



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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, 22 września 2015 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

22 września 2015 roku analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.846.4.2015.DD. Pierwotnie analiza została zakończona 28 kwietnia 2015 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych; ⊗ Kontrola jakości

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	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna adalimumabu stosowanego przez 2 lata	17
5.2. Ocena wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan zdrowia chorego	19
5.3. Profil bezpieczeństwa	21
5.4. Jakość życia.....	22
5.4.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	22
5.4.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	22
5.4.3. Jakość życia w modelu.....	23
6. Technika analityczna.....	24
7. Analiza kosztów.....	25
7.1. Koszt leków.....	26
7.1.1. Dawkowanie leków.....	26
7.1.2. Ceny leków	29

7.2. Koszt podania	31
7.3. Koszt diagnostyki i monitorowania	32
7.4. Koszt hospitalizacji.....	32
8. Modelowanie.....	33
8.1. Możliwość leczenia w <i>Programie lekowym</i> przez okres 2 lat	34
8.2. Przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii.....	36
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	38
8.4. Dyskontowanie.....	40
8.5. Walidacja modelu.....	40
9. Wyniki analizy.....	40
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	40
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	42
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	45
11. Analiza progowa zgodnie z art. 13 <i>Ustawy o refundacji</i>	63
12. Ograniczenia i założenia	75
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	76
14. Dyskusja	77
15. Załączniki	80
15.1. Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) ...	80
15.2. Zestawienie wyników inkrementalnych.....	85
15.2.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ICUR)	86

15.2.2. Oszacowanie ceny progowej.....	97
15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	106
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	106
15.3.2. Strategia wyszukiwania	106
15.3.3. Selekcja badań.....	107
15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	109
15.3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia dodatkowych badań do oceny jakości życia chorych.....	111
15.3.6. Selekcja dodatkowych badań do oceny jakości życia	112
15.3.7. Dodatkowe publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	114
15.4. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	114
15.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	115
15.4.2. Strategia wyszukiwania	115
15.4.3. Selekcja badań.....	116
15.4.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	117
15.5. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	118
15.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	118
16. Spis tabel	121

17. Spis rysunków	125
18. Bibliografia.....	126

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AZA	azatiopryna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
IFX	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
█	█
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), 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. Wnioskowanym sposobem finansowania adalimumabu jest *Wykaz leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*. Wniosek dotyczy czasu trwania leczenia maksymalnie przez okres 24 miesięcy bez przerywania terapii.

Aktualnie leczenie adalimumabem (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. Zaostrzenie objawów (nawrót choroby), wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym jest niedopuszczenie do wystąpienia nawrotów choroby, a w związku z tym umożliwienie podawania ADA przez 2-letni okres czasu bez przerywania terapii.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w horyzoncie czasowym zgodnym z najdłuższym horyzontem przedstawionymi w badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

W analizie porównano adalimumab z komparatorem, wybranymi zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia*

żywnościowej oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. aktualną praktykę kliniczną, którą jest **przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii**.

Wyniki zdrowotne porównywanych terapii przedstawiono w postaci QALY. Iloraz oszacowanych kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych i uzyskanych efektów zdrowotnych przedstawiono w postaci współczynnika CUR, dla każdej terapii. Ze względów formalnych przedstawiono także wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Nie odnaleziono badań, pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie terapii adalimumabem przez okres dwóch lat (ADA 2 lata) z terapią adalimumabem przez okres jednego roku (ADA 1 rok).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model deterministyczny. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: odpowiedź na leczenie i remisję (wyniki w skali CDAI (CDAI, ang. *Crohn's Disease Activity Index*)), które w przypadku analizy CUR przełożono na lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTM*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Programu lekowego, Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL)*, [redacted] oraz [redacted] oraz publikacji *Dobrowolska-Zachwieja 2011* [14]. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu*

refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 roku (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych).

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne.

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty przepisania i podania leku, 3. koszty diagnostyki i monitorowania, 4. koszty hospitalizacji związanej z operacją bądź podaniem leków.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty przepisania i podania leku, 3. koszty diagnostyki i monitorowania, 4. koszty hospitalizacji związanej z operacją bądź podaniem leków.

Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu ADA stosowany przez 2 lata (ADA 2 lata) vs przerwanie skutecznej terapii po okresie 1 roku (ADA 1 rok):

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wartości współczynników inkrementalnych kosztów użyteczności (ICUR) oraz wynikające z nich progowe ceny zbytu netto, tj. ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ICUR jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 *Ustawy o refundacji* zostały przedstawione w niniejszej analizie w celu spełnienia zapisów *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Ze względu na ograniczenia związane z interpretacją ICUR w przypadku braku randomizowanych badań z próbą kontrolną, wyniki te stanowią jedynie uzupełnienie analizy oraz nie mogą być podstawą do wnioskowania na temat opłacalności stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Oszacowania, o których mowa zostały przedstawione we właściwych rozdziałach w niniejszym dokumencie.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ADA przez okres dwóch lat zamiast ADA przez okres jednego roku , co wynika z różnic w długości stosowania terapii. Należy przy tym zaznaczyć, iż u chorych, którzy skutecznie stosowali terapię biologiczną przez rok (a następnie przerwali terapię), w czasie kolejnego roku, nawet u blisko 50% chorych obserwowano nawrót choroby (mediana czasu do nawrotu – około 5 miesięcy) i spowodowaną nim konieczność ponownego leczenia (ponowna kwalifikacja do programu (przedłużenie udziału w programie lekowym), jednak nie wcześniej niż po 8 tygodniach.

Finansowanie adalimumabu u pacjentów w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)* przez okres dwóch lat przyczyni się do dłuższego utrzymania remisji, a co za tym idzie braku objawów u chorych. Należy podkreślić, iż każde zaostrzenie objawów choroby skutkuje najczęściej wystąpieniem trudności w funkcjonowaniu chorego oraz znacznym obniżeniu jakości życia, a także może prowadzić do wystąpienia powikłań. U chorych, którzy skutecznie stosowali terapię biologiczną przez rok (a następnie przerwali terapię), w czasie kolejnego roku, nawet u blisko 50% chorych obserwowano nawrót choroby i spowodowaną nim konieczność ponownego leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym jest umożliwienie podawania ADA przez 2-letni okres czasu bez przerywania terapii.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), 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 okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby. Wnioskowane jest finansowanie ADA w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*, maksymalnie przez okres 24 miesięcy bez przerywania terapii. 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.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, u których:
 - ⊕ wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa;
 - ⊕ występują przeciwwskazania medyczne lub objawy nietolerancji takiego leczenia;
- ⊕ dorośli chorzy z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z obecnością przetok okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia choroby.

Interwencja:

- ⊗ adalimumab (ADA) o dawkowaniu w wyżej określonej populacji zgodnym z *Programem lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* stosowany przez 2 lata¹.

Komparator:

- ⊗ skuteczne stosowanie adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii (ADA 1 rok).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzone za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie,
 - ⊗ remisja,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), 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 okołodobytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby [15].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [15]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku adalimumab stosowanego przez okres dwóch lat wskazano aktualną praktykę kliniczną, którą jest **przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii**.

¹ Do analizy włączano badania, w których całkowity czas trwania leczenia ADA (interwencja badana podawana w fazie indukcji oraz podtrzymania remisji) wynosił 24 miesiące +/- 3 miesiące

2. Strategia analityczna

W ramach niniejszej analizy opracowano model deterministyczny w programie Microsoft Excel 2013 (model wykonany *de novo*).

Zgodnie z *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* [30] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) w analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych i związanych z nimi wyników zdrowotnych oraz ich ilorazu wyrażonego jako współczynnik CUR (ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności).

Modelowanie oparto na danych z badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [15] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia. Wyniki opłacalności zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której CUR tej technologii, nie jest wyższy od żadnego z analogicznych współczynników wyznaczonych dla komparatorów, zgodnie z art. 13 *Ustawy o refundacji*. Na użytek niniejszej analizy cena, o której mowa nazywana będzie *ceną progową* leku Humira®

W celu spełnienia zapisów *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*. W niniejszej analizie dodatkowo przedstawiono także wartości współczynników inkrementalnych kosztów użyteczności (ICUR) oraz wynikające z nich progowe ceny zbytu netto, tj. ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ICUR jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 *Ustawy o refundacji* zostały przedstawione w niniejszej analizie w celu spełnienia. Ze względu na ograniczenia związane z interpretacją ICUR w przypadku braku randomizowanych badań z próbą kontrolną, wyniki te stanowią jedynie uzupełnienie analizy oraz nie mogą być podstawą do wnioskowania na temat opłacalności stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Oszacowania, o których mowa zostały przedstawione w załączniku 15.2.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ 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 [34])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [30].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 30].

