



---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 2.0

Kraków, wrzesień 2018

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	EGIS Polska Sp. z o.o. ul. 17 Stycznia 45D 02-146 Warszawa	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	10
2.1. SPOŚÓB FINANSOWANIA.....	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	15
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	20
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	20
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	21
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	22
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	25
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	34
3.7. DYSKONTOWANIE.....	44
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	44
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	47
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	52
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	52
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	57
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	64
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	65
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	65
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	65
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	66
7. Dyskusja.....	69
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	70
9. BIBLIOGRAFIA.....	72
10. SPIS TABEL.....	77
11. SPIS RYSUNKÓW.....	78
12. ANEKS.....	79
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	79
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	88
12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO.....	96
12.4. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	104
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	125

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AE	ang. <i>Adverse Event</i> ; Zdarzenie/działanie niepożądane
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	ang. <i>Crohn Disease</i> ; Choroba Leśniowskiego-Crohna
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; deterministyczna analiza wrażliwości
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
PCDAI	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pediatrycznej
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk-sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna wśród pacjentów będących beneficjentami proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”. Wnioskowaną technologię porównano ze standardową opieką medyczną („placebo”), stosowaniem infliksymabu w ramach świadczeń Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz stosowaniem adalimumabu w ramach programu lekowego (hipotetyczny, przyszły komparator).

[REDACTED]

- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że dodanie produktu leczniczego Remsima® do standardowej opieki medycznej przy uwzględnieniu pełnej propozycji wnioskodawcy (wariant z RSS) spowoduje w horyzoncie dwuletnim:

[REDACTED]

- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Wykazano, że wnioski z analizy różnią się pomiędzy pacjentami z populacji pediatrycznej a dorosłymi pacjentami. **W przypadku stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z populacji pediatrycznej wykazano, że wnioskowana technologia dominowała (tj. była tańsza i bardziej skuteczna) nad placebo z perspektywy społecznej.** Wykazano także istotny wpływ wyboru zestawu wag użyteczności na wnioski. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem ze wszystkich perspektyw ekonomicznych ( $p < 0,001$  [52]).

[REDACTED]

- ❖ Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu leczniczego Remsima® jest opłacalne względem placebo (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności niższy od progu opłacalności) ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i we wszystkich grupach pacjentów, ale przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka. Wyniki analizy nieuwzględniającej RSS świadczą o braku opłacalności wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w grupie dorosłych pacjentów.
- ❖ Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu pozwoli istotnie zwiększyć dostępność wnioskowanej technologii wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. **Aktualnie obowiązujące kryteria kliniczne realizacji analizowanego programu lekowego sprawiają, że pacjenci cierpiący z powodu choroby Leśniowskiego -Crohna z Polski (obok pacjentów z Węgier i Słowacji) mają najbardziej ograniczony dostęp do leków biologicznych spośród 10 krajów uwzględnionych w badaniu [63].**

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna” [37].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn Disease, CD*) będący beneficjentami proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego B.32., tj. pacjenci bez przetok okołoodbytowych, z PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*, wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pediatrycznej) z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna) lub CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna) z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych) w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej) i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. oraz kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. [37], [40] (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie infliksymabu (Remsima®) łącznie ze standardową opieką nad pacjentem z analizowanej populacji (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem standardowej opieki medycznej („placebo” w miejsce leku biologicznego) oraz stosowaniem leków biologicznych (infliksymabu) w ramach świadczeń z zakresu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Jako hipotetyczny (przyszły) komparator uwzględniono również adalimumab, przy założeniu jego finansowania w ramach programu lekowego w analogiczny sposób jak został zaproponowany dla wnioskowanej technologii (C),
- w analizach uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a podstawowym komparatorem (placebo) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (etap indukcji leczenia), prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie (etap podtrzymujący leczenia) oraz prawdopodobieństwa konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Nie uwzględniono różnic w efektach stosowania leków biologicznych rozliczanych z NFZ w ramach programu lekowego i JGP [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” (rozważana decyzja dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii). Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia

będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie. [REDACTED]

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dwuletnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progmem wynoszącym 134 514 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2013 – 2015).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych (percentyle zbioru wyników symulacji) i parametrycznych (Feller [52]).

