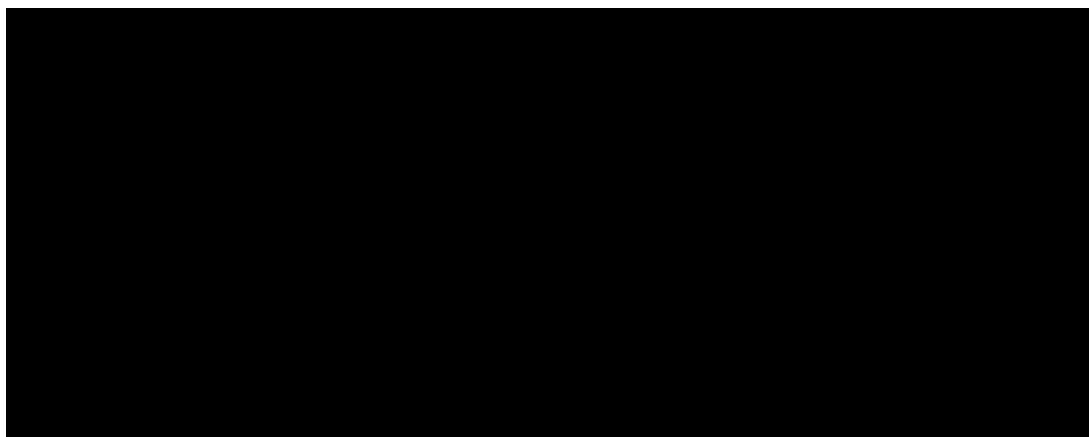


Adalimumab w leczeniu choroby Crohna

Analiza minimalizacji kosztów



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie,
ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa.

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]



Spis treści

Skróty i akronimy	6
Streszczenie	7
1 Wstęp	9
1.1 Analiza problemu decyzyjnego	9
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.	10
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiza ekonomicznych	12
2 Cel analizy	14
3 Metodyka	15
3.1 Strategia analizy	15
3.2 Horyzont czasowy analizy	17
3.3 Perspektywa analizy	17
3.4 Populacja	18
3.5 Analizowane efekty zdrowotne	19
3.6 Analizowane koszty	19
3.6.1 Koszty leków	20
3.6.2 Koszty podania leczenia	23
3.6.3 Koszty kwalifikacji do programu terapeutycznego	23
3.6.4 Koszty monitorowania leczenia	24
3.7 Dyskontowanie	24
3.8 Analiza wrażliwości	25
3.9 Analiza progowa	26
4 Wyniki	27

5	Podsumowanie i wnioski	36
	Aneks 1. Minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych	38
	Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych	41
	Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych	43
	Aneks 4. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych	44
	Spis tabel	45
	Spis rycin	46
	Piśmiennictwo	47



Skróty i akronimy

ADA	adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
GBP	funt brytyjski
CD	choroba Crohna (ang. <i>Crohn's disease</i>)
CDAI	wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków
IFX	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
TNF	czynnik martwicy nowotworów

Streszczenie

Analiza problemu decyzyjnego

[Redacted content]

Cel pracy

[Redacted content]

Metody

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioski

[Redacted]

1 Wstęp

1.1 Analiza problemu decyzyjnego

Choroba Crohna (w Polsce nazywana chorobą Leśniowskiego-Crohna) należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit. Jest to przewlekła choroba zapalna przewodu pokarmowego, charakteryzująca się obecnością ziarniniakowatych nacieków zapalnych obejmujących całą grubość ściany przewodu pokarmowego. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby Crohna wynosi około 50-100 przypadków na 100 000 mieszkańców, a zapadalność około 5-10 nowych zachorowań na 100 000 ludności na rok. Przebieg choroby jest wieloletni, z okresami zaostrzeń i remisji. Leczenie choroby Crohna sprowadza się do dwóch elementów: uzyskania remisji i jak najdłuższego jej podtrzymania. W leczeniu chorych z chorobą Crohna zastosowanie mają: dieta, aminosalicylany, antybiotyki, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leczenie zabiegowe.

W chorobie Crohna stwierdza się nadekspresję TNF- α , który jest produkowany przez makrofagi błony śluzowej jelita, monocyty, mastocyty i aktywowane limfocyty T. TNF- α powoduje aktywację limfocytów, ekspresję prozapalnych cytokin, jak interleukina IL-1, IL-6 i IL-8, chemokina indukująca monocyty (MCP-1), interferon- γ (IFN- γ), cząsteczek adhezyjnych, takich jak ICAM-1, VCAM-1. Wszystkie te czynniki zaangażowane są w rekrutację leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. TNF- α stymuluje również osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz stymuluje proliferację fibroblastów w błonie śluzowej jelit, co tłumaczy jej włóknienie w chorobie Crohna.

Obecnie stosowane przeciwciała anti-TNF- α , które mają rejestrację EMA w terapii choroby Crohna to adalimumab i infliksymab. Leki te mają wspólny mechanizm działania. Wiążą rozpuszczalny i związany z błonami TNF- α , blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75. Aktywacja tych receptorów inicjuje wewnątrzkomórkowy tor sygnałowy, prowadzący do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy. Dodatkowo, dzięki wiązaniu dopełniacza, adalimumab i infliksymab stymulują cytotoxiczność zależną od przeciwciał i indukują lizę komórek prezentujących na swej powierzchni TNF, w tym limfocytów T. Ponadto, poprzez blokadę cząstek adhezyjnych ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 hamują migrację leukocytów do miejsca zapalenia.