Horyzont czasowy dla modelu oparto na wynikach badań przedstawionych w *Analizie klinicznej* [15]. Uwzględniono najdłuższy horyzont czasowy przedstawiony w badaniach, tj. 116 tygodni (badanie *ADHERE*). Horyzont ten obejmuje cały okres leczenia adalimumabem w ramach proponowanego *Programu lekowego*. Uznano, że ekstrapolacja wyników byłaby obciążona bardzo dużą niepewnością. Wyniki dla komparatora również dostępne były jedynie w okresie 12 miesięcy po zakończeniu rocznej terapii biologicznej.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna adalimumabu stosowanego przez 2 lata

Skuteczność 2-letniego stosowania adalimumabu została oceniona na podstawie 2 badań eksperymentalnych (badanie *ADHERE* oraz *Papamichael 2012* [26, 27]) i 3 badań obserwacyjnych (badanie *Kestens 2013* [17], *Peters 2014* [28] oraz *Palacios 2008* [25]) względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ uzyskanie remisji;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ gojenie błony śluzowej;
- ⊗ niepowodzenie leczenia;
- ⊗ hospitalizacja;
- ⊗ konieczność przyjmowania steroidów;
- ⊗ uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170).

Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, iż odsetek chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną (wynik w skali CDAI $<$ 150) w wyniku 2-letniego stosowania ADA wynosił 41,9% dla populacji ITT oraz 67,8% dla populacji PP w badaniu *ADHERE*, natomiast odsetek remisji całkowitej w badaniu *Papamichael 2012* wynosił 55,6%. W badaniu *ADHERE* podano również informację, iż u większości badanych chorych stwierdzono uzyskanie odpowiedzi na leczenie, oceniane na podstawie redukcji wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 oraz o co najmniej 100 punktów, które dla populacji ITT wynosiły odpowiednio 64,6% oraz 58,1%, natomiast dla populacji PP – odpowiednio 93,0% oraz 88,7%. Gojenie błony śluzowej raportowano u 60% chorych w badaniu *Papamichael 2012*, w tym u 20% chorych stwierdzono całkowite wygojenie błony śluzowej (RS-i0), natomiast u 40% chorych tylko jej częściowe gojenie (RS-i1).

Na podstawie badania *Papamichael 2012* wykazano, że u 26,7% chorych po 2 latach leczenia nadal obserwowano aktywną klinicznie, natomiast u 20% chorych aktywną serologicznie postać choroby. Częstość hospitalizacji chorych raportowana w badaniu *ADHERE*, wynosiła 23,1%, przy czym hospitalizacja była związana z chorobą u 17,3% chorych. W publikacji podano również estymowane ryzyko hospitalizacji, które wynosiło 30% (ogółem) oraz 23% (hospitalizacja związana z chorobą).

Ocenę jakości życia przeprowadzono w badaniu *ADHERE*, w oparciu o uzyskanie remisji klinicznej na podstawie kwestionariusza IBDQ, którą po 2 latach leczenia ADA uzyskało 40,4% badanych chorych.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej wykorzystano punkty końcowe z badania *ADHERE* (badanie miało najdłuższy horyzont czasowy spośród odnalezionych badań, jak również przedstawione były w nim wyniki dla remisji oraz odpowiedzi na leczenie w trakcie i na zakończenie terapii w 26., 56., 92. oraz 116 tygodniu):

- ⊗ uzyskanie remisji;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi na leczenie.

5.2. Ocena wpływu przerwania skutecznej terapii na dalszy stan zdrowia chorego

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań oceniających stan kliniczny chorych po przerwaniu skutecznej terapii adalimumabem stosowanej przez rok, a także biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w tym samym wskazaniu w ramach tożsamego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*, finansowana jest również terapia infliksymabem (IFX, ang. *infliximab*), podjęto próbę przeprowadzenia analizy dla wpływu przerwania skutecznie stosowanej terapii IFX lub ADA przez rok czasu na dalszy stan kliniczny chorego. W celu poparcia przedstawionego założenia, na podstawie wyników przeglądów systematycznych dla ADA, w ramach *Analizy klinicznej* wykonano analizę porównawczą adalimumabu względem infliksymabu w analizowanym wskazaniu, potwierdzającą ich porównywalną skuteczność [15].

W związku z powyższym, do analizy włączono:

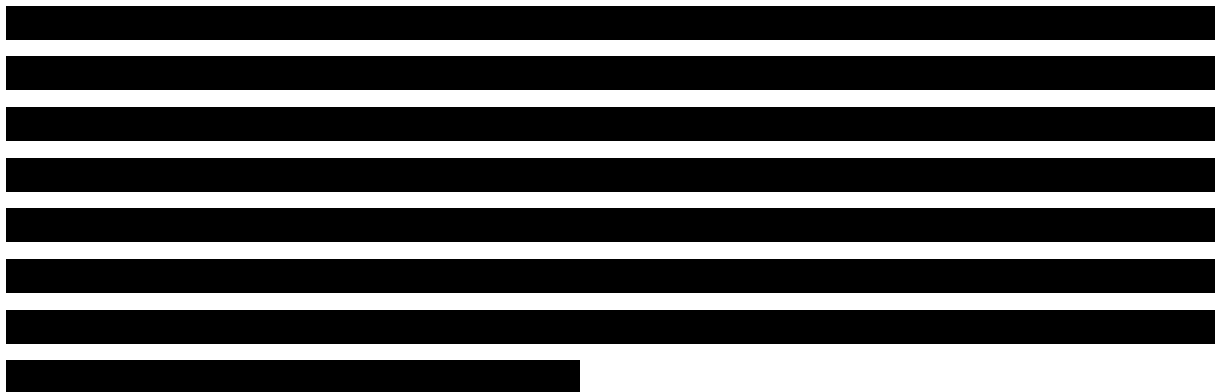
- ⊗ prospektywne, obserwacyjne badanie Dai 2014 analizujące wpływ przerwania skutecznej, rocznej terapii infliksymabem u chorych z nieswoistym stanem zapalnym jelit (w tym chorzy na ChLC) na utrzymanie remisji oraz występowanie nawrotów choroby;
- ⊗ prospektywne, obserwacyjne badanie Molnar 2013 analizujące wpływ przerwania skutecznej, rocznej terapii adalimumabem lub infliksymabem (wyniki podane łącznie dla obu interwencji) u chorych na ciężką, aktywną postać ChLC, na występowanie nawrotów choroby.

Wobec tego wpływ przerwania skutecznej terapii na dalszy stan kliniczny chorego został oceniony na podstawie 2 badań obserwacyjnych (badanie *Dai 2014* [11], oraz *Molnar 2013* [21]), względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ skuteczność rocznego stosowania anty-TNF;
- ⊕ wystąpienie nawrotu po zakończeniu terapii anty-TNF;
- ⊕ uzyskanie odpowiedzi na ponowne leczenie anty-TNF.

Całkowitą remisję u chorych leczonych infliksymabem przez rok czasu, na podstawie badania *Dai 2014*, stwierdzono u 56,9% chorych, natomiast remisję kliniczną (wynik w skali CDAI<150) uzyskało 84,4% chorych, a gojenie błony śluzowej stwierdzono u 71,6% chorych. W badaniu *Molnar 2013*, wśród wszystkich chorych, którzy uzyskali remisję kliniczną i u których wykonano kolonoskopię, gojenie błony śluzowej raportowano u 34,9% chorych.

Po zakończeniu terapii ADA/IFX w rocznym horyzoncie czasowym, nawrót kliniczny wystąpił u 21,1% chorych z badania *Dai 2014* oraz u 45,5% chorych z badania *Molnar 2013*. Czas do nawrotu klinicznego wynosił odpowiednio 4,8 miesięcy oraz 6 miesięcy. Aktywność choroby mierzona w skali CDAI w momencie nawrotu była zbliżona do wartości początkowej (przed rozpoczęciem terapii biologicznej). Stężenie CRP u chorych z nawrotem było wyższe o blisko 1/3 w porównaniu do wartości początkowej. Na podstawie analizy czynnikowej wykazano, iż na wystąpienie nawrotu (konieczności ponownego leczenia), wpływ miały takie czynniki jak m.in. zwiększenie dawkowania leku podczas rocznej terapii, stosowanie kortykosteroidów w czasie rozpoczęcia rocznego leczenia, stosowanie terapii biologicznej w przeszłości, podwyższony stężenie CRP przed rozpoczęciem terapii oraz palenie tytoniu. Nie stwierdzono natomiast zależności m.in. w odniesieniu do takich czynników jak: rodzaj stosowanej terapii (ADA vs IFX), czas trwania choroby, jej lokalizacja oraz charakter zmian.



Odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych w badaniu *Dai 2014* oraz u 54,7% chorych w badaniu *Molnar 2013*. Ponadto, średni czas uzyskania odpowiedzi u chorych w badaniu *Dai 2014* wynosił 3 miesiące.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności komparatora wykorzystano punkty końcowe z badania *Molnar 2013*²:

- ⊗ wystąpienie nawrotu po zakończeniu terapii anty-TNF;
- ⊗ uzyskanie odpowiedzi na ponowne leczenie anty-TNF.