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

## WYNIKI I WNIOSKI

### Wnioskowana technologia vs. placebo

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Remsima® w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna wśród pacjentów będących beneficjentami proponowanego rozszerzenia kryteriów włączenia do programu lekowego B.32. jest:

w odniesieniu do placebo, w horyzoncie 2 lat.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności został ustalony na poziomie:

[REDAKTURA]

Określone współczynniki były niższe od przyjętego progu opłacalności (134 514 PLN).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Zmianę wniosku z perspektywy społecznej i przy uwzględnieniu RSS (niższy od progu w analizie podstawowej) zaobserwowano wyłącznie w przypadku 1 scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego wagi użyteczności określone na podstawie [92] (1 z 72 scenariuszy, tj. 1,4%).

Zmianę wniosku z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS zaobserwowano wyłącznie w przypadku realizacji: scenariusza zakładającego 5-letni horyzont czasowy i uwzględniającego korzystne efekty zabiegu chirurgicznego do końca tego okresu, większości scenariuszy testujących opcjonalne zestawy wag użyteczności i uwzględnienia dolnej granicy ilorazu szans wystąpienia zabiegu chirurgicznego (mniej zdarzeń z założonym bardzo korzystnym efektem klinicznym w grupie badanej).

Najwyższy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej uwzględniającej RSS zaobserwowano w przypadku: uwzględnienia poszczególnych grup wieku pacjentów (pacjenci pediatryczni lub pacjenci dorośli); uwzględnienia 95% przedziału ufności dla ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie infliksymabem względem placebo; uwzględnienia 95% przedziału ufności dla ilorazu szans wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w grupie infliksymabu względem placebo; wyboru opcjonalnych zestawów wag użyteczności; pominięcia kosztów pośrednich lub uwzględniania tylko kosztu wynikającego z absentyzmu; uwzględnienia 95% przedziału ufności dla parametrów określających koszt bezpośredni standardowej opieki medycznej. W ramach analizy nieuwzględniającej RSS istotny wpływ zaobserwowano również w przypadku uwzględnienia 95% przedziału ufności dla ryzyka wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu w grupie badanej.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości ustalono, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatora (metoda nieparametryczna) wynosi:

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem ze wszystkich perspektyw ekonomicznych ( $p < 0,001$  [52]).

Stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne względem placebo ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i przy uwzględnieniu wszystkich grup pacjentów (populacji pediatrycznej i populacji dorosłych pacjentów), ale wyłącznie w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej technologii.

#### Wnioskowana technologia (do 2 lat) vs. infliksymab podawany w JGP (do 2 lat)

Na podstawie przeprowadzonego modelowania ustalono, że [REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]



Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana w/w wniosków występuje wyłącznie w przypadku uwzględnienia: i) przedłużonego pobytu w szpitalu pacjenta przyjmującego infliksymab w programie (wnioskowana technologia droższa niezależnie od realizacji RSS); ii) [REDAKTOWANE] (iii) kosztu JGP na poziomie świadczenia dedykowanego chorym poniżej 66 roku życia (wnioskowana technologia droższa niezależnie od realizacji RSS); tylko chorych z populacji pediatrycznej (wnioskowana technologia tańsza niezależnie od realizacji RSS).

#### Wnioskowana technologia (do 2 lat) vs. adalimumab w programie lekowym (do 2 lat)

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości wykazały wysoką stabilność wniosków. Najwyższy wpływ na obserwowane różnice w kosztach zaobserwowano w przypadku uwzględniania [REDAKTOWANE] (ii) kosztu adalimumabu na podstawie danych z komunikatu DGL NFZ za styczeń-maj 2018 roku [45] (spadek oszczędności o 44 i 64% w wariancie odpowiednio: z i bez RSS); (iii) zakresu częstotliwości odbywania pobytów w szpitalu przez pacjentów stosujących adalimumab (zmiana oszczędności w zakresie -18% do +27% i -26% do +39% w wariancie odpowiednio: z i bez RSS); (iv) horyzontu czasowego na poziomie 1 roku (spadek oszczędności o 30-35%); (v) tylko pacjentów pediatrycznych (wzrost oszczędności o 33 i 52% w wariancie odpowiednio: z i bez RSS).

