



IGNORANTIA NOCET

Humira[®] (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 28 kwietnia 2015 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy.....	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	17
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	18
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	19
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	20
2.6. Koszt leków.....	20
2.6.1. Koszt leków	21
2.6.2. Koszt podania leków.....	27
2.6.3. Koszt diagnostyki i monitorowania	28
2.6.4. Koszt hospitalizacji	28
2.6.5. Podsumowanie kosztów	28
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	29
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	30

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	31
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	31
3. Analiza wrażliwości	36
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	40
5. Aspekty etyczne i społeczne	40
6. Założenia i ograniczenia	42
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	43
8. Załączniki	45
8.1. Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50).....	45
8.2. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	50
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	50
8.4. Wyniki badania ankietowego.....	52
9. Spis tabel	54
10. Spis rysunków	55
11. Bibliografia.....	56

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	azatiopryna
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
IFX	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
■	■
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów-alfa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2016 do grudnia 2017 roku.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której adalimumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w omawianym wskazaniu przez okres leczenia równy 2 lata. W scenariuszu tym, w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dorosłych adalimumab stosowany jest nie dłużej niż 12 miesięcy. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której adalimumab stosowany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dorosłych będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii

dostępności „lek dostępny w ramach programu lekowego” przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące.

[REDACTED]

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków w perspektywie płatnika publicznego. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjentów), czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[REDACTED]

Przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych oraz rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej.

WYNIKI

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu adalimumabu (Humira®) w ramach programu lekowego *Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna* przez okres 2 lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat, u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby, w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego, maksymalnie przez okres 24 miesiące bez przerywania terapii.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2016 roku.
-

3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz alternatywnej opcji terapeutycznej (adalimumab stosowany nie dłużej niż 12 miesięcy w ramach programu lekowego).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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* (zwanym dalej *Rozporządzeniem*

MZ w sprawie minimalnych wymagań), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 23].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016 oraz 2017. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że

[REDACTED]

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [28], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [28])

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu przez okres 2 lat z budżetu płatnika publicznego. Chorzy leczeni są maksymalnie przez okres jednego roku, następnie mogą zostać ponownie włączeni do leczenia w ramach programu lekowego (w uzasadnionych względami medycznymi przypadkach), jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych przez okres 2 lat w ramach *Programu lekowego*.

[REDACTED]

Obecnie w ramach *Programu lekowego* dorośli chorzy na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna mogą przyjmować leczenie biologiczne adalimumabem (ADA) lub infliksymabem (IFX). Leczenie oboma schematami trwa do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki. Po tym okresie możliwa jest ponowna kwalifikacja do *Programu lekowego* (uzasadniona wystąpieniem nawrotu choroby), jednak nie wcześniej niż, odpowiednio po terapii ADA lub IFX, w okresie 8 lub 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii. Chorzy w kolejnej terapii mogą przyjąć zarówno ADA jak i IFX, nie ma zasady co do wyboru leku w kolejnej terapii.

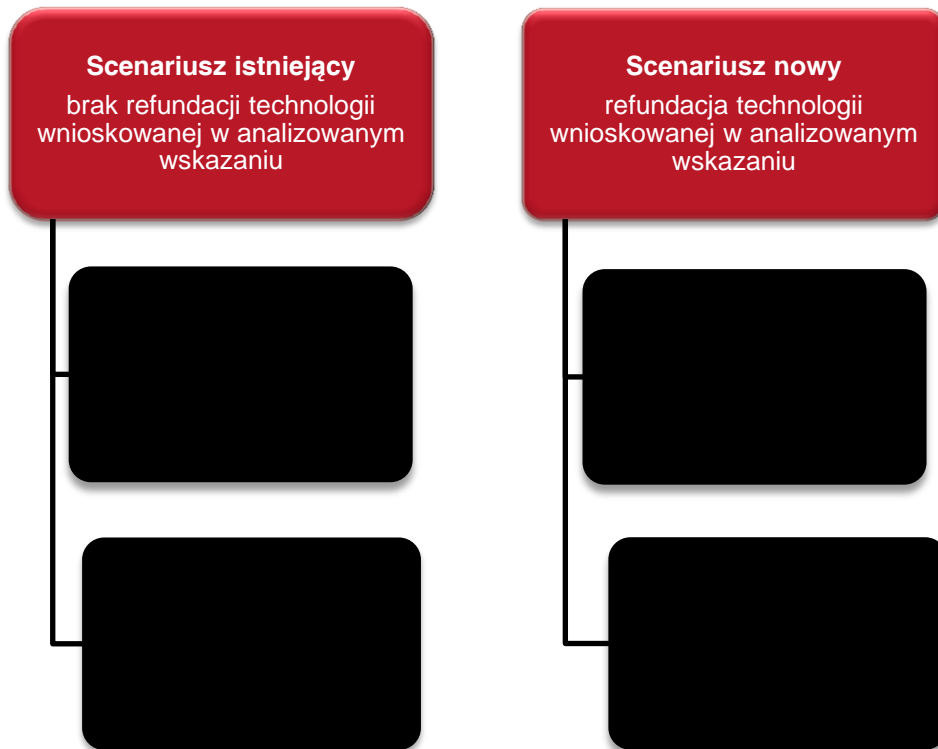
[REDACTED]