5.3. Profil bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo 2-letniego stosowania adalimumabu zostało ocenione na podstawie eksperymentalnego badania *Papamichael 2012* oraz obserwacyjnego badania *Kestens 2013*, względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo rocznego stosowania adalimumabu lub infliksymabu oraz ponownego leczenia tymi lekami w przypadku wystąpienia nawrotu, została oceniona na podstawie obserwacyjnego badania *Molnar 2013* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

ADA stosowany przez 2 lata

W eksperymentalnym badaniu *Papamichael 2012* w trakcie 24 miesięcy podawania ADA, nie odnotowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Natomiast, w ocenie bezpieczeństwa praktycznego (badanie *Kestens 2013*), raportowano występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak: reakcje w miejscu podania (16%), zakażenia oportunistyczne (8%), zakażenia grzybicze (5%), zmiany skórne (5%) oraz dolegliwości mięśni lub stawów (5%). Nie odnotowano natomiast zgonów chorych.

² Wybrano to badanie w analizie podstawowej ze względu na to, iż terapią biologiczną stosowaną w pierwszym roku był ADA/IFX. Przedstawione wyniki dotyczące nawrotu dotyczyły populacji, która stosowała zarówno ADA jak i IFX. Badanie *Dai 2014* analizowało wpływ przerwania skutecznej, rocznej terapii infliksymabem.

ADA stosowany przez rok

W obserwacyjnym badaniu *Molnar 2013* w czasie rocznej terapii ADA lub IFX, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,7%. Po rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu, a u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania.

Profil bezpieczeństwa adalimumabu można uznać za akceptowalny. Należy jednakże pamiętać o wyżej opisanych ostrzeżeniach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, z którymi wiąże się konieczność monitorowania stanu zdrowia przed oraz podczas trwania terapii.

5.4. Jakość życia

5.4.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie pięć publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.3.4.

5.4.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej

W badaniu *ADHERE* analizowano uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ. Po 116 tygodniach (27 miesiącach) przyjmowania adalimumabu remisję kliniczną na podstawie oceny jakości życia uzyskało 40,4% chorych.

Szczegółowe wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170) na podstawie eksperymentalnego badania *ADHERE*

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			n (%)	N
Remisja kliniczna na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170)				

Badanie	OBS	Podgrupa	ADA eow	
			n (%)	N
ADHERE	27 mies.	Populacja ITT	105 (40,4)	260
GRADE: jakość danych - bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

Źródło: opracowanie własne

W *Analizie klinicznej* nie wskazano innych badań ani punktów końcowych odnoszących się do jakości życia chorych na Chorobę Leśniowskiego-Crohna.

5.4.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w modelu wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8 (remisja odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi). Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (*Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [22]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania *Bodger 2009* [4]. Użyteczności w powyższej publikacji odpowiadają 8-tygodniowym okresom. W celu przedstawienia użyteczności w okresie 1 roku, użyteczności odpowiadające 8-tygodniowym okresom przemnożono przez 52/8. Uwzględniono to badanie w analizie podstawowej ze względu na to, iż określono w nim wartości użyteczności w zależności od stanu choroby: pełna odpowiedź, częściowa odpowiedź oraz brak odpowiedzi mierzoną za pomocą EQ-5D. W przypadku pełnej odpowiedzi wartość

użyteczności (w okresie rocznym) wyniosła 0,83, w przypadku częściowej odpowiedzi 0,69, a w przypadku aktywnej choroby i braku odpowiedzi na leczenie 0,42.

Wyniki skuteczności klinicznej opisanej we wcześniejszym rozdziale przypisano do trzech stanów:

- ⊕ remisji klinicznej;
- ⊕ odpowiedzi klinicznej;
- ⊕ braku odpowiedzi klinicznej (postać aktywna).

Przyjęto, że wartość użyteczności choroby w pełnej odpowiedzi w badaniu *Bodger 2009* będzie odpowiadała remisji klinicznej w modelu. Wartość użyteczności w przypadku częściowej odpowiedzi w badaniu przypisano chorym, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną. Wartość użyteczności w braku odpowiedzi w badaniu przypisano chorym, u których w badaniu klinicznym nie uzyskano odpowiedzi klinicznej.

W analizie wrażliwości testowano również inne wartości użyteczności dla poszczególnych stanów rozważanych w modelu.

6. Technika analityczna

Z uwagi na zajście okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji*, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano **współczynniki kosztów-użyteczności** (CUR, ang. *cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszty uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

W celu spełnienia zapisów *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* w analizie przedstawiono także oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym

refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią tj. ICUR³. Wynik ten stanowi uzupełnienie analizy podstawowej ze względów formalnych.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM [1, 30], przeprowadzona została również **analiza kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leku;
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊕ koszty hospitalizacji.

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leku;
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊕ koszty hospitalizacji.

³ ang. *Incremental Cost-Utility Ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty ocenianych technologii medycznych.

Na podstawie publikacji włączonych do *Analizy klinicznej* [15] nie stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W związku z tym nie analizowano tej kategorii kosztów (koszt leczenia tych działań niepożądanych można uznać za nieznaczący, ponadto określenie sposobu leczenia działań niepożądanych obarczone jest niepewnością – związaną z często indywidualnym sposobem leczenia poszczególnych chorych, szacowanie tak nieznaczących kosztów leczenia działań niepożądanych nie wpłynęłoby na poprawę dokładności szacowanych wartości współczynników CUR).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Programu lekowego*, *Charakterystyk Produktów Leczniczych* (ChPL), [redacted] oraz publikacji *Dobrowolska-Zachwieja 2011* [14].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [37, 24]. Cenę jednostkową adalimumabu uwzględniono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [24].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku.

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 [10].

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 [10].

W przypadku gdy istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg – pierwsza dawka oraz 80 mg – druga dawka [10].

Leczenie podtrzymujące

- ⊕ trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane choremu podskórnie 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 [10].

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 [10].

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 15.1).

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 (chCI) (ICD-10 K 50)* dorośli od momentu ukończenia 18 roku życia mają możliwość leczenia infliksymabem.

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* [24], 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* [26], 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®* [9] „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* [14]. 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* [26].

W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 2.
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

7.1.2. Ceny leków

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 15.5. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [35].

[Redacted content]

[Redacted text]

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

CH – cena hurtowa
 CZN – cena zbytu netto
 UCZ – urzędowa cena zbytu
 Źródło: opracowanie własne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Charakterystyka kosztowa leków zawierających infliksymab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)⁴ 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 zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (perspektywy wspólnej).

Tabela 5.
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

⁴ Leki zawierają taką samą ilość substancji czynnej w opakowaniu

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
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

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 ryczałkowej [24].

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

Tabela 6.
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających azatioprynę

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	22,46	23,58	29,62	29,62	3,2
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	15,12	15,88	20,21	17,77	5,64
Imuran, tabl. powł., 25 mg	31,1	32,66	38,7	29,62	12,28
Imuran, tabl. powł., 50 mg	50,11	52,62	61,84	59,24	6,16

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do grudnia 2014 roku [13] 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 7.
Udział preparatów zawierających azatioprynę

Nazwa handlowa	Udział	Średni koszt/mg p. NFZ (PLN)	Średni koszt/mg p. wspólna (PLN)
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	55%	0,01	0,01
Azathioprine VIS, tabl.,	5%		

Nazwa handlowa	Udział	Średni koszt/mg p. NFZ (PLN)	Średni koszt/mg p. wspólna (PLN)
50 mg			
Imuran, tabl. powł., 25 mg	6%		
Imuran, tabl. powł., 50 mg	33%		

Zródło: opracowanie własne

7.2. Koszt podania

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* [24].

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 [16]. 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” [10].

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 [16], 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.

7.3. 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 [16]. Roczny koszt diagnostyki, kwalifikacji i monitorowania w przypadku adalimumabu oraz infliksymabu wyniósł 2 808,00 PLN.

7.4. Koszt hospitalizacji

W analizie uwzględniono koszt świadczenia JGP F56 CHOROBY ZAPALNE JELIT > 17 R.Ż. Zgodnie ze statystykami JGP średnia wartość hospitalizacji wynosi 4 178,35 PLN [31].

W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywnie koszt hospitalizacji równy średniej wycenie dla grupy, wynoszący 3 965,50 PLN, jak również koszt jednodniowej hospitalizacji (16 pkt.x52PLN) [38].

8. Modelowanie

Modelowanie wykonano na podstawie badań odnalezionych w *Analizie klinicznej* [15]. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane z badania *ADHERE* [26] oraz w przypadku komparatora wykorzystano dane z publikacji *Molnar 2013* [21] (wyniki drugiej publikacji włączonej do analizy komparatora – *Dai 2014* [11] przetestowano w analizie wrażliwości). Wykorzystano wyniki z badania *ADHERE* ze względu na to, iż w badaniu oceniono najwięcej punktów końcowych, jak również okres obserwacji badania był najdłuższy i wynosił 27 miesięcy. Dodatkowo przytoczone badanie zawierało informacje o tym jak zmieniał się stan chorych

w trakcie terapii. Podano odsetek chorych w remisji oraz odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w trakcie i na zakończenie terapii (w tygodniach odpowiednio 26., 56., 92. oraz 116.).

Wykonany model był modelem deterministycznym.