#### Podsumowanie

Za finansowaniem produktu leczniczego Remsima® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu pozwoli istotnie zwiększyć dostępność wnioskowanej technologii wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Aktualnie obowiązujące kryteria kliniczne (konieczność wykazania niepowodzenia leczenia glikokortykoidami lub lekami immunosupresyjnymi; wysoka aktywność choroby oceniana na co najmniej 300 punktów) i wymagania administracyjne (leczenie prowadzone tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych i wyłącznie przez gastroenterologów) dostępu do leczenia biologicznego wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w Polsce są jednymi z najbardziej rygorystycznych w Europie [63]. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym przy braku dostępu do leczenia biologicznego pacjenci z analizowanej populacji poddawani są przede wszystkim przewlekłej terapii sterydami. Jest to niezgodne z wytycznymi klinicznymi i może narażać zdrowie pacjenta (głównie ze względu na działania niepożądane tej grupy leków) [40]. Świadczą o tym m.in. wyniki badania obserwacyjnego ze Stanów Zjednoczonych wskazujące, że przewlekłe stosowanie sterydów (schemat należący do opieki standardowej, którego wykorzystanie z wysokim prawdopodobieństwem będzie zredukowane w przypadku stosowania wnioskowanej technologii) wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zamiast leczenia biologicznego może istotnie zwiększać ryzyko zgonu [113].

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, opisanego w załączniku B.32. do okresowych obwieszczeń Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwany dalej programem B.32. lub programem „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”) [37].

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn Disease*, CD) będący beneficjentami proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego B.32., tj. pacjenci bez przetok okołoodbytowych, z PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*, wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji pediatrycznej) z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna) lub CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna) z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych) w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego (pierwszorazowej lub kolejnej) i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. oraz kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. [37], [40] (P),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem standardowej opieki medycznej („placebo” w miejsce leku biologicznego) oraz stosowaniem leków biologicznych (infliksymabu) w ramach świadczeń z zakresu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Jako hipotetyczny (przyszły) komparator uwzględniono również adalimumab, przy założeniu jego finansowania w ramach programu lekowego w analogiczny sposób jak został zaproponowany dla wnioskowanej technologii (C),
- w analizach uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a podstawowym komparatorem (placebo) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (etap

indukcji leczenia), prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie (etap podtrzymujący leczenia) oraz prawdopodobieństwa konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Nie uwzględniono różnic w efektach stosowania leków biologicznych rozliczanych z NFZ w ramach programu lekowego i JGP [41] (O),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., za pośrednictwem EGIS Polska Sp. z o.o., wnioskuje o modyfikację kryteriów włączenia do stosowania produktu leczniczego Remsima® w leczeniu pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02).

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii wśród dodatkowych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ramach istniejącego programu lekowego B.32. [40].

Wnioskowana technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”,
- B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”,
- B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”,
- B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”,
- B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ICD-10 K51)”,
- B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [37].

Założono, że produkt leczniczy Remsima® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” (spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]). Założono rozszerzenie zakresu wskazań

objętych refundacją dla wnioskowanej technologii lekowej o leczenie pacjentów z CD, bez przetok okołodbytowych, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna) lub CDAI z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych) w momencie kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. [37].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach tej samej grupy limitowej, gdyż rozważana decyzja sprowadza się wyłącznie do rozszerzenia grona wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii. Refundacja w grupie 1050.3 zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

[REDACTED]

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

[REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [123].

## **2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii obok standardowej opieki medycznej, uwzględniającej: konsultacje ze specjalistami, badania diagnostyczne, hospitalizacje, klasyczne leki stosowane wśród chorych na CD (aminosalicylany, leki immunosupresyjne,

glikokortykosteroidy oraz ewentualnie antybiotyki), suplementy diety, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe i zabiegi chirurgiczne (tylko w ramach analizy wrażliwości).

Przedstawiony schemat postępowania z pacjentem z analizowanej populacji porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki medycznej, nieuwzględniającej podawania leków biologicznych.

[REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak z uwagi na wyższy koszt leczenia adalimumabem, z wysokim prawdopodobieństwem w ramach takiego postępowania stosowane są tańsze leki biologiczne, tj. leki biopodobne infliksymabu. Na tej podstawie w ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii ze stosowaniem infliksymabu rozliczanego w ramach JGP. Założono taki sam okres podawania leku, niezależnie od sposobu finansowania. Takie postępowanie uzasadnia m.in. fakt, iż lekarz prowadzący leczenie biologiczne chorego nie będzie faworyzował pacjenta z powodu odrębnego rozliczania kosztu leku.