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

[REDACTED]



Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Aby wyznaczyć populację, w której adalimumab może być stosowany, wykorzystano najbardziej aktualne dane dotyczące zarejestrowanych i obecnie refundowanych wskazań dla leku Humira®.

Zgodnie z treścią *Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Humira®* [7] oraz *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r.* [16] adalimumab może być stosowany w leczeniu:

- od umiarkowanej do ciężkiej choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w grupie chorych powyżej 18 roku życia,
- ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat),
- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS),
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w grupie chorych powyżej 13 roku życia,
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK),
- łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym,
- ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w grupie chorych powyżej 18 roku życia,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

[Redacted text block]

Liczbę chorych włączonych do poszczególnych programów lekowych z podziałem na wskazania zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Liczba chorych leczonych w programach lekowych leczenia lekami biologicznymi w poszczególnych wskazaniach

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

Źródło: opracowanie własne

Ponieważ lek Humira® może być stosowany w każdym z programów lekowych leczenia lekami biologicznymi i wskazania te są zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [7] przyjęto, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Z powyższych obliczeń wynika, że populacja, w której wnioskowana technologia może być w Polsce stosowana, wynosi [Redacted]

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie obejmuje chorych z ciężką postacią ChLC. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Tabela 2.
Liczba dorosłych chorych leczonych w programie lekowym Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w kolejnych latach analizy

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

Źródło: opracowanie własne

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Populację, w której adalimumab jest obecnie stosowany, wyznaczono na podstawie [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

¹ [Redacted text]

[REDACTED]

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której adalimumab będzie stosowany w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyznaczono jako [REDACTED]

[REDACTED]

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych w leczeniu ChLC w ramach *Programu lekowego* określono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną. Wyniki obliczeń

przedstawia poniższa tabela.



Tabela 3.



[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji adalimumabu w omawianym wskazaniu, lek ten będzie stosowany analogicznie do sytuacji obecnej, wskazanej w rozdziale 2.5.3.

2.6. Koszt leków

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [14]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania;
- ⊗ koszt hospitalizacji.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod

uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 4.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 4.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w Programie lekowym	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, stąd koszt leczenia zdarzeń niepożądanych można uznać za nieznaczący.

Źródło: opracowanie własne

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

ADALIMUMAB

Leczenie produktem Humira® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu danej jednostki chorobowej. Chorzy powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną [7].

Indukcja remisji

- ⊕ pierwsza dawka adalimumabu wynosi 80 mg i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym;
- ⊕ druga dawka adalimumabu wynosi 40 mg i podaje się ją po 14 dniach od podania pierwszej dawki [7].

W przypadku gdy istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg – pierwsza dawka oraz 80 mg – druga dawka [7].

Leczenie podtrzymujące

- ⊕ trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane choremu podskórnice po każdym kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki, aż do 12. tygodnia terapii adalimumabem włącznie – u chorych, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg co tydzień [7].

W przypadku, gdy chory przerwał stosowanie produktu Humira®, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć jego podawanie. Doświadczenie związane ze wznowieniem leczenia po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie. U chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U chorych nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia [7].