W każdym przypadku wykonywanego modelowania stwierdzono, że dane przedstawione w badaniach nie pozwalają na wykonanie wiarygodnej ekstrapolacji rezultatów terapii, dlatego w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa przyjęto, że długość horyzontu czasowego analizy

będzie zgodna z długością horyzontu badania *ADHERE* (116 tygodni), na podstawie którego została wykonana⁵. Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 1 tydzień (adalimumab jest podawany co dwa tygodnie).

Wynikami modelowania są:

- koszty ponoszone w związku ze stosowaną terapią;
- efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość życia;
- współczynnik CUR, będący ilorazem wyznaczonych kosztów i efektów zdrowotnych.

Obliczenia kosztów zakładają, że w przypadku niewykorzystania całości adalimumabu bądź infliksymabu zawartego w fiolce / ampułkostrzykawce ponoszony jest koszt całej fiolki / ampułkostrzykawki (a nie koszt proporcjonalny do zużycia substancji czynnej).

Model posiada funkcje pozwalające na wykonanie wszystkich analiz wynikających z minimalnych wymagań stawianych analizom HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* [30].

8.1. **Możliwość leczenia w Programie lekowym przez okres 2 lat**

Na podstawie odnalezionego w ramach *Analizy klinicznej* badania *ADHERE* wykonano modelowanie skuteczności i bezpieczeństwa dla adalimumabu.

Przytoczone badanie zawierało informacje o tym jak zmieniał się stan chorych w trakcie terapii. Podano odsetek chorych w remisji oraz odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w 26., 56., 92. oraz 116 tygodniu terapii⁶. Uwzględniono fakt, że

⁵ Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym adalimumab podawany będzie przez okres dwóch lat bez przerywania terapii. W analizie uwzględniono horyzont czasowy długości 116 tygodni. Wobec powyższego po zakończeniu udziału w *Programie lekowym* założono utrzymanie efektów przez 12 tygodni.

⁶

w badaniach odpowiedź kliniczna obejmowała również remisję. [REDACTED]

W przypadku modelu dla ocenianej interwencji przyjęto, że leczenie może trwać maksymalnie 24 miesiące, oraz że może zostać przerwane w przypadku braku odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z *Programem lekowym* leczenie podtrzymujące (po 12 tygodniach terapii indukcyjnej) powinno trwać do wystąpienia braku odpowiedzi. Wobec tego założono, iż po 13 tygodniach w przypadku braku odpowiedzi chorzy przerywają terapię w *Programie lekowym*.

Koszty terapii adalimumabem obliczono z uwzględnieniem dawkowania wskazanego w *Programie lekowym*. Uwzględniono dodatkowy koszt związany z leczeniem skojarzonym w trakcie terapii oraz po jej zakończeniu. Uwzględniono, iż część chorych stosuje thiopuryny (uwzględniono koszt azatiopryny). Zgodnie z informacjami odnalezionymi w badaniu retrospektywnym *Waugh 2010* [36], chorzy w momencie przerwania skutecznej terapii biologicznej, kontynuowali to samo leczenie, które stosowali w skojarzeniu z terapią biologiczną. Wśród leków wymienianych w badaniu, chorzy najczęściej stosowali azatioprynę (44%), której koszt uwzględniono w niniejszej analizie. Na podstawie danych z Rejestru Pacjentów z Chorobą Leśniowskiego-Crohna aktualnie w Polsce leczy się azatiopryną 45,40% chorych [14]. W analizie wrażliwości przetestowano również zerowy koszt leczenia skojarzonego oraz leczenia stosowanego po zakończeniu terapii biologicznej w przypadku odpowiedzi na leczenie. [REDACTED]

[REDACTED]

IFX w populacji chorych na ChLC). Celem badania była ocena wpływu przerwania skutecznej rocznej terapii biologicznej na dalszy stan kliniczny chorego.

Zarówno koszty jak i efekty zdrowotne dla komparatora, w pierwszym roku horyzontu analizy przyjęto analogiczne jak dla ocenianej interwencji.

Po roku leczenia przyjęto, iż odsetek chorych, którzy mieli brak odpowiedzi po 1 roku leczenia będzie utrzymywał się w dalszym horyzoncie analizy. Dla chorych, którzy mieli odpowiedź, bądź remisję, uwzględniono, na podstawie badania *Molnar 2013*, iż w okresie 12 miesięcy po rocznym leczeniu ADA/IFX odsetek chorych z nawrotem wyniesie 45,5%.

[REDACTED]

[REDACTED] U chorych z nawrotem, zgodnie z obecnym *Programem lekowym*, możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu (przedłużenie udziału w programie lekowym), jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni (16 tygodni dla infliksymabu) od zakończenia poprzedniej terapii [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Chorzy, którzy po roku skutecznej terapii biologicznej mieli remisję bądź odpowiedź na leczenie i nie nastąpił u nich nawrót w trakcie kolejnych tygodni pozostają nadal w tych stanach (część z nich stosuje leczenie dodatkowe – azatioprynę). Chorzy, którzy mieli nawrót i zakwalifikowali się ponownie do *Programu lekowego*, mogą mieć odpowiedź na ponowne leczenie, bądź też brak odpowiedzi. Odsetek chorych z odpowiedzią na ponowne leczenie (remisja kliniczna – chorzy leczeni anty-TNF) przyjęto na podstawie publikacji *Molnar 2013*, wynosi on w okresie 12 miesięcy 55% (przyjęto, iż odsetek ten zmienia się liniowo w kolejnych tygodniach horyzontu analizy). W analizie wrażliwości przetestowano również wartość odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie wskazaną w publikacji *Dai 2014*.

[REDACTED]

walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej [REDACTED]. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności są współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) stanowiące iloraz kosztów i wartości QALY.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez wyniki generowane dla różnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [Redacted]

Tabela 15.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ADA 2 lata vs ADA 1 rok w perspektywie płatnika publicznego

Kategoria	Humira®		Alternatywa	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Humira®
Alternatywa
Suma

Źródło: opracowanie własne

Tabela 16.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ADA 2 lata vs ADA 1 rok w perspektywie wspólnej

Kategoria	Humira®		Alternatywa	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Humira®
Alternatywa
Suma

[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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

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

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED]
[REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

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

[REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Analiza progowa zgodnie z art. 13 Ustawy o refundacji

W związku z zajściem okoliczności, o których mowa w art. 13 *Ustawy o refundacji*, zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [30] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztów stosowania tej technologii i uzyskanych efektów zdrowotnych, nie jest wyższy od żadnego z analogicznych współczynników wyznaczonych dla komparatorów. Na użytek niniejszej analizy, cenę tą nazywamy *ceną progową* (patrz rozdział 2).

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej [REDACTED] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

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

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

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

12. Ograniczenia i założenia

Największym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem stosowanym przez rok (a następnie przerwaniem terapii biologicznej). Kolejne ograniczenia analizy wynikają z przyjmowanych założeń.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego*, leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, należy jednak zwrócić uwagę, na istnienie różnych definicji odpowiedzi na leczenie w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*. W związku z brakiem precyzyjnej definicji odpowiedzi na leczenie w *Programie lekowym* w analizie podstawowej przyjęto, że odpowiedź na leczenie to obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów zgodnie z definicją z badania *ADHERE* (w analizie wrażliwości uwzględniono również odpowiedź na leczenie jako obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 100 punktów zgodnie z definicją z badania *ADHERE*).

Przyjęty w modelowaniu schemat dawkowania adalimumabu jest zgodny ze wskazywanym w *Programie lekowym*. W analizie wrażliwości sprawdzono warianty, w których chorym podaje się adalimumab w minimalnym bądź maksymalnym schemacie dawkowania wskazanym przez *Charakterystykę Produktu Leczniczego Humira®*.

W analizie przyjęto horyzont czasowy 116 tygodni, tj. obejmujący podawanie ADA przez 2-letni okres czasu bez przerywania terapii (wnioskowany czas leczenia z ramach *Programu lekowego*). Uwzględniono najdłuższy horyzont czasowy przedstawiony w badaniach - badanie *ADHERE*. Uznano, że ekstrapolacja wyników byłaby obciążona bardzo dużą niepewnością. Wyniki dla komparatora również dostępne były jedynie w okresie 12 miesięcy po zakończeniu rocznej terapii biologicznej. Ponadto, nie odnaleziono badań, które zawierałyby informacje na temat stanu zdrowia pacjentów przerywających leczenie po 24 miesiącach.

W analizie uwzględniono jakość życia z odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia analizy ekonomicznej *Bodger 2009*. Uwzględniono tę publikację w analizie podstawowej ze względu na to, iż określono w nim wartości użyteczności w zależności od stanu choroby: pełna odpowiedź, częściowa odpowiedź oraz

brak odpowiedzi mierzona za pomocą EQ-5D. Użyteczności w tych stanach przypisano odpowiednio do stanów remisja, odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie uwzględnionych w niniejszym modelu.