Co więcej, w analizie ekonomicznej uwzględniono również adalimumab jako hipotetyczny, przyszły komparator dla wnioskowanej technologii. W ramach tego porównania założono finansowanie adalimumabu w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu analogicznych zasad jak są proponowane dla wnioskowanej technologii. Uwzględniono standardowe dawkowanie adalimumabu [121].

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

W ramach niniejszego opracowania charakter i zakres wykorzystania poszczególnych składowych standardowej opieki medycznej określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.3. i arkuszu „Bad.kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

Mając na uwadze, iż dostępne są dowody naukowe świadczące, że stosowanie infliksymabu w analizowanym wskazaniu modyfikuje charakter standardowej opieki (np. zmniejsza potrzebę kliniczną stosowania sterydów) [41], eksperci wskazali składowe standardowej opieki medycznej osobno dla pacjentów różniących się odpowiedzią na stosowanie porównywanych interwencji (pacjent z CD w remisji, pacjent odpowiadający na leczenie ale nieosiągający remisji choroby, pacjent nieodpowiadający

na leczenie). Tym samym uzyskano od ekspertów klinicznych dane odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce i umożliwiające symulację wpływu stosowania wnioskowanej technologii na zużycie zasobów medycznych wśród chorych z Polski.

### **2.2.1. DAWKOWANIE INFLIKSYMABU I ADALIMUMABU**

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie infliksymbu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [57], opisem proponowanego programu lekowego [37] oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (ewentualne różnice dotyczą tylko częstości dawek na etapie indukcji) [41].

Uwzględniono podawanie infliksymbu w dawce 5 mg na kg masy ciała pacjenta, w infuzji dożylniej w tygodniach: 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni, przez okres nieprzekraczający 2 lat.

W opracowaniu nie uwzględniono zmiany intensyfikacji dawkowania wnioskowanej technologii (zmiany wysokości dawki i/lub interwału pomiędzy kolejnymi podaniami leku) ze względu na brak danych klinicznych opisujących ten efekt względem placebo wśród chorych wymagających tej modyfikacji [40].

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

Uwzględniono standardowe dawkowanie adalimumabu 40 (masa ciała pacjenta <40 kg) lub 80 mg (≥40 kg) przy pierwszym podaniu oraz 20 (masa ciała pacjenta <40 kg) lub 40 mg (≥40 kg) przy kolejnych podaniach realizowanych co 2 tygodnie [121].

### **2.2.2. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA INFLIKSYMABU I ADALIMUMABU**

W opracowaniu uwzględniono stosowanie infliksymbu przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych);
- braku odpowiedzi na leczenie (leczenie jest kontynuowane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdza się odpowiedź na zastosowane leczenie i u których nie jest wymagana istotna zmiana sposobu terapii, np. poważny zabieg chirurgiczny);
- utraty odpowiedzi na leczenie po etapie indukcji;

- przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego;
- zakończenia maksymalnego okresu terapii, zdefiniowanego w projekcie programu lekowego.

Uwzględniono stosowanie pierwszych 3 dawek infliksymabu (w 0., 2. i 6. tygodniu; etap indukcji trwający do 10. lub 14. tygodnia leczenia) u wszystkich pacjentów, niezależnie od odpowiedzi na leczenie. Założono, że kolejne dawki mogą przyjmować wyłącznie pacjenci odpowiadający na leczenie zgodnie z definicją zawartą w badaniach klinicznych [64]-[66].

Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy (2 lata, zgodnie z maksymalną długością stosowania leków biologicznych w programie B.32.; por. rozdział 3.3.) i brak jednoznacznych dowodów wskazujących na wpływ odpowiedzi na leczenie lub stopnia aktywności choroby na ryzyko zgonu pacjenta z analizowanej populacji, w ramach analizy pominięto przeżycie całkowite analizowanych pacjentów i tym samym pominięto dyskontynuację leczenia infliksymabem z powodu wystąpienia zgonu pacjenta.

Szczegółowe informacje na temat modelowania uwzględnionych aspektów związanych z długością stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

W opracowaniu uwzględniono taką samą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wszystkich leków biologicznych (infliksymab, adalimumab), niezależnie od sposobu finansowania (program lekowy, JGP).