Do lipca 2012 leczenie choroby Crohna inhibitorami TNF- α realizowane było w ramach programu terapeutycznego. Program, opisany w Załączniku nr 24 do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku, obejmuje leczenie przeciwciałami monoklonalnymi: adalimumabem lub infliksymabem, a także budezonidem chorych z ciężką i czynną postacią choroby Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne, lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków. Oceny stanu chorego i skuteczności leczenia w programie dokonuje się w

[REDACTED]

oparciu o wskaźnik aktywności choroby Crohna (CDAI). Schemat leczenia infliksymabem obejmuje indukcję remisji, w której infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny, a następne dawki należy podać po 14 i 42 dniach od pierwszej infuzji. W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni. Schemat leczenia adalimumabem obejmuje indukcję remisji, w której adalimumab należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdych kolejnych 14 dniach do 12. tygodnia włącznie. W leczeniu podtrzymującym adalimumabem należy go podawać w dawce 40 mg podskórnie co 2 tygodnie.

[REDACTED]

Czas leczenia w programie dla terapii inicjującej wynosi 43 dni dla infliksymabu oraz 12 tygodni dla adalimumabu. Leczenie podtrzymujące adalimumabem lub infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenia konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki.

W proponowanym programie lekowym leczenia choroby Crohna z użyciem adalimumabu do podstawowych zmian w stosunku do obowiązującego dotychczas programu terapeutycznego (pomijając konstrukcję programu lekowego, który w przeciwieństwie do programu terapeutycznego obejmuje jedną substancję) należą:

[REDACTED]

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku oparte na systematycznym przeglądzie piśmiennictwa. Dokładne zestawienie zawarto oszacowań wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej przedstawiono w załączonej analizie efektywności klinicznej. W niniejszym rozdziale ograniczono zestawianie wspólnych punktów końcowych ocenianych dla obu technologii, które pozwoliły na przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 1. [Redacted]

Punkt końcowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 2. [Redacted]

Punkt końcowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 3. [Redacted]

Punkt końcowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 4. [Redacted]

Punkt końcowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiza ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania adalimumabu i infliksymabu w populacji pacjentów z chorobą Crohna. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 2. W aneksie 3 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Zidentyfikowano trzy prace, w których oceniono efektywność kosztów adalimumabu i infliksymabu, przy czym tylko w jednej (Yu 2009) przedstawiono wyniki analizy porównawczej adalimumabu i infliksymabu. W pozostałych dwóch badaniach (Bodger 2009 oraz Dretzke 2011) przedstawiono wyniki analiz efektywności kosztów tylko względem standardowej terapii. Wyniki oszacowań przedstawionych w tych pracach opisano w tabeli poniżej. W pracy Yu 2009 terapia adalimumabem była terapią dominującą w stosunku do terapii infliksymabem. W pracy Bodger 2009 dla rocznego horyzontu analizy wartości ICER/QALY w porównaniu do standardowej opieki wynosiły [REDACTED] odpowiednio dla infliksymabu i adalimumabu. W horyzoncie 2-letnim i dla 2-letniego czasu terapii wartości ICER/QALY w porównaniu do standardowej opieki wynosiły [REDACTED] odpowiednio dla infliksymabu i adalimumabu. W pracy Dretzke 2011 dla fazy indukcji remisji wartość ICER/QALY dla infliksymabu w porównaniu do standardowej opieki wynosiła [REDACTED]. Z kolei adalimumab był terapią dominującą w porównaniu do standardowej opieki. Dla terapii podtrzymującej wartości ICER/QALY w porównaniu do standardowej opieki wynosiły [REDACTED] odpowiednio dla infliksymabu i adalimumabu.

Tabela 5. Publikacje włączone do opracowania.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Yu A.P. Johnson S. Wang S.-T. Atanasov P. Tang J. Wu E. Chao J. Mulani P.M. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active crohns disease. <i>Pharmacoeconomics</i> (2009) 27:7 (609-621).	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
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. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> (2009) 30:3 (265-274).	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dretzke J. Edlin R. Round J. Connock M. Hulme C. Czczot J. Fry-Smith A. McCabe C. Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-(alpha)) inhibitors, adalimumab and infliximab, for crohn's disease. <i>Health Technology Assessment</i> (2011) 15:6 (1-250).	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2 Cel analizy

Celem analizy jest porównanie kosztów zastosowania adalimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna (CDAI>240).

Tabela 6. Problem decyzyjny zdefiniowany według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[REDACTED]
Rodzaj interwencji (I)	adalimumab
Komparator (C)	infliksymab
Wyniki (O)	bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

3 Metodyka

3.1 Strategia analizy

Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz

- oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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, oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

[REDAKTOR]
Kolejnym elementem jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których nie wykonano tych oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których nie wykonano tych oszacowań.

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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; „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ostatnią konsekwencją wynikającą z przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, jest brak:

- 1) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
- 2) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Warunkiem przedstawienia tych analiz, jest wystąpienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) tj.:

„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze [ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – przyp. autora], nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

W niniejszej analizie zachodzi ten warunek, niemniej ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują porównywalną skuteczność, zatem warunek opisany w pkt 3 (kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.) wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 są równe. Z tego też względu przedstawianie współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 jest bezprzedmiotowe w duchu litery prawa zarówno rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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, jak i ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Analizę wykonano przeliczając koszty leczenia na tzw. standardowego pacjenta z chorobą Crohna – patrz rozdział 3.4.