W analizie, w ramieniu komparatora uwzględniono, iż prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji oraz odpowiedzi na leczenie jest jednakowe (przyjęto takie założenie ze względu na rozbieżności w odniesieniu do definicji punktów końcowych: remisja, odpowiedź na leczenie w poszczególnych badaniach klinicznych). W analizie wrażliwości przetestowano inne wartości odsetka chorych z nawrotem.

Przyjęto, że odsetki chorych z remisją i odpowiedzią kliniczną zmieniają się liniowo pomiędzy poszczególnymi ich pomiarami w trakcie trwania terapii, przedstawionymi w publikacji. Dla 13 tygodnia horyzontu czasowego oszacowano wartość odsetka remisji i odpowiedzi na leczenie uwzględniając zależność liniową pomiędzy pomiarami w 26. i 56. tygodniu.

W analizie uwzględniono dodatkowy koszt związany z leczeniem skojarzonym w trakcie terapii biologicznej oraz z leczeniem po jej zakończeniu (w stanie odpowiedź na leczenie bądź remisja). [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości przetestowano również zerowy koszt leczenia skojarzonego / wspomagającego.

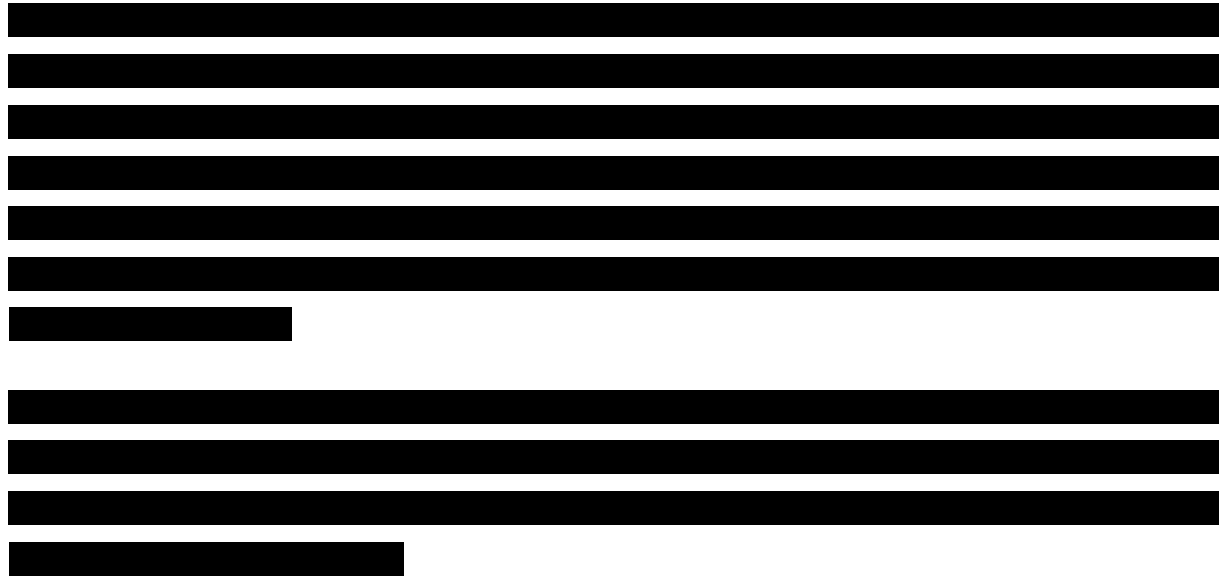
W związku z brakiem dokładnych informacji na temat postępowania terapeutycznego w stosunku do chorych, u których stwierdzono brak odpowiedzi na ADA [REDACTED]

[REDACTED] Chorzy o których mowa nie mają możliwości powtórnego zakwalifikowania się do *Programu lekowego*.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ADA przez okres dwóch lat zamiast ADA przez okres jednego roku [REDACTED], co wynika z różnic w długości stosowania substancji. Należy przy tym zaznaczyć, iż u chorych, którzy skutecznie stosowali

terapię biologiczną przez rok (a następnie przerwali terapię), w czasie kolejnego roku, nawet u blisko 50% chorych obserwowano nawrót choroby (mediana czasu do nawrotu – około 5 miesięcy) i spowodowaną nim konieczność ponownego leczenia (ponowna kwalifikacja do programu (przedłużenie udziału w programie lekowym), jednak nie wcześniej niż po 8 tygodniach).



Finansowanie adalimumabu u pacjentów w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)* przez okres dwóch lat przyczyni się do dłuższego utrzymania remisji, a co za tym idzie braku objawów u chorych. Należy podkreślić, iż każde zaostrzenie objawów choroby skutkuje najczęściej wystąpieniem trudności w zwyczajowym funkcjonowaniu chorego oraz znacznym obniżeniem jakości życia, a także może prowadzić do wystąpienia powikłań. U chorych, którzy skutecznie stosowali terapię biologiczną przez rok (a następnie przerwali terapię), w czasie kolejnego roku, nawet u blisko 50% chorych obserwowano nawrót choroby i spowodowaną nim konieczność ponownego leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym jest nie dopuszczenie do wystąpienia nawrotów choroby, a w związku z tym umożliwienie podawania ADA przez 2-letni okres czasu bez przerywania terapii.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania

technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.4. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Blackhouse 2012* [6] oraz *Loftus 2009* [19].

Blackhouse 2012 jest analizą ekonomiczną, przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie. W analizie rozpatrywano efektywność kosztową terapii indukcyjnej oraz podtrzymującej z zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa: adalimumabu lub infliximabu w porównaniu z konwencjonalną opieką medyczną (np. z zastosowaniem kortykosteroidów i innych immunosupresantów) w leczeniu chorych na ciężką i oporną na leczenie postać choroby Leśniowskiego-Crohna. W publikacji przedstawiono model Markowa wykonany w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Loftus 2009 jest analizą ekonomiczną, przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. W analizie rozpatrywano efektywność kosztową terapii indukcyjnej oraz podtrzymującej z zastosowaniem adalimumabu w porównaniu z konwencjonalną opieką medyczną (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, sulfalazyna, mesalamina i/lub kortykosteroidy) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analizę wykonano w horyzoncie 56 tygodni. W analizie przedstawiono model decyzyjny oparty na wynikach pojedynczych ramion z różnych badań. Modelowanie efektów zdrowotnych dla adalimumabu wykonano w oparciu o wyniki badania *CHARM*, które ekstrapolowano po za horyzont badania, natomiast dla ramienia komparatora posłużono się wynikami z badania *CLASSIC I*.

Wyniki przedstawionych analiz przedstawiono poniżej:

Tabela 27.
Wyniki innych analiz ekonomicznych

Publikacja	Horyzont	Ramię	Koszty	QALY	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR
<i>Blackhouse 2012</i>	5 lat	ADA	45 480 CAD	2,721	28 373 CAD	1,147	193 305 CAD/QALY
		Leczenie konwencjonalne	17 107 CAD	2,555			
<i>Loftus 2009</i>	56 tygodni	ADA	10 882 GBP	0,8516	1890 GBP	0,1177	16 064 GBP
		Leczenie niebiologiczne	8992 GBP	0,7339			

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

15. Załączniki

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

Tabela 28.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
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 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 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 momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy</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 odstępstwa 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. 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>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>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 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</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) pierwsza dawka adalimumabu wynosi 160 mg we wstrzyknięciu podskórnym; 2) druga dawka adalimumabu wynosi 80 mg podana pacjentowi po 14 dniach od podania pierwszej dawki; 3) trzecia i kolejne dawki adalimumabu wynoszą 40 mg podawane pacjentowi po każdym kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 12 tygodnia terapii adalimumabem łącznie. <p>3.2. W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnie co 14 dni.</p> <p>Dopuszczalne są uzasadnione 1-2 dniowe odstępstwa od podanego schematu.</p>	<p>W przypadku stosowania infliksymabu w leczeniu 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 następujące badania: morfologia krwi</p>
---	--	--

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii.

B. Leczenia adalimumabem

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

1. Do programu mogą zostać włączeni pacjenci w przypadku wystąpienia łącznie następujących kryteriów:

- 1) Wiek pacjenta: 18 lat i więcej;
- 2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów) przy:
 - a) braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa lub
 - b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia lub
 - c) obecności przetok okołodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym - niezależnie od nasilenia choroby.

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.

Pacjenci leczeni adalimumabem otrzymują i zapoznają się ze specjalną kartą informującą o możliwych zagrożeniach oraz dołączoną do leku ulotką dla pacjenta.

2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) terapia indukcyjna adalimumabem – trwa 12 tygodni;
- 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.

3. Kryteria wyłączenia z programu leczenia adalimumabem

W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:

obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI.

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.

5. Monitorowanie programu

1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

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;

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.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

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
 (np. radykalnego leczenia operacyjnego- zamykanie przetok może i powinno odbywać się w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego).

4. Zakończenie leczenia adalimumabem

Zakończenie leczenia w ramach programu następuje w przypadku:

- 1) brak efektów leczenia;
- 2) wystąpienie działań niepożądanych leczenia;
- 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

Zakończenie leczenia następuje w przypadku spełnienia przynajmniej jednego kryterium wymienionych w punktach od 1 do 3.