### **2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

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

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

czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym” [57].

W ramach proponowanej przez Wnioskodawcę modyfikacji realizacji istniejącego programu lekowego do leczenia infliksymabem włączani będą pacjenci, którzy nie mają przetok okołoodbytowych, a aktywność ich choroby została oceniana w momencie kwalifikacji na wartość PCDAI z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna) lub CDAI z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych) w momencie kwalifikacji do leczenia (pierwszorazowych i kolejnych) i spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. oraz kobiety w ciąży i kobiety karmiące piersią spełniające pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. [37].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [123].

Przyjęto, że charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy ekonomicznej będzie taka sama dla porównywanych technologii medycznych. Przeprowadzono modelowanie, którego parametry nie zależą od wejściowej charakterystyki obserwowanej kohorty pacjentów (por. rozdział 3.5.). Takie podejście zakłada, że wykorzystane źródła danych dotyczą chorych o zbliżonych charakterystykach. Ponieważ zużycie wnioskowanej technologii zależy od masy ciała pacjenta, a charakterystyka pacjentów i definicja odpowiedzi na leczenie czy definicja remisji klinicznej różni się pomiędzy chorymi z populacji pediatrycznej i populacji dorosłych pacjentów, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono dwie charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji: średnia masa ciała (osobno dla pacjentów z populacji pediatrycznej i dorosłych pacjentów) oraz odsetek pacjentów pediatrycznych wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji.

Odsetek pacjentów pediatrycznych wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie struktury wieku 1 756 pacjentów z CD leczonych biologicznie w Polsce w latach 2012 – 2014, zgodnie z wynikami analizy bazy danych NFZ [59]. Ustalono, że chorych poniżej 18 roku życia wśród wszystkich leczonych z wykorzystaniem leków biologicznych w Polsce było 18,0% (95% CI: 16,2% – 19,8%; Beta[316;1440]). Przedstawione dane dotyczą głównie pacjentów z ciężką postacią CD, ale potencjalnie również pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. W badaniu [59] zidentyfikowano zarówno pacjentów leczonych biologicznie w ramach programu B.32. (tylko ciężka postać CD), jak i pacjentów leczonych biologicznie w ramach innych świadczeń medycznych (hospitalizacji rozliczanej wg JGP).

Założono, że w/w struktura wieku dotyczyć będzie również analizowanej populacji chorych.



Masę ciała pacjentów dorosłych określono na podstawie danych NFZ dotyczących dorosłych pacjentów leczonych biologicznie w Polsce w latach 2010 – 2012 (64,71 kg) [77].

Uwzględniona wartość zbliżona jest do: średniej masy ciała pacjentów włączonych do badania klinicznego [66], którego wyniki wykorzystano w modelowaniu (68,1 kg w grupie przyjmującej infliksymab w dawce 5 mg/kg), opinii eksperta klinicznego (70 kg; por. informacje przedstawione w rozdziale 12.3. i arkuszu „Bad.kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania) oraz wyników jeszcze nieopublikowanej analizy danych pacjentów z CD leczonych lekami biologicznymi w Polsce (średnia 61,94 kg na podstawie 793 pomiarów masy ciała przy pierwszym podaniu infliksymabu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie) [91].

Ze względu na brak danych dotyczących średniej masy ciała pacjentów pediatrycznych z Polski, w analizie uwzględniono charakterystykę pacjentów włączonych do badania [64], którego wyniki wykorzystano w modelowaniu (średnia 43,8 kg; 95% CI: 41,1 – 46,5; Normalny[43,8; 1,3796]). Uwzględniono wartość wyższą niż wskazują na to eksperci kliniczni (średnio 37,5 kg; zakres: 30 – 45; por. rozdział 12.3. i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu).

Mając na uwadze brak danych dotyczących rozrzutu masy ciała wśród dorosłych pacjentów leczonych biologicznie w Polsce w latach 2010 – 2012 (64,71 kg) [77], w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono taki sam błąd standardowy jak raportowano dla populacji pediatrycznej w ramach badania [64].

Odsetek pacjentów z masą ciała poniżej 40 kg określono na podstawie dystrybuanty rozkładu normalnego dopasowanego do w/w danych i SD równego 14,6 [64].