W aktualnym *Programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* zalecane dawkowanie ADA w fazie indukcji remisji wynosi 160 mg – pierwsza dawka oraz 80 mg – druga dawka. Jest ono wyższe względem standardowego, przedstawionego w ChPL, jednakże dopuszczone w przypadku chorych z odpowiednimi wskazaniami klinicznymi. W *Programie lekowym* nie została przedstawiona możliwość zmiany dawki w fazie indukcji, a także możliwość zmiany częstości podawania leku w fazie podtrzymania remisji (szczegółowy opis *Programu lekowego* znajduje się w załączniku 8.1.).

W analizie uwzględniano, że głównie stosuje się schemat dawkowania wskazany w *Programie lekowym*, gdyż wskazują na to dane z większości odnalezionych badań. W analizie wrażliwości przedstawiono alternatywny schemat dawkowania przedstawiony w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira®*.

W analizie przyjęto, że nie ma możliwości wykorzystywania niezużytych resztek adalimumabu w kolejnych podaniach.

INFLIKSYMAB

W programie lekowym B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* dorośli od momentu ukończenia 18 roku życia mają możliwość leczenia infliksymabem. Zgodnie z badaniem ankietowym dostarczonym przez Zamawiającego infliksymab jest stosowany przez 48% pacjentów. Ze względu na możliwość ponownego zakwalifikowania

chorych do programu lekowego (w przypadku nawrotu po zakończonej terapii) w analizie uwzględniono możliwość otrzymania przez chorych infliksymabu w ramach kolejnej terapii indukcyjnej.

Schemat dawkowania infliksymabu zaczerpnięto z treści *Programu lekowego* [18], zgodnie z którym dawka podawana u dorosłych chorych powinna wynosić 5 mg/kg m.c. na początku terapii, po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.

Średnią masę ciała chorych przyjęto na podstawie badania *Panaccione 2010* [23], w którym średnia masa ciała chorych wynosiła 70,5 kg. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wielkości masy ciała. W wariancie minimalnym pomniejszono średnią masę chorych o jedno odchylenie standardowe, natomiast w wariancie maksymalnym powiększono średnią masę ciała o jedno odchylenie standardowe.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Remicade®* [6] „niezużyty roztwór (przyp. Remicade®) należy zniszczyć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami” – z tego względu w analizie przyjęto, że nie ma możliwości dzielenia fiolek lub wykorzystywania niezużytych resztek w kolejnych infuzjach.

AZATIOPRYNA

Dawkowanie azatiopryny (AZA) w analizowanym problemie zdrowotnym określono na podstawie publikacji *Dobrowolska-Zachwieja 2011* [10]. Zgodnie ze wskazaną publikacją dawkowanie AZA wynosi 1,5–2,5 mg/kg/dobę. W niniejszej analizie uwzględniono średnią dawkę równą 2,0 mg/kg/dobę. Średnią masę ciała chorych przyjęto na podstawie badania *Panaccione 2010* [23].

W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 5.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Schemat dawkowania
ADA	160 mg w 0. tyg., 80 mg w 2 tyg., a następnie 40 mg co 2 tyg.
IFX	5 mg/kg m.c. w 0. tyg., 2., 6. a następnie co 8 tyg.
AZA	2,0 mg/kg/dobę

Źródło: opracowanie własne

2.6.1.2. Ceny leków

ADALIMUMAB

Aktualnie leczenie ADA w Polsce odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* maksymalnie przez okres 12 miesięcy. Jeśli po zakończeniu leczenia, u chorego wystąpi zaostrzenie choroby, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu (przedłużenie udziału w programie lekowym), jednak nie wcześniej niż po 8 tygodniach. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania ADA w leczeniu ChLC w ramach *Programu lekowego* maksymalnie przez okres 24 miesięcy bez przerywania terapii. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 0. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [31].

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono cenę zbytu netto, cenę hurtową oraz wysokość limitu finansowania leku (biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej) [31].

Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka kosztowa preparatu Humira®

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 7.