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.

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.

15.2. Zestawienie wyników inkrementalnych

W związku z zaistnieniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 *Ustawy o refundacji* w analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych (CUR) dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej oraz kalkulację ceny zbytu technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR jest nie wyższy od żadnego ze współczynników odpowiadających komparatorom. W celu spełnienia zapisów *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* w niniejszym załączniku przedstawiono oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią tj. ICUR⁷ oraz cen progowych tj. ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [33]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [23] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

Tabela 29.
Oszacowania inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności

Źródło: opracowanie własne

⁷ ang. *Incremental Cost-Utility Ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Tabela 30.
Progowe ceny zbytu netto

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

Źródło: opracowanie własne

15.2.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ICUR)

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED], zebrano w poniższych tabelach.

[Redacted text block]

15.2.2. Oszacowanie ceny progowej

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna
- ⊗ **metodyka:** jakość życia badana przy użyciu formularza EQ-5D. Badania pierwotne.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Z uwagi na dużą liczbę publikacji przyjęto, że do przeglądu włączone zostaną jedynie badania wykorzystujące kwestionariusz EQ-5D preferowany przez NICE. Ze względu na dużą liczbę analiz ekonomicznych odnalezionych za pomocą zdefiniowanej strategii wyszukiwania (patrz 15.3.2) postanowiono ograniczyć wyszukiwanie wyłącznie do analiz pierwotnych, tzn. odrzucano publikacje, w których podano jakość życia zaczerpniętą z innych źródeł. Podejście takie jest uzasadnione tym, że w ten sposób zapobiegnięto włączaniu publikacji nie wnoszących nowych danych do analizy.

15.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania. zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 39.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

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

Data ostatniego wyszukiwania: 20.04.2015.

Źródło: opracowanie własne

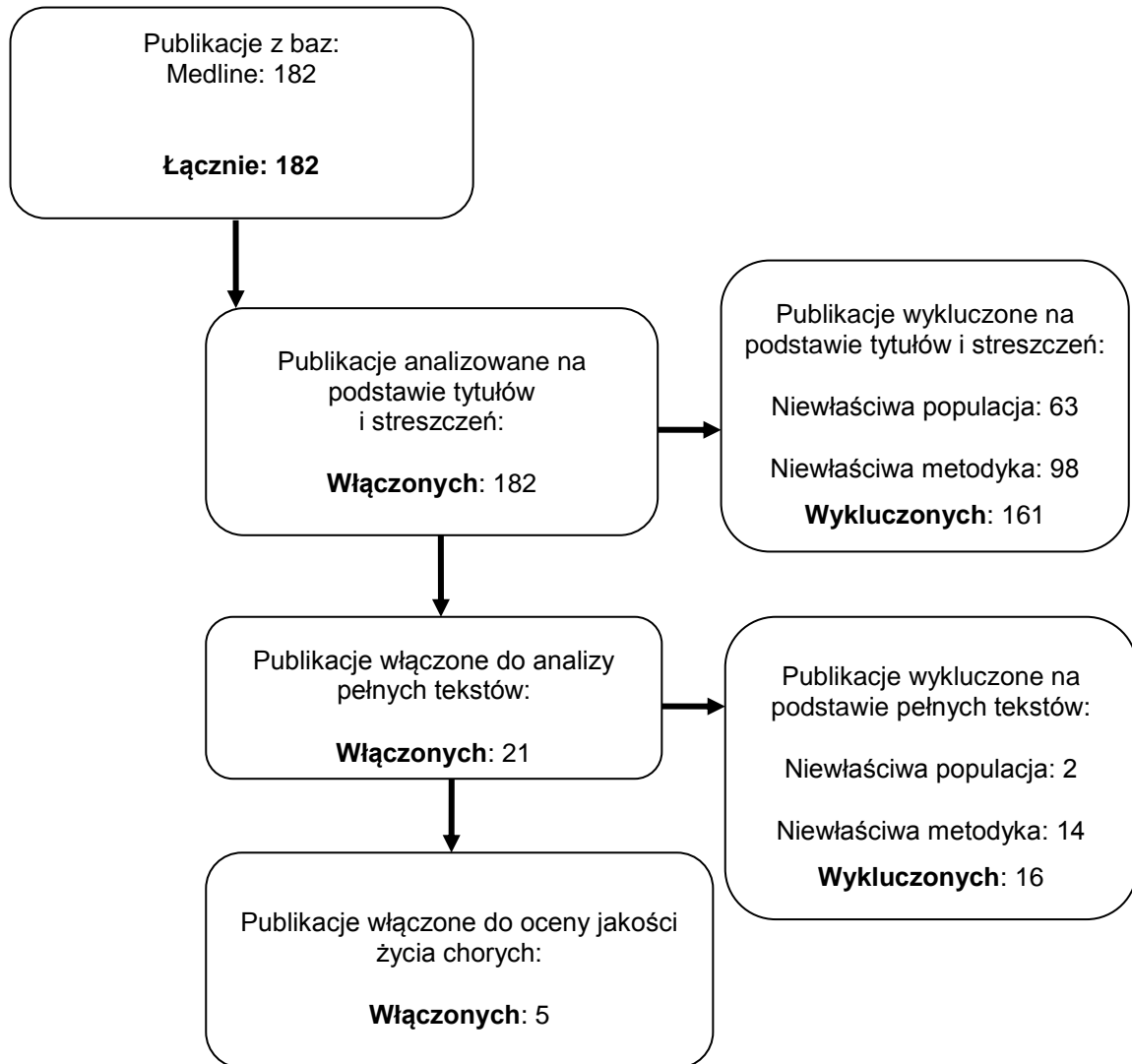
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 182 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 21 publikacji. Ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji: *Benedini 2012* [3], *Buxton 2007* [5], *Casellas 2000* [7], *Casellas 2005* [8], oraz *Stark 2010* [32].

15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W publikacji *Benedini 2012* przedstawiono wyniki badania jakości życia przeprowadzonego na próbie liczącej 162 chorych w wieku od 18 do 72 lat. Do badania włączano chorych z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI powyżej 150). Chorych obserwowano przez 18 miesięcy w czasie których czterokrotnie odpowiadali oni na pytania ankietowe dotyczące jakości życia a także m.in. stosowanego leczenia. Pomiaru jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

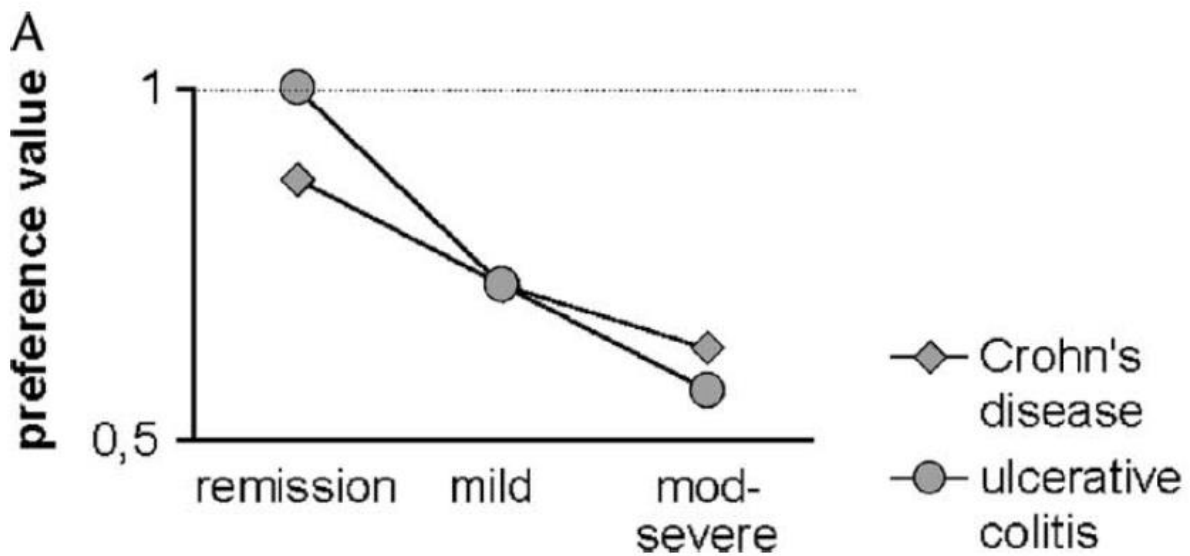
W publikacji *Buxton 2007* przedstawiono równania regresji umożliwiające zmapowanie wyniku CDAI oraz wyniku IBDQ na skale SF-36 oraz EQ-5D. Do analizy wykorzystano próbę liczącą 3320 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

W publikacji *Casellas 2000* rozpatrywano wpływ zabiegów chirurgicznych na jakość życia chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. W badaniu uwzględniono 29 chorych w stanie remisji po zabiegu resekcji jelita, 42 pacjentów z aktywną postacią choroby oraz 48 chorych z remisją wywołaną farmakologicznie.