#### **2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

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

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie infliksymabu wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w odniesieniu do placebo, tj. przede wszystkim zwiększa prawdopodobieństwo indukcji i utrzymania odpowiedzi na leczenie i/lub remisji klinicznej choroby. W/w efekty przekładają się na wyższą jakość życia (wagę użyteczności) chorych [46], [47]; niższe koszty bezpośrednie i pośrednie choroby [47] oraz zmniejszenie wykorzystania sterydów i/lub niższe ryzyko leczenia chirurgicznego [58], [76].

Wszystkie w/w efekty kliniczne dotyczą populacji pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią CD.

Populację docelową stanowili pacjenci z CD będący beneficjentami proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego B.32. (pacjenci bez przetok okołoodbytowych, z aktywnością choroby ocenianej wg PCDAI od 31 do 50 [populacja pediatryczna] lub CDAI od 221 do 300 [populacja dorosłych] w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.32. [37], [40]).

Niemniej jednak w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41] nie zidentyfikowano danych klinicznych dotyczących wyłącznie pacjentów spełniających w/w warunki. Zidentyfikowano natomiast badania uwzględniające populację pacjentów spełniających w/w kryteria łącznie z populacją pacjentów spełniających kryteria aktualnie realizowanego programu lekowego B.32. (pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią CD łącznie).

Tym samym w ramach niniejszego opracowania założono, że dodatkowy efekt kliniczny stosowania infliksymabu nie będzie zależał od wejściowej aktywności CD; wśród pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono dodatkowy efekt na takim samym poziomie jak wśród wszystkich pacjentów włączonych do badań klinicznych [64]-[66].

Co więcej nie odnaleziono dowodów wskazujących, że stosowanie infliksymabu wśród kobiet w ciąży i kobiet karmiących wiąże się z inną skutecznością niż wśród pacjentów włączonych do badań [41]. Na tej podstawie założono taki sam efekt i bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji jak w przypadku wszystkich pacjentów włączonych do badań klinicznych.

Ze względu na brak dostępnych dowodów naukowych wskazujących na dodatkowy efekt kliniczny infliksymabu względem placebo wśród pacjentów pediatrycznych [41] założono, że dodatkowy, względny efekt kliniczny wnioskowanej technologii (określony na podstawie wyników badań wśród dorosłych chorych) nie będzie zależał od wieku pacjenta.

Powyższe zgodne jest z opiniami ekspertów klinicznych wskazujących, że efekt infliksymabu wśród dzieci jest co najmniej taki sam jak wśród dorosłych pacjentów (por. rozdział 12.3. I arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu).

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

W ramach niniejszej analizy uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (etap indukcji leczenia), prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie (etap podtrzymujący leczenia) oraz odsetka remisji klinicznych wśród pacjentów z odpowiedzią. W ramach analizy uwzględniono także różnice w prawdopodobieństwie konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego.

Ponieważ zaprzestanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych stanowi kryterium przerwania terapii w proponowanym programie i bezpośrednio wpływa na wysokość kosztu leku biologicznego ten punkt końcowy badań klinicznych został uwzględniony w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. Nie uwzględniono ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ze względu na:

- wyniki przeprowadzonej Analizy klinicznej [40], które wskazują na porównywalne ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych zarówno wśród pacjentów stosujących infliksymab jak i wśród pacjentów z grup kontrolnych (placebo);
- opinię ekspertów klinicznych świadczącą, że ewentualne działania niepożądane związane z leczeniem biologicznym zazwyczaj nie generują istotnych kosztów dla NFZ czy pacjenta.

W ramach opracowania pominięto wpływ stosowania leków biologicznych na ryzyko zgonu, ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających ten aspekt (w przypadku potwierdzenia wyników badania [113] należałoby uwzględnić różnice w ryzyku zgonu między porównywanymi interwencjami). Tym samym uwzględniono efekt porównywanych technologii obejmujący wyłącznie poprawę jakości życia przy niezmienionej długości życia pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie obejmujące horyzont czasowy na poziomie okresu maksymalnego stosowania wnioskowanej technologii w ramach jednego, nieprzerwanego okresu terapii w programie lekowym.

Pacjent włączany do proponowanego programu lekowego może w nim pozostać przez maksymalnie dwa lata. Po tym okresie może być ponownie włączony do leczenia biologicznego również na okres do 2 lat. Mając na celu uproszczenie modelu decyzyjnego (mniej niepewnych parametrów i założeń) w analizie ekonomicznej konserwatywnie pominięto okres pomiędzy kolejnymi 2-letnimi okresami leczenia i założono, że ponowne leczenie biologiczne w programie będzie tak samo efektywne, kosztowne i kosztowo-użyteczne jak pierwsze leczenie (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w uzupełniającym dokumencie odnoszącym się do uwag AOTMIT).

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

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

W analizie ekonomicznej opracowano model ekonomiczny *de novo* przy wykorzystaniu ogólnie akceptowalnych metod biostatystycznych i epidemiologicznych [1]-[29], [34], [35].

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

#### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

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

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

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż istnieją dowody naukowe wskazujące na obecność kategorii kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce braku interwencji.

W ramach przekrojowego badania przeprowadzonego w Polsce [47], wykorzystując wycenę kosztów pośrednich zgodnie z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] (m.in. uwzględniając PKB na pracującego przy ocenie kosztów związanych z płatną pracą) wykazano istotne różnice w wysokości kosztów pośrednich pomiędzy dorosłymi pacjentami z CD w remisji a dorosłymi pacjentami z aktywną postacią CD. Tym samym spodziewane jest, że indukcja remisji i/lub jej utrzymanie spowoduje redukcję kosztów pośrednich wśród dorosłych chorych.

Mając na uwadze, iż wśród chorych pediatrycznych przebieg CD jest zazwyczaj bardziej agresywny niż wśród pacjentów zdiagnozowanych w późniejszym wieku, koszty pośrednie dotyczyć mogą również rodziców dzieci chorych na CD, w przynajmniej takim samym zakresie jak dorosłych chorych.

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów [40]. Maksymalny okres stosowania infliksymabu w programie B.32. wynosi 2 lata [37].

Nie są dostępne dowody jednoznacznie wskazujące, że stosowanie porównywanych interwencji wiąże się ze zmianą długości życia pacjenta z CD (por. rozdział 2.4.). Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres podawania wnioskowanej technologii i komparatora. Przy założeniu, że efekty leczenia biologicznego CD nie utrzymują się przez długi okres po jego zakończeniu (o czym świadczą m.in. wyniki przeglądu systematycznego [100] wskazujące na bardzo wysokie ryzyko nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia wśród pacjentów z remisją kliniczną), adekwatnym horyzontem czasowym dla wnioskowanego wskazania jest okres 2 lat.

Dostępne informacje kliniczne dla infliksymabu dotyczą okresu stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji z reguły do zakończenia około rocznego okresu obserwacji [41]. Niemniej jednak dostępne są opublikowane dane dotyczące podawania infliksymabu przez okres do 104 tygodni [101].

Na uwagę zasługuje, że w opracowaniu pominięto możliwość ponownego włączenia do programu po wcześniejszej dyskontynuacji leczenia biologicznego. W praktyce obniżenie kryteriów włączenia do programu lekowego B.32. teoretycznie może przełożyć się na ponowne objęcie leczeniem biologicznym pacjenta z nawrotem choroby wcześniej niż obecnie. Niemniej jednak brakuje odpowiednich informacji klinicznych o ile zostałyby skrócony okres pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia w programie. Dodatkowo analitycy Agencji w analizie weryfikacyjnej [87], wskazują na niewystarczającą ilość informacji klinicznych umożliwiających modelowanie przebiegu leczenia biologicznego jak w warunkach polskich

(tylko w Polsce leczenie antagonistami TNF $\alpha$  jest ograniczone czasowo; dane z innych krajów dotyczą stosowania leków biologicznych bez ograniczeń czasowych). Szczegółowe uzasadnienie tego aspektu przedstawiono w dokumencie odnoszącym się do uwag AOTMiT (Uzupełnienie do analiz).

Tym samym w ramach analizy podstawowej i większości scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy na poziomie 5 lat. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również okres roczny i 5-letni testując niepewność strukturalną modelu.

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

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

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania i utrzymania odpowiedzi na leczenie i/lub remisji klinicznej (por. rozdział 2.4.). Przedstawiony efekt przