	22

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA 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. Sp. k. 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. Sp. k. 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)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **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,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.