W publikacji *Casellas 2005* przedstawiono oszacowanie jakości życia chorych na wrzodziejące zapalenie okrężnicy (528 chorych) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (628 chorych). Badanie przeprowadzono w Hiszpanii w 9 szpitalach wykorzystując do pomiaru jakości życia dwa różne kwestionariusze: EQ-5D oraz IBDQ. Jakość życia przedstawiono w zależności od stanów zdrowia: remisja, postać łagona, postać średnia i umiarkowana na wykresie. W publikacji nie podano jednak dokładnych wartości odpowiadającym tym stanom zdrowia. Na podstawie analizy wykresu można jednak zauważyć, że wartości znajdują się w przedziale od 0,5 do 1 i najniższa jakość życia odpowiada postaci średniej i umiarkowanej. Wykres z publikacji przedstawiono poniżej:

Rysunek 2.

Jakość życia w zależności od stanu zdrowia chorych na Chorobę Leśniowskiego-Crohna



Źródło: Casellas 2005 [8]

W publikacji Stark 2010 przedstawiono wyniki badania jakości życia przeprowadzonego na próbie liczącej 129 chorych w stanie remisji oraz 97 z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wyniki te zostały jednak skorygowane przy wykorzystaniu preferencji oszacowanych za pomocą metody TTO w celu odzwierciedlenia różnic jakości życia pomiędzy populacją Wielkiej Brytanii a populacją Niemiec.

Poniżej przedstawiono zestawienie wartości wybranych z powyższych publikacji.

Tabela 40.
Użyteczności w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Publikacja		
<i>Benedini 2012</i>	Jakość życia na początku badania	0,588
	Jakość życia po rozpoczęciu badania	0,739
	Jakość życia w trakcie badania	0,677
<i>Buxton 2007</i>	<i>Funkcja mapująca CDAI na EQ-5D</i>	$EQ-5D = 0,9168 - 0,0012 * CDAI$
<i>Casellas 2003</i>	Jakość życia po operacji	0,87
	Choroba aktywna	0,67
	Remisja	0,86
<i>Casellas 2005*</i>	Remisja	0,8740
	Postać łagodna	0,7256
	Postać średnia lub ciężka	0,6301
<i>Stark 2010</i>	Remisja (Wielka Brytania)	0,89
	Choroba aktywna (Wielka Brytania)	0,61
	Remisja (Niemcy)	0,95
	Remisja (Niemcy)	0,75

*użyteczności odpowiadające stanom zostały odczytane z wykresu za pomocą programu Engauge
Źródło: opracowanie własne

15.3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia dodatkowych badań do oceny jakości życia chorych

Badania do oceny jakości życia prezentowane w rozdziale 15.3.4 okazały się niewystarczające do potrzeb modelowania. W analizie zaistniała potrzeba modelowania jakości życia u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ale nie uzyskali remisji. W związku z tym przeprowadzono dodatkową selekcję badań, tym razem, włączając wyłącznie analizy ekonomiczne, w których wykorzystywano kwestionariusz EQ-5D. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia:

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna
- ⊕ **metodyka:** jakość życia badana przy użyciu formularza EQ-5D. Analizy ekonomiczne.

Kryteria wykluczenia badań:

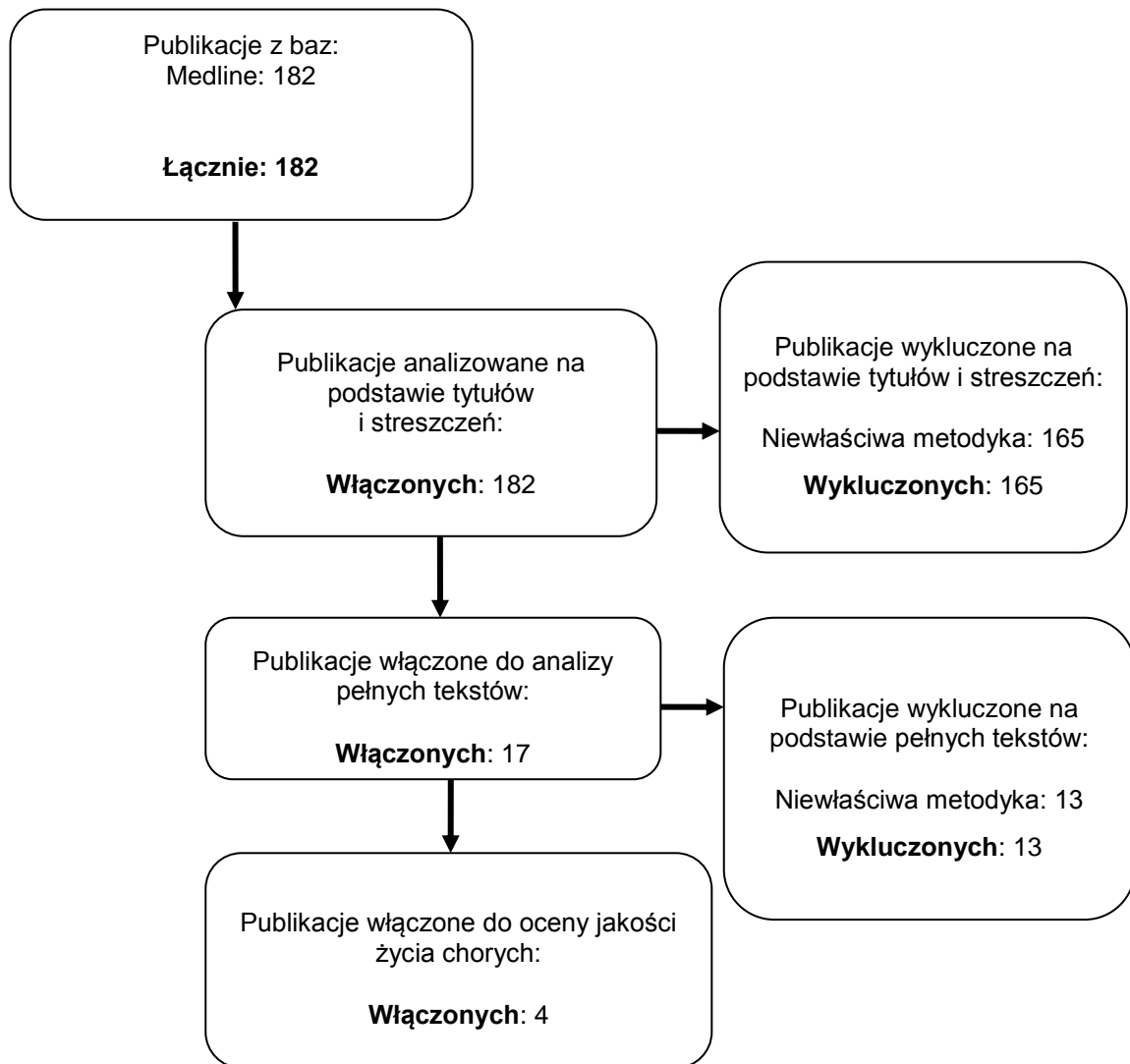
-
- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.3.6. Selekcja dodatkowych badań do oceny jakości życia

Proces selekcji przeprowadzono analogicznie do opisu zawartego w rozdziale 15.3.5.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 182 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 21 publikacji. Ostatecznie do analizy włączono 4 publikacji: *Ananthakrishnan 2013* [2], *Bodger 2009* [4], *Lindsay 2008* [18], *Marchetti 2012* [20].

15.3.7. Dodatkowe publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

Wszystkie publikacje poniżej stanowią analizy ekonomiczne, w których posłużono się szacunkami jakości życia przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D. W tabeli poniżej przedstawiono wartości przypisane stanom zdrowia uwzględnionym w tych analizach.

Tabela 41.
Użyteczności w dodatkowych publikacjach (analizach ekonomicznych) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Publikacja	Stan	Jakość życia
<i>Lindsay 2008, Ananthakrishnan 2013</i>	Remisja	0,83
	Choroba aktywna	0,55
	Hospitalizacja	0,4
	Operacja	0,4
<i>Bodger 2009*</i>	Pełna odpowiedź	0,128
	Częściowa odpowiedź	0,106
	Brak odpowiedzi	0,065
	Operacja	0,112
<i>Marchetti 2012</i>	1 miesiąc leczenia	0,52
	2 miesiąc leczenia	0,67
	3 miesiąc leczenia i kolejne	0,82

*użyteczności w publikacji *Bodger 2009* odpowiadają 8-tygodniowym okresom
 Źródło: opracowanie własne

15.4. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna
- ⊕ **interwencja:** adalimumab;
- ⊕ **komparatory:** leczenie bez zastosowania inhibitorów TNF-alfa;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, minimalizacji kosztów lub inne analizy kosztowe lub finansowe, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.4.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 42.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2015