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

Źródło: opracowanie własne

INFLIKSYMAB

Charakterystyka kosztowa leków zawierających infliksymab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)² przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). W obliczeniach koszt infliksymabu utożsamiano z wysokością limitu finansowania, gdyż będzie to realny koszt wykorzystywanych leków z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 8.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
Remicade®	1 957,22	2 113,80	2 219,49	1 508,22
Inflectra®	1 467,00	1 584,36	1 663,58	1 508,22
Remsima®	1 330,00	1 436,40	1 508,22	1 508,22

Źródło: opracowanie własne

AZATIOPRYNA

W analizie uwzględniono również stosowanie azatiopryny, która obecnie finansowana jest w ramach grupy limitowej 140.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – azatiopryna* i wydawany jest świadczeniodawcy w ramach odpłatności ryczałtowej [18].

² Leki zawierają taką samą ilość substancji czynnej w opakowaniu

Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	22,46	23,58	29,62	29,62
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	15,12	15,88	20,21	17,77
Imuran, tabl. powl., 25 mg	31,1	32,66	38,7	29,62
Imuran, tabl. powl., 50 mg	50,11	52,62	61,84	59,24

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do grudnia 2014 roku [16] wyznaczono udziały w rynku przedstawionych w powyższej tabeli leków zawierających azatioprynę. Biorąc pod uwagę oszacowany udział leków wyznaczono średni koszt w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane udziały oraz średni koszt leków.

Tabela 10.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab

Nazwa handlowa	Udział	Średni koszt/mg p. NFZ (PLN)
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	55%	0,01
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	5%	
Imuran, tabl. powl., 25 mg	6%	
Imuran, tabl. powl., 50 mg	33%	

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono 12-miesięczny oraz 24-miesięczny koszt leków w przeliczeniu na dawkę. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. Koszt podania leków

Koszt podania leków wyznaczono na podstawie Zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. [37] oraz treści *Programu lekowego* [18].

Adalimumab w *Programie lekowym* podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. Przyjęto więc, że odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [37]. Świadczeniu temu odpowiadają 2 pkt., koszt jednego punktu wyznaczono jako 52 PLN [14]. Jednorazowy koszt podania adalimumabu wynosi więc 104 PLN. W analizie wrażliwości sprawdzono jak na wyniki wpłynęłoby podawanie adalimumabu tak jak infliksymabu, tj. w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” [37] o wartości 9 pkt., czyli 468 PLN, a jak gdyby chorzy podawali sobie adalimumab samodzielnie, nie generując kosztu podania, co jest możliwe „jeśli lekarz uzna to za wskazane” [7].

Infliksymab w programie lekowym podawany jest w 2-godzinnych wlewach dożylnych. Przyjęto więc, że będzie podawany w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” [37]. Przy wycenie 9 pkt. i koszcie punktu 52 PLN [14], koszt świadczenia wynosi 468 PLN. Nie analizowano możliwości podania infliksymabu w ramach innego świadczenia, gdyż uznano, że w polskiej praktyce klinicznej jest to jedyny sposób podawania tego leku.

2.6.3. Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania wyznaczono w oparciu o Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. [37], jako wartość rocznego ryczałtu za diagnostykę. W przypadku świadczenia „*Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem*”, wartość ryczałtu wynosi 54 punkty. Koszt jednego punktu wyznaczono jako 52 PLN [14]. Roczny koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania w przypadku adalimumabu oraz infliksymabu wyniósł 2 808,00 PLN.

2.6.4. Koszt hospitalizacji

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] JGP F56 CHOROBY ZAPALNE JELIT > 17
R.Ż. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2.6.5. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]
[REDACTED]

w ujęciu rocznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)

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

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

Źródło: opracowanie własne

Obecnie w ramach *Programu lekowego* dorośli chorzy na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna mogą przyjmować leczenie biologiczne adalimumabem (ADA) lub infliksymabem (IFX). Leczenie oboma schematami trwa do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki. Po tym okresie możliwa jest ponowna kwalifikacja do *Programu lekowego* (uzasadniona wystąpieniem nawrotu choroby), jednak nie wcześniej niż, odpowiednio po terapii ADA lub IFX, w okresie 8 lub 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii. Chorzy w kolejnej terapii mogą przyjąć zarówno ADA jak i IFX, nie ma zasady co do wyboru leku w kolejnej terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona

analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [27], że w horyzoncie analizy warunków powyższy nie zostanie spełniony (w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2015 jest wyższy niż na rok 2014 (przy porównywalnym budżecie na refundację) [20, 22]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę 









2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 14.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

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

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

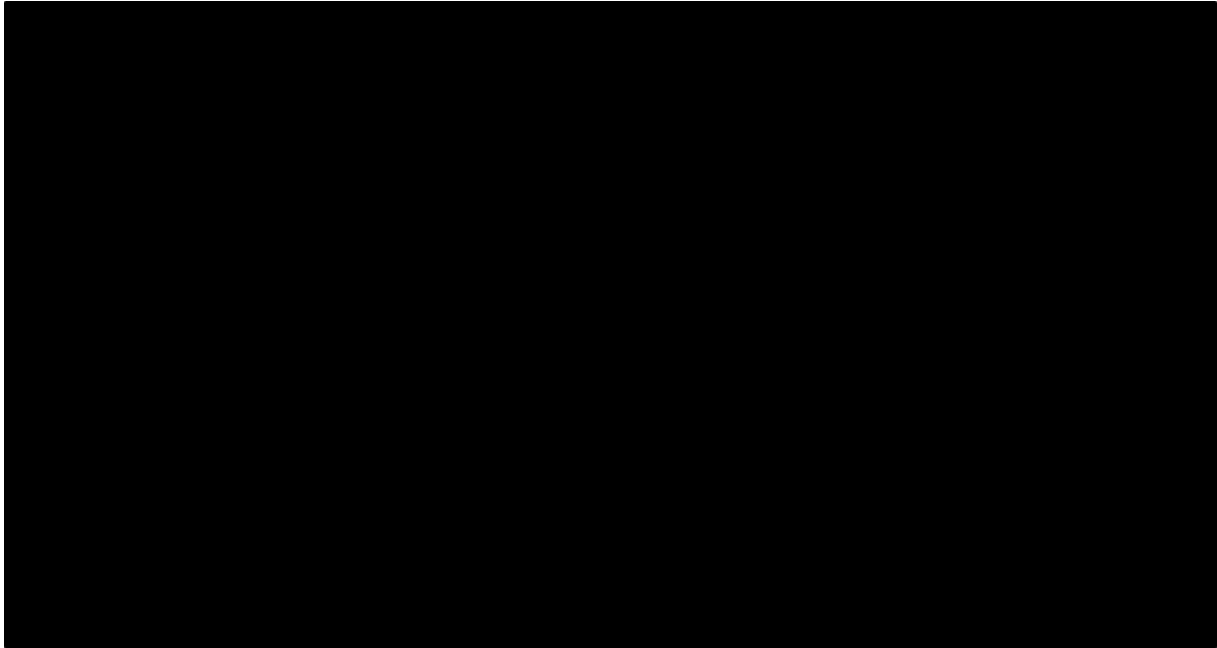
Źródło: opracowanie własne

[Redacted content]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na wykresach poniżej.

Rysunek 2.