3.2 Horyzont czasowy analizy

[Redacted content]

3.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Perspektywa objęła 1 modelowego pacjenta z chorobą Crohna

(patrz rozdział 3.4). Ponieważ analizowana technologia jest dostępna w ramach programu lekowego bez konieczności współpłacenia ze strony pacjenta, nie przeprowadzono analizy z perspektywy pacjenta.

3.4 Populacja

Jak nadmieniono wyżej, analiza dotyczyła 1 modelowego pacjenta z chorobą Crohna. Standardowy pacjent został zdefiniowany uwzględniając:

1. przeciętną masę ciała pacjentów (na użytek dawkowania infliksymabu – patrz rozdział 3.6.1);
2. liczbę dawek w terapii indukcji remisji dla adalimumabu i infliksymabu – zgodnie z zapisami programu terapeutycznego (lub projektu programu lekowego – w tym zakresie zapisy te pokrywają się z zapisami programu terapeutycznego);
3. liczbę dawek w podtrzymaniu remisji dla adalimumabu i infliksymabu – zgodnie z zapisami programu terapeutycznego (lub projektu programu lekowego – w tym zakresie zapisy te pokrywają się z zapisami programu terapeutycznego), przyjmując, [REDACTED];
4. odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu braku uzyskania odpowiedzi na leczenie – dla obu substancji przyjęto [REDACTED] która odpowiada w przybliżeniu wartościom obserwowanym w badaniach klinicznych (patrz załączona analiza efektywności klinicznej oraz rozdział 3.5);
5. odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu działań niepożądanych – dla obu substancji przyjęto wartość [REDACTED] która odpowiada w przybliżeniu wartościom obserwowanym w badaniach klinicznych tj [REDACTED] (patrz załączona analiza efektywności klinicznej, badania CHARM-ADHERE oraz rozdział 3.5).

Dla tak zdefiniowanego pacjenta obliczono liczbę podań w ciągu 52 tygodni, a następnie podzielono przez liczbę miesięcy w roku otrzymując przeciętną liczbę kursów leczenia w przeliczeniu na miesiąc terapii – patrz tabela poniżej.

Tabela 7. Przeciętna liczba kursów leczenia dla standardowego pacjenta.

	Liczba podań w ciągu roku
Infliksymab 5 mg/kg m.c. – indukcja	[REDACTED]
Infliksymab 5 mg/kg m.c. – podtrzymanie	[REDACTED]
Adalimumab 160 mg – indukcja	[REDACTED]
Adalimumab 80 mg – indukcja	[REDACTED]
Adalimumab 40 mg – indukcja	[REDACTED]
Adalimumab 40 mg – podtrzymanie	[REDACTED]

3.5 Analizowane efekty zdrowotne

Ze względu na brak istotnych różnic w sile interwencji pomiędzy adalimumabem i infliksymabem, efekty zdrowotne nie były przedmiotem niniejszej analizy. Jedynym z efektów zdrowotnych wykorzystanym w analizie, był odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (████████████████████), który posłużył do oszacowania liczby podań poszczególnych leków w ciągu ████████ terapii. W analizie przyjęto wartość ██████ która jest zbliżona do wartości obserwowanych w badaniach klinicznych (patrz załączony przegląd systematyczny). W analizie wrażliwości testowano zmienność tego parametru w zakresie skrajnych wartości obserwowanych w badaniach klinicznych dla adalimumabu i infliksymabu (patrz załączona analiza efektywności klinicznej) tj. ██████ (badanie Targan 1997) oraz ██████ (badania GAIN).

Drugim z efektów zdrowotnych wykorzystanych w analizie był odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu działań niepożądanych – dla obu substancji przyjęto wartość ██████ która odpowiada w przybliżeniu wartościom obserwowanym w badaniach klinicznych tj. ████████████████████ (patrz załączona analiza efektywności klinicznej, badania CHARM-ADHERE). Ze względu na brak danych empirycznych dt. zmienności tego parametru, w analizie wrażliwości testowano zmienność tego parametru w szerokim ████████████████████ Przyjęcie tak szerokiego zakresu zmienności pozwala w pełni ocenić wpływ zmienności tego parametru na wyniki analizy.

3.6 Analizowane koszty

W analizie szacowano koszty związane z:

- nabyciem substancji czynnych,
- podaniem leczenia,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia.

Analizę przeprowadzono dla trzech wariantów refundacji adalimumabu:

████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████████████████

Wariant II i III analizy jest zgodny z wymogami narzuconymi w §5 ust. 5 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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.

3.6.1 Koszty leków

Tabela 8. Koszt opakowań adalimumabu i infliksymabu.

Substancja czynna	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)		

Zużycie adalimumabu i infliksymabu szacowano w oparciu o schemat podawania leków w trakcie indukcji remisji i w trakcie podtrzymania remisji opisany w Programie Lekowym i w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:^{2,3}

- w trakcie indukcji remisji pacjenci otrzymują adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdym kolejnych 14 dniach do 12. tygodnia włącznie; pacjenci z odpo-

wiedzią na leczenie otrzymują 40 mg co 2 tygodnie w trakcie podtrzymania remisji (do 52. tygodnia);

- w trakcie indukcji remisji pacjenci otrzymują infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w iniekcji dożylniej na początku leczenia oraz po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania; pacjenci z odpowiedzią na leczenie otrzymują infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w iniekcji dożylniej co 8 tygodni w trakcie podtrzymania remisji (do 52. tygodnia).



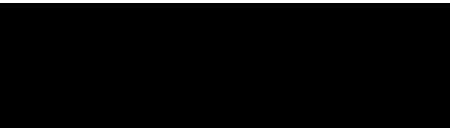


Tabela 9.

[Redacted text]

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

3.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o założenie, że adalimumab podawany jest w warunkach ambulatoryjnych (procedura 5.08.06.0000004, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]). W przypadku infliksymabu przyjęto, że podawany jest on w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (procedura 5.08.07.0000003, Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]).⁴ Koszt podania obu leków przedstawiono w tabeli 6. Koszt podania jest przypisany każdej kolejnej dawce terapii.

Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
infliksymab	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.06.0000003	9	52,00	468,00
adalimumab	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.06.0000004	2	52,00	104,00

3.6.3 Koszty kwalifikacji do programu terapeutycznego

Koszty kwalifikacji do programu oparto na wycenie hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (procedura 5.08.07.0000003, Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]). Koszt tej procedury wynosi 9 punktów, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 468 PLN – patrz tabela 7. Koszt kwalifikacji do programu terapeutycznego jest ponoszony jednokrotnie dla każdego pacjenta.

Tabela 11. Koszty jednostkowe związane z kwalifikacją do programu.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
infliksymbab	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.06.0000003	9	52,00	468,00
adalimumab	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.06.0000003	9	52,00	468,00

3.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania pacjentów w programie lekowym oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Crohna – procedura nr 5.08.08.0000040 – diagnostyka w programie leczenia CD adalimumabem lub infliksymbabem, Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych). Koszty rozliczane są jednorazowo w ciągu roku (zryczałtowane). Zgodnie z katalogiem ryczałtów z dnia 10 maja 2012 roku, procedurę tę wyceniono na 54 punkty, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 2 808,00 PLN – patrz tabela 8.

Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
infliksymbab	Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymbabem	5.08.06.0000040	54	52,00	2808,00
adalimumab	Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymbabem	5.08.06.0000040	54	52,00	2808,00

3.7 Dyskontowanie

3.8 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki związany ze zmiennością takich parametrów jak:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla wszystkich wariantów ceny adalimumabu.

Uzasadnienie zakresu zmienności:

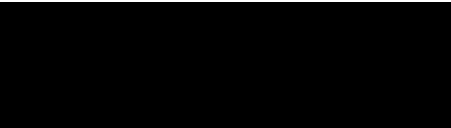
1. Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu braku uzyskania odpowiedzi na leczenie.




[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

2. Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu działań niepożądanych.

Ze względu na brak danych empirycznych dt. zmienności tego parametru, w analizie wrażliwości testowano zmienność tego parametru w szerokim zakresie [Redacted]. Przyjęcie tak szerokiego zakresu zmienności pozwala w pełni ocenić wpływ zmienności tego parametru na wyniki analizy.

3. Liczba ampulek infliksymabu na podanie.





4. Wysokość marży hurtowej.

Wysokości marży hurtowej obowiązujące zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, odpowiednio w 2013 i od 2014 roku.

5. Koszt podania adalimumabu.

Wykorzystanie alternatywnej, droższej procedury podania adalimumabu tj. procedury szpitalnej.

3.9 Analiza progowa

Wykonano analizę progową, w której obliczono koszt jednostkowy adalimumabu, przy którym koszty terapii adalimumabem i infliksymabem ulegają zrównaniu. Analiza progowa jest zgodna z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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.

4 Wyniki

4.1 Analiza minimalizacji kosztów

4.1.1 Wariant I ceny adalimumabu

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

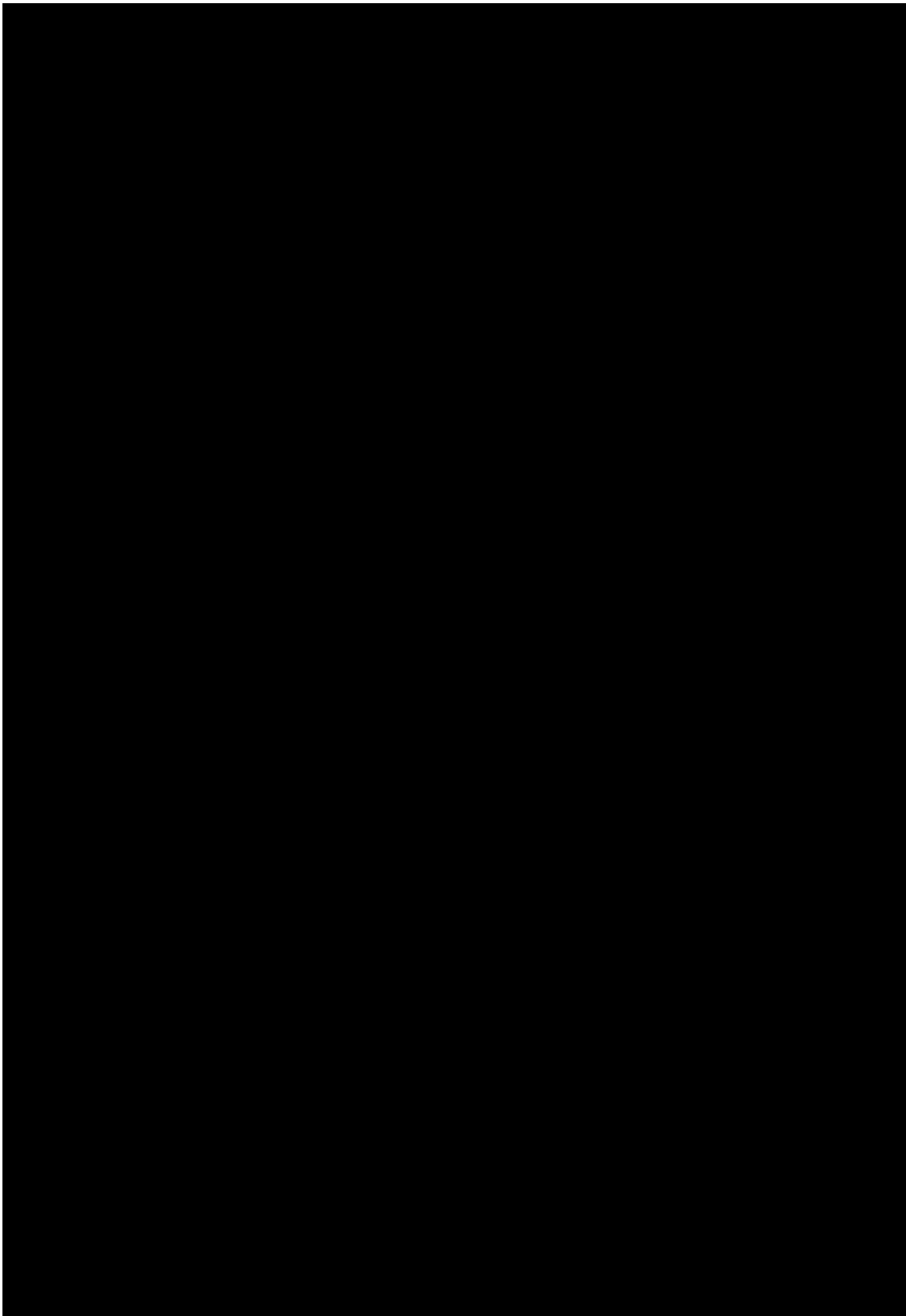
Tabela 13. Roczne koszty terapii adalimumabem i infliksymabem – wariant I ceny adalimumabu.

	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt kwalifikacji	Koszt całkowity
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 14. Analiza progowa – wariant I ceny adalimumabu.

	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 1. Roczne koszty terapii adalimumabem i infliksymabem – wariant I ceny adalimumabu.



4.1.2 Wariant II ceny adalimumabu

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

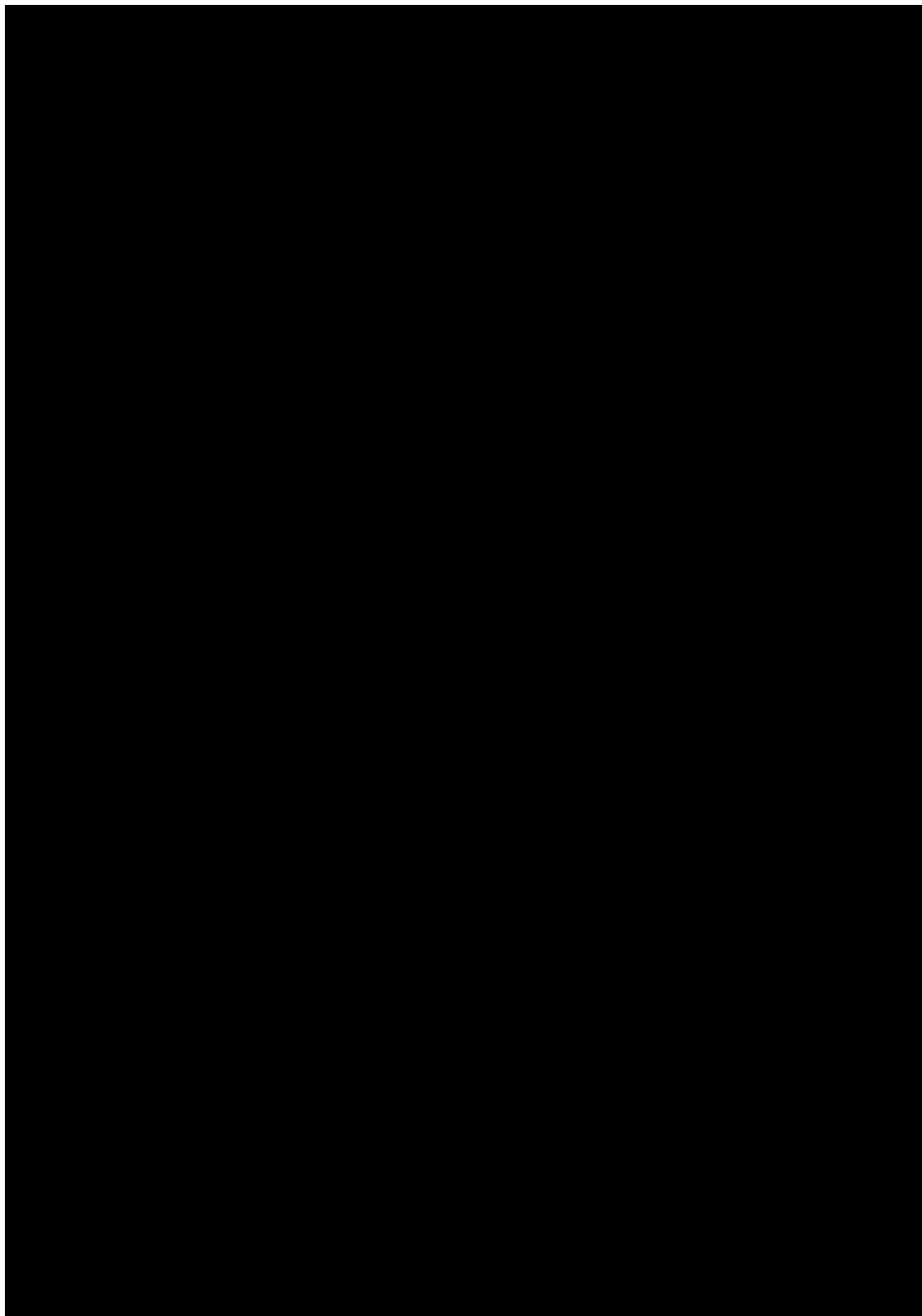
Tabela 15. Roczne koszty terapii adalimumabem i infliksymabem – wariant II ceny adalimumabu.

	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt kwalifikacji	Koszt całkowity
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 16. Analiza progowa – wariant II ceny adalimumabu.

	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 2. Roczne koszty terapii adalimumabem i infliksymabem – wariant II ceny adalimumabu.



4.1.3 Wariant III ceny adalimumabu

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

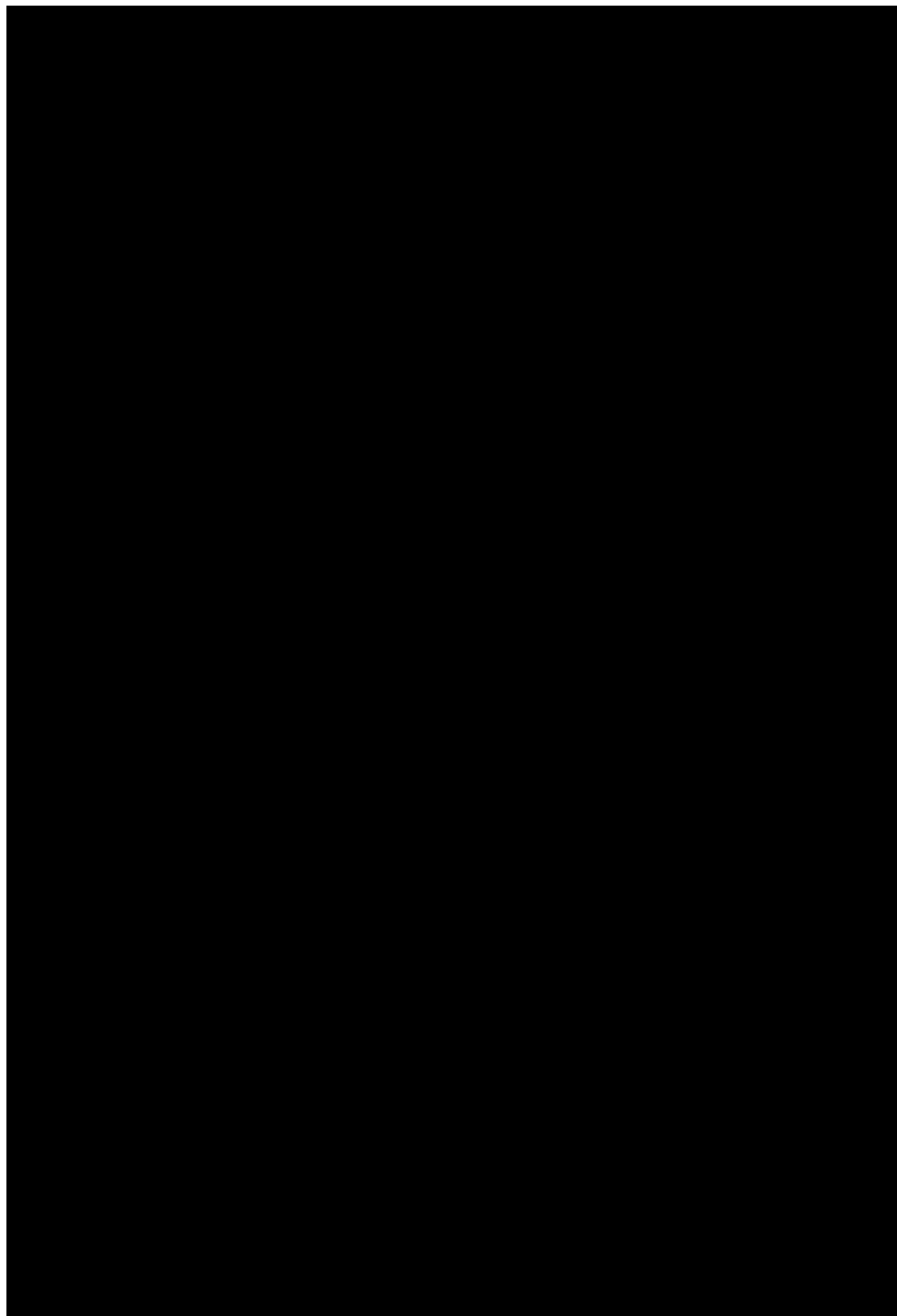
Tabela 17. Roczne koszty terapii adalimumabem i infliksymabem – wariant III ceny adalimumabu.

	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt kwalifikacji	Koszt całkowity
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 18. Analiza progowa – wariant III ceny adalimumabu.

	Cena hurtowa	Cena zbytu netto
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rycina 3. Roczne koszty terapii adalimumabem i infliksymabem – wariant III ceny adalimumabu.



4.2 Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

5 Podsumowanie i wnioski

Choroba Crohna (w Polsce nazywana chorobą Leśniowskiego-Crohna) należy do grupy nieswoistych zapaleń jelit. Obecnie stosowane przeciwciała anty-TNF- α , które mają rejestrację EMA w terapii choroby Crohna to infliksymab i adalimumab. Do lipca 2012 leczenie choroby Crohna inhibitorami TNF- α realizowane była w ramach programu terapeutycznego. W proponowanym programie lekowym leczenia choroby Crohna z użyciem adalimumabu do podstawowych zmian w stosunku do obowiązującego dotychczas programu terapeutycznego (pomijając konstrukcję programu lekowego, który w przeciwieństwie do programu terapeutycznego obejmuje jedną substancję) należą:

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym piśmiennictwa zidentyfikowano 7 badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii adalimumabem prowadzonej wśród pacjentów z chorobą Crohna. Zidentyfikowano również 4 badania opisujące skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu wśród pacjentów z chorobą Crohna. Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują, że adalimumab w dawce 160/80 mg jest skuteczną i bezpieczną terapią indukującą remisję w populacji pacjentów z chorobą Crohna. W leczeniu podtrzymującym adalimumab w dawce 40 mg podawany co dwa tygodnie wykazuje wyższą skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa w stosunku do placebo. Mimo braku bezpośrednich badań porównujących terapię adalimumabem i infliksymabem, na podstawie uzyskanych wyników porównania pośredniego, mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia, należy stwierdzić, że ewentualne różnice pomiędzy adalimumabem i infliksymabem w terapii inicjującej i leczeniu podtrzymującym nie są istotne klinicznie.

Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu wykonano analizę minimalizacji kosztów zastosowania adalimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna. Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Perspektywa objęła 1 modelowego pacjenta z chorobą Crohna. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leczenia, koszty kwalifikacji do programu terapeutycznego oraz koszty monitorowania leczenia.

Wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości oraz analizę progową, w której

obliczono koszt jednostkowy adalimumabu, przy którym koszty terapii adalimumabem i infliksymabem ulegają zrównaniu.

[Redacted content]

Aneks 1. Minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	4.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.8; 4.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.2	
2	Czy analiza podstawowa zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	i. oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.6	
	ii. oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3.6	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3	
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w	Dokument dołączono w postaci osob-	

	szczegółności ceny wnioskowej technologii?	nego pliku	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	4.1	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	4.1	
5	[REDACTED]		
	a)	■	[REDACTED]
	b)	■	[REDACTED]
6	<p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
	a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	nie dotyczy	[REDACTED]

8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	3.8	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	3.8	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	4.2	
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.3	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	nie dotyczy	program lekowy - brak współpłacenia
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	3.2	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 2, 3 i 4	Ze względu na typ analizy (minimalizacja kosztów) nie wykonano przeglądu dt. wartości użyteczności stanów zdrowia
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 3.07.2010.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	27425
#2	[REDACTED]	28005
#3	[REDACTED]	25538
#4	[REDACTED]	104
#5	[REDACTED]	358
#6	[REDACTED]	0
#7	[REDACTED]	0
#8	[REDACTED]	2
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	2
#11	[REDACTED]	35360
#12	[REDACTED]	1786
#13	[REDACTED]	2657
#14	[REDACTED]	102
#15	[REDACTED]	23
#16	[REDACTED]	2677
#17	[REDACTED]	5636
#18	[REDACTED]	7494
#19	[REDACTED]	19
#20	[REDACTED]	2
#21	[REDACTED]	190
#22	[REDACTED]	7523
#23	[REDACTED]	8516
#24	[REDACTED]	392
#25	[REDACTED]	453611
#26	[REDACTED]	346136
#27	[REDACTED]	547953
#28	[REDACTED]	16

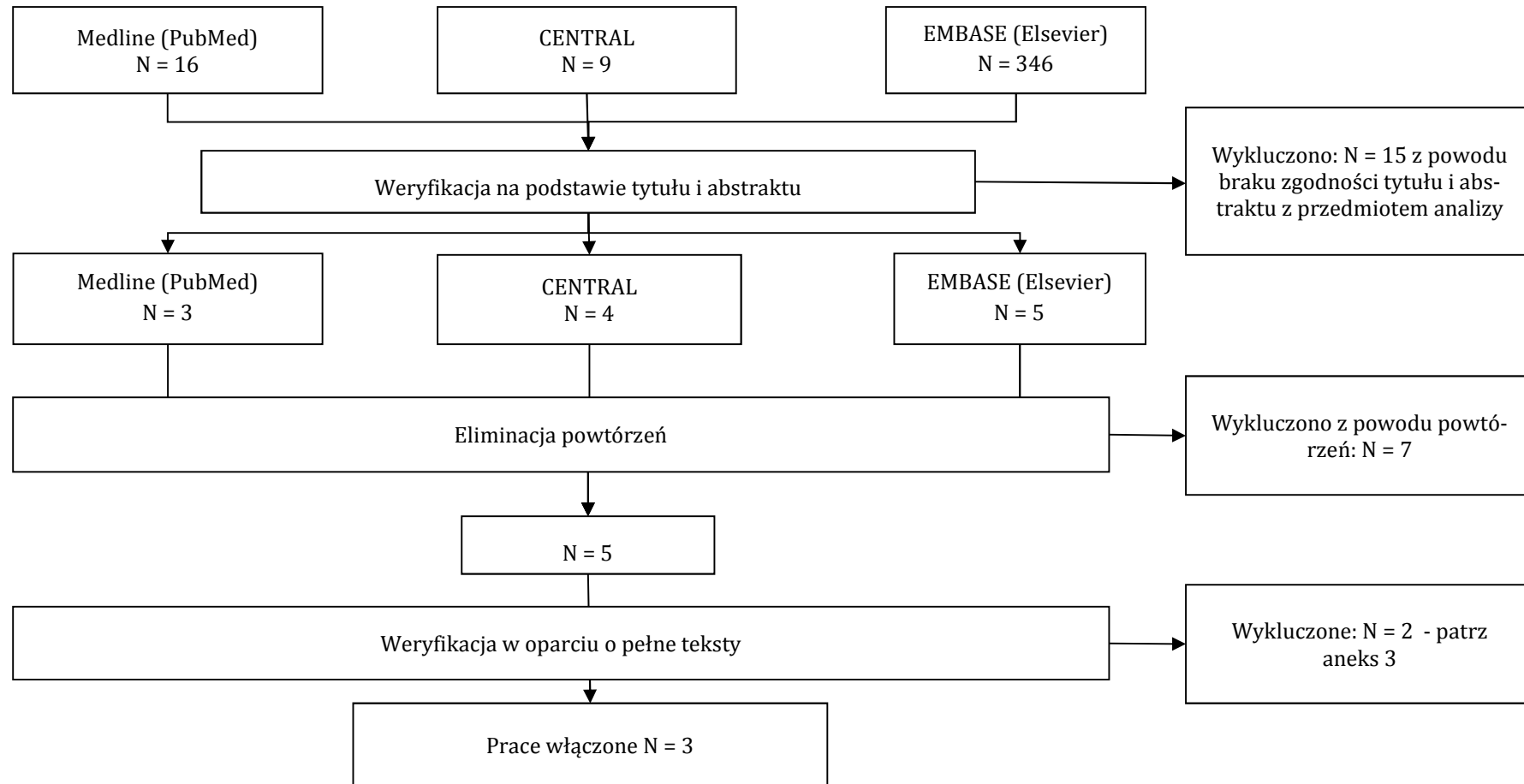
Tabela 26. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 3.07.2012 r.

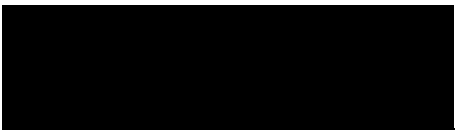
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	858
#2	[REDACTED]	1251
#3	[REDACTED]	32
#4	[REDACTED]	14
#5	[REDACTED]	21
#6	[REDACTED]	15
#7	[REDACTED]	8
#8	[REDACTED]	34
#9	[REDACTED]	1362
#10	[REDACTED]	300
#11	[REDACTED]	18
#12	[REDACTED]	34
#13	[REDACTED]	305
#14	[REDACTED]	651
#15	[REDACTED]	27
#16	[REDACTED]	4
#17	[REDACTED]	46
#18	[REDACTED]	668
#19	[REDACTED]	136
#20	[REDACTED]	35
#21	[REDACTED]	19358
#22	[REDACTED]	18992
#23	[REDACTED]	22939
#24	[REDACTED]	9

Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 2.07.2012 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	9 787
#2	[REDACTED]	21 482
#3	[REDACTED]	7 556
#4	[REDACTED]	44 644
#5	[REDACTED]	2 374
#6	[REDACTED]	355 795
#7	[REDACTED]	354 752
#8	[REDACTED]	463 556
#9	[REDACTED]	346

Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych





Aneks 4. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych

Tabela 28. [Redacted]

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

Spis tabel

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
Tabela 5. Publikacje włączone do opracowania.....	13
Tabela 6. Problem decyzyjny zdefiniowany według schematu PICO.....	14
Tabela 7. Przeciętna liczba kursów leczenia dla standardowego pacjenta.....	18
Tabela 8. Koszt opakowań adalimumabu i infliksymabu.....	20
Tabela 9. Średnia liczba ampułek infliksymabu (amp. a 100 mg) potrzebnych do leczenia populacji pacjentów z badania CHARM.....	22
Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	23
Tabela 11. Koszty jednostkowe związane z kwalifikacją do programu.....	24
Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia.....	24
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 3.07.2010.....	41
Tabela 26.Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 3.07.2012 r.....	42
Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 2.07.2012 r.....	42
Tabela 28. Publikacje wyłączone z opracowania.....	44



Spis rycin



Piśmiennictwo

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

²Inflixymab –

Charakterystyka Produktu Leczniczego.<http://www.ema.europa.eu/docs/>

[pl_PL/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

[_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

³ Adalimumab - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)

[_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)

⁴ Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).