Źródło: opracowanie własne

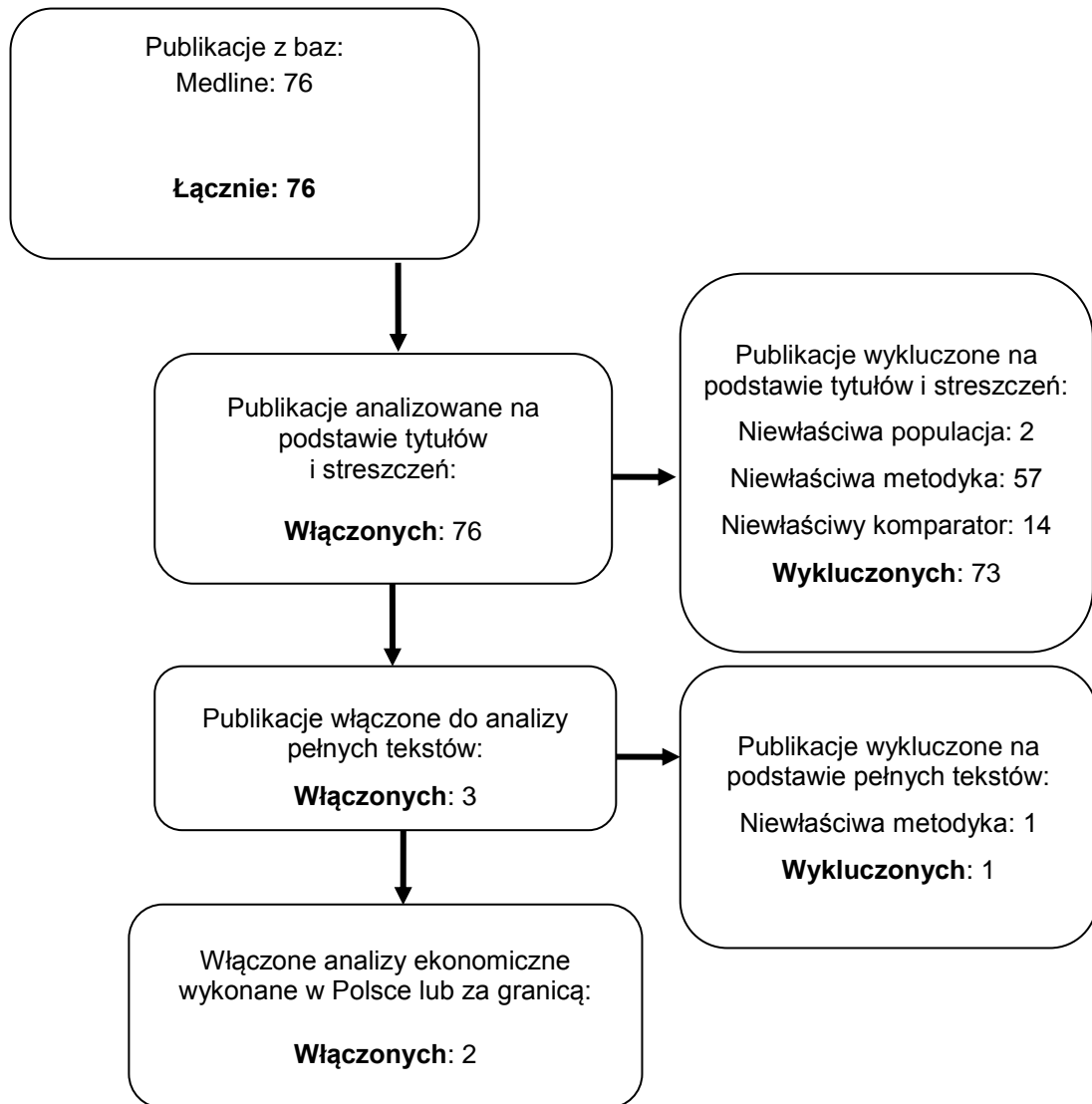
15.4.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ■■■■■. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ■■■ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.4.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 4.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

15.4.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 76 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Blackhouse 2012* [6] oraz *Loftus 2009* [19].

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

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

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [24] 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 [35].

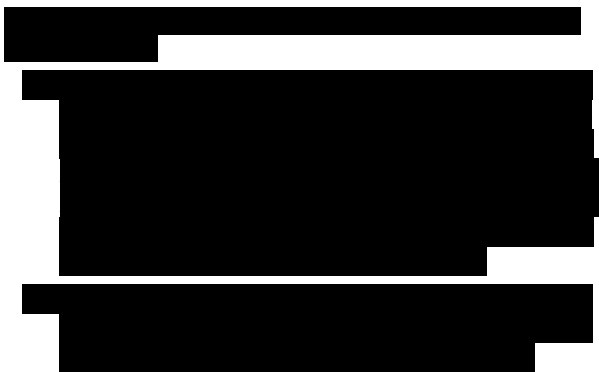
15.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 43.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.4.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 15.2
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 15.2
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	TAK, rozdział 9
8.2.	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;	TAK, rozdział 9
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie	TAK, rozdział 11

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.2.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.		TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

16. Spis tabel

Tabela 1. Uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ \geq 170) na podstawie eksperymentalnego badania <i>ADHERE</i>	22
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	29
.....	29
.....	30
Tabela 5. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab	30
Tabela 6. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających azatioprynę	31
Tabela 7. Udział preparatów zawierających azatioprynę	31
Tabela 8. Parametry i ich wartości użyte w modelu, w analizie podstawowej – możliwość leczenia w <i>Programie lekowym</i> przez okres dwóch lat.....	35
Tabela 9. Parametry i ich wartości użyte w modelu, w analizie podstawowej – przerwanie leczenia biologicznego po roku skutecznej terapii.....	37
Tabela 10. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	38
.....	
.....	
.....	41
.....	
.....	
.....	41
.....	
.....	
.....	42

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	42

Tabela 15. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ADA 2 lata vs ADA 1 rok w perspektywie płatnika publicznego43

Tabela 16. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ADA 2 lata vs ADA 1 rok w perspektywie wspólnej43

Tabela 17. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych46

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	51

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	54

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	57























[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	60



Tabela 22. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....63

[Redacted]	
[Redacted]	65

[Redacted]	
[Redacted]	67

[Redacted]	
[Redacted]	69

	
72
Tabela 27. Wyniki innych analiz ekonomicznych	78
Tabela 28. <i>Program lekowy leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50) – adalimumab oraz infliksymab w leczeniu dorosłych chorych</i>	80
Tabela 29. Oszacowania inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności	85
Tabela 30. Progowe ceny zbytu netto.....	86
	
	
87
	
	
89
	
	
92
	
	
94
	
	
98
	
	
100
	
102

	
104
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	107
Tabela 40. Użyteczności w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.....	111
Tabela 41. Użyteczności w dodatkowych publikacjach (analizach ekonomicznych) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.....	114
Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	115
Tabela 43. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	118

17. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 108
- Rysunek 2. Jakość życia w zależności od stanu zdrowia chorych na Chorobę Leśniowskiego-Crohna 109
- Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 113
- Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 117
-

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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. Ananthakrishnan A., Korzenik J., Hur C., *Can mucosal healing be a cost-effective endpoint for biologic therapy in Crohn's disease? A decision analysis*, 2013 Jan;19(1):37-44
3. Benedini V., Caporaso N., Corazza G., i in, *Burden of Crohn's disease: economics and quality of life aspects in Italy*, Clinicoeconomics and Outcomes Research 2012, 4(), pp 209-218
4. 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*, 2009 Aug;30(3):265-74
5. Buxton M., Lacey L., Feagan B., i in. *Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the inflammatory bowel disease questionnaire and Crohn's disease activity index in Crohn's disease and measures of utility*, Value in Health 2007, 10(3), pp. 214-220
6. Blackhouse G., Assasi N., Xie F., i in., *Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF-alpha drugs for refractory Crohn's disease*, Journal of Crohn's and Colitis 2012, 6(1), pp. 77-85
7. Casellas F., Lopez-Vivancos J., Badia X., i in., *Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life*, The American Journal of Gastroenterology 2000, 95(1), pp. 177-182
8. Casellas F., Arenas J., Bauded J., *Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study*, Inflammatory Bowel Disease 2005, 11(5), pp. 488-496
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (data dostępu: 17.03.2015r.)

-
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 23. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
 24. Obwieszczenie 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., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
 25. Palacios N. L., Mendoza J. L., Taxonera C. i in., *Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study*, Spanish Journal of Gastroenterology 2008, 100(11): 676-681
 26. 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
 27. Papamichael K., Archavlis E., Lariou C., Mantzaris G. J., *Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective, two-year, single center, pilot study*, Journal of Crohn's and Colitis 2012, 6: 924–931
 28. Peters C. P., Eshuis E. J., Toxopeus F. M. i in., *Adalimumab for Crohn's disease: Long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients*, Journal of Crohn's and Colitis 2014, 8(8): 866-875
 29. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 30. 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/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 12.01.2015 r.)
-

-
31. Statystyki JGP (F56 CHOROBY ZAPALNE JELIT > 17 R.Ż) <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=dviugHw5nF0%3d>
 32. Stark R., Reitmeir P., Leidl R., I in., *Validity, reliability and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany*, *Inflammatory Bowel Diseases* 2010, 16(1), pp.42-51
 33. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 34. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 35. 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.)
 36. Waugh A., Garg S., Matic K i in., *Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort*, *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1129-1134
 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
-