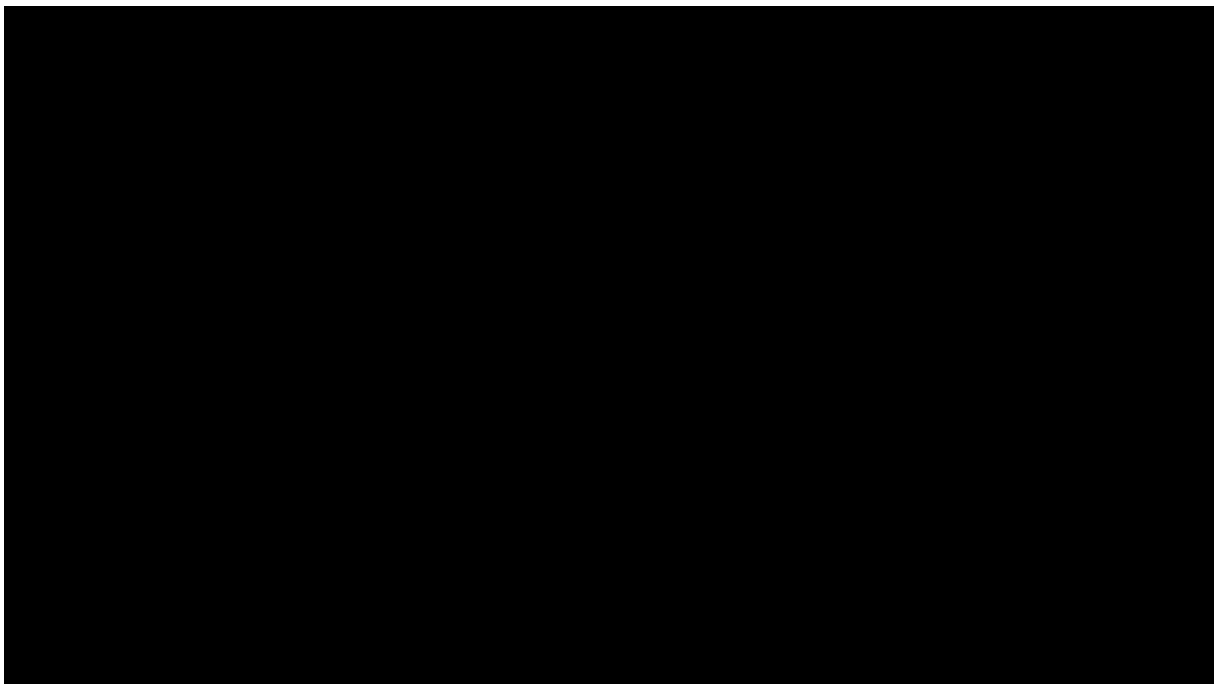
Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)



Źródło: opracowanie własne

Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)



Źródło: opracowanie własne

Tabela 18.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego XXXXXXXXXX

Wariant		Wariant	Wariant		Wariant	
			Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant		Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

Źródło: opracowanie własne

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Humira® w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* w zakresie profilu bezpieczeństwa nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych [12].

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

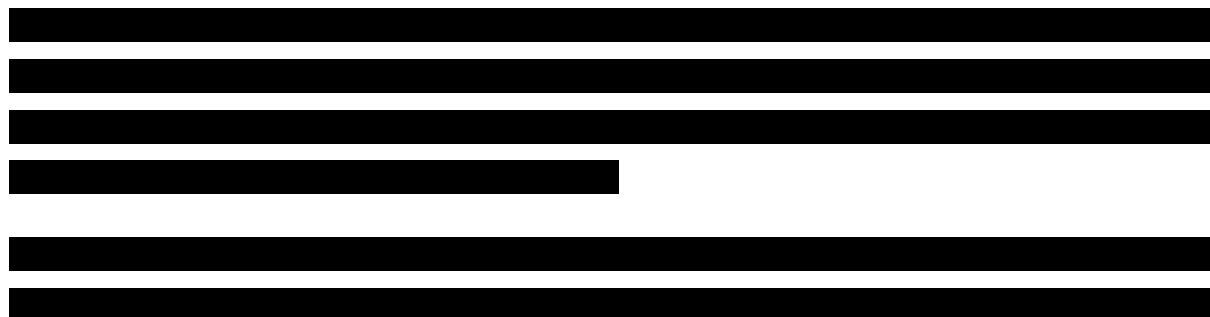
Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 19.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

Źródło: opracowanie własne

6. Założenia i ograniczenia



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach wspólnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Humira® (adalimumab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności *lek dostępny w programie lekowym*.

[REDACTED]

[Redacted text block]

Finansowanie adalimumabu w ramach kategorii dostępności *lek dostępny w programie lekowym*, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

8. Załączniki

8.1. Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)

Tabela 20.

Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) – adalimumab oraz infliksymab w leczeniu dorosłych chorych

ZAKRES ŚWIADCZEŃ GWARANTOWANYCH		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Leczenie infliksymabem</p> <p>1. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>1.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż infliksymab inhibitorami TNF alfa lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub</p> <p>2) obecność przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia infliksymabem w programie</p> <p>1) Terapia indukcyjna - 6 tygodni;</p> <p>2) Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do</p>	<p>1. Leczenie infliksymabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>Infliksymab należy podać w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione odstępstwa od podanego schematu, nieprzekraczające jednak odstępu między kolejnymi dawkami.</p> <p>2. Leczenie adalimumabem choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia.</p> <p>3.1. W ramach terapii indukcyjnej:</p> <p>1) pierwsza dawka adalimumabu wynosi 160 mg we wstrzyknięciu podskórnym;</p> <p>2) druga dawka adalimumabu wynosi 80 mg podana pacjentowi po 14 dniach od podania pierwszej dawki;</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia infliksymabem</p> <p>1) morfologia krwi obwodowej;</p> <p>2) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</p> <p>3) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>4) poziom kreatyniny w surowicy;</p> <p>5) białko C-reaktywne;</p> <p>6) badanie ogólne moczu;</p> <p>7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>8) antygen HBs;</p> <p>9) przeciwciała anty HCV;</p> <p>10) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>11) stężenie elektrolitów w surowicy;</p> <p>12) RTG klatki piersiowej;</p> <p>13) EKG z opisem;</p> <p>14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów powyżej 18 roku życia.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia infliksymabem</p> <p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu</p>

ZAKRES ŚWIADCZEŃ GWARANTOWANYCH		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu leczenia infliksymabem</p> <p>W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechowa; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekłą niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego – chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego). <p>4. Zakończenie leczenia infliksymabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak efektów leczenia; 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia</p>	<p>3) trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane pacjentowi po każdych kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 12 tygodnia terapii adalimumabem włącznie.</p> <p>3.2. W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnym co 14 dni.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione 1-2 dniowe odstępstwa od podanego schematu.</p>	<p>indukcyjnym u osób dorosłych, świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.</p> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI przynajmniej, co 8 tygodni.</p> <p>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej; 2) aminotransferaza alaninowa(AIAT); 3) aminotransferaza asparaginianowa(AspAT); 4) poziom kreatyniny w surowicy; 5) białko C-reaktywne; 6) badanie ogólne moczu; 7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon 8) antygen HBs; 9) przeciwciała anty HCV; 10) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 11) stężenie elektrolitów w surowicy; 12) RTG klatki piersiowej; 13) EKG z opisem; 14) obliczenie wartości wskaźnika CDAI. <p>4. Monitorowanie leczenia adalimumabem</p> <p>W przypadku stosowania adalimumabu w ramach 12 tygodniowej terapii indukcyjnej, po upływie 2 tygodni od podania pacjentowi ostatniej dawki leku świadczeniodawca wykonuje u pacjenta</p>

ZAKRES ŚWIADCZEŃ GWARANTOWANYCH		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt. 1-3.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p> <p>B. Leczenia adalimumabem</p> <p>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych</p> <p>1. Do programu mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku wystąpienia łącznie następujących kryteriów:</p> <p>1) Wiek pacjenta: 18 lat i więcej;</p> <p>2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:</p> <p>a) braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub</p> <p>b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub</p> <p>c) obecności przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p> <p>Pacjenci leczeni adalimumabem otrzymują i zapoznają się ze specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach oraz</p>		<p>następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.</p> <p>W przypadku stosowania adalimumabu w ramach leczenia podtrzymującego, co najmniej raz na 3 miesiące świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI.</p> <p>5. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

ZAKRES ŚWIADCZEŃ GWARANTOWANYCH		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>dołączoną do leku ulotką dla pacjenta.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>1) terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni;</p> <p>2) leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą) jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu leczenia adalimumabem</p> <p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na leki stosowane w programie; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne, 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechowa; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekła niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) powikłania wymagające zmiany postępowania <p>(np. radykalnego leczenia operacyjnego- zamykanie przetok może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).</p>		

ZAKRES ŚWIADCZEŃ GWARANTOWANYCH		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4. Zakończenie leczenia adalimumabem</p> <p>Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak efektów leczenia; 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia; 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. <p>Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w punktach od 1 do 3.</p> <p>W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia adalimumabem lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku z grupy anty-TNF, dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego – Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.</p>		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [18]

8.2. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [18] lek Humira® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1050.1, *blokery TNF - adalimumab*. Podstawą limitu jest lek Humira®.

Objęcie refundacją ADA w ramach *Programu lekowego* z możliwością stosowania go przez okres dwóch lat bez przerywania terapii może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1050.1, *blokery TNF - adalimumab*, ze względu na spełnienie warunków z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej [31].

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

Tabela 21.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	

Źródło: opracowanie własne *Rozporządzenie MZ* [26]

8.4. Wyniki badania ankietowego

[Redacted content]

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

9. Spis tabel








Tabela 1. Liczba chorych leczonych w programach lekowych leczenia lekami biologicznymi w poszczególnych wskazaniach.....	15
Tabela 2. Liczba dorosłych chorych leczonych w programie lekowym <i>Leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna</i> w kolejnych latach analizy	18
Tabela 3.   	20
Tabela 4. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	21
Tabela 5. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	23
Tabela 6. Charakterystyka kosztowa preparatu Humira®	24
Tabela 7. 	25
Tabela 8. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab	25
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab	26
Tabela 10. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab	26
Tabela 11. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	27
Tabela 12. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego (PLN).....	28
Tabela 13. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	29
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego   (PLN).....	32
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego   (PLN)	33
Tabela 16. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	36
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 	38
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 	39
Tabela 19. Aspekty społeczne i etyczne	42
Tabela 20. Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50) – adalimumab oraz infliksymab w leczeniu dorosłych chorych	45



Tabela 21. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	50
Tabela 22. [REDACTED]	52

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	14
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)	35
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)	36

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-25/2012 "Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumumabem ICD-10: L. 40.0", http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/105/AWA/105_AWA_OT-4351-25_Humira_luszczycza_2013.01.18.pdf (data dostępu: 20.04.2015 r.)
3. Aratari A., Papi C., Clemente V. i in., Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis.* 2008 Oct;40(10):821-6
4. Barylski M., *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*, http://jelita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf (data dostępu: 20.04.2015 r.)
5. Bosques-Padilla F.J., Sandoval-García E.R., Martínez-Vázquez M.A. i in., Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex.*2011; 76 :34-8.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Remicade*® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Humira*® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
8. Cohen R.D., Yu A.P., Wu E.Q. i in., Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(7):693-707
9. Dane dostarczone przez Zamawiającego
10. Dai C., Liu W-X, Jiang M., Sun M-J; *Mucosal Healing Did Not Predict Sustained Clinical Remission in Patients with IBD after Discontinuation of One-Year Infliximab Therapy*, *PLoS ONE* 2014, 9 (10): e110797
11. Dobrowolska-Zachwieja A., *Optymalizacja leczenia tiopurynami u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit*, *Gastroenterologia Kliniczna* 2011 : T. 3, nr 2, s. 88-93

12.  Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego
13. Holtmann M.H., Galle P.R., Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 341–9
14. Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ, <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, (data dostępu: 2015.01.02)
15.  Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat – analiza ekonomiczna
16. Komunikat DGL, refundacja styczeń – grudzień 2014 r., <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6664.html>
17. Medycyna Praktyczna, <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/show.html?id=65244> (data dostępu 20.04.2015 r.)
18. Molnar T., Lakatos P. L., Farkas K. i in., *Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy*, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013, 37: 225-233
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2015-r>.
20. Ouakaa-Kchaou A., Gargouri D., Elloumi H. i in., Cyclosporin for severe refractory colitis. *Tunis Med.* 2010 Jun;88(6):390-3
21. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2014 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (z późniejszymi zmianami)

-
22. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok
 23. Panaccione R., Colombel J-F., Sandborn W. i in., *Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease*, *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296-1309
 24. Protokół Nr 73 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 25 lutego 2015 roku
 25. Rejestr choroby Crohn'a; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (data dostępu: 09.02.2015r.)
 26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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*, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 27. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
 28. Statystyki JGP (F56 CHOROBY ZAPALNE JELIT > 17 R.Ż) <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=dviugHw5nF0%3d>
 29. Stonnington C.M., Phillips S.F., Melton L.J. 3rd i in., Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut*. 1987 Apr;28(4):402-9.
 30. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 31. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
-

-
32. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-20/2014 „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż. (data dostępu: 20.04.2015 r.)
 33. Załącznik do Uchwały Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r., <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52012ii,4848.html>
 34. Załącznik do Uchwały Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r., <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42013ii,5357.html>
 35. Załącznik do Uchwały 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., <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52014ii,6041.html>
 36. Załącznik do Uchwały 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., <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html>
 37. Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 38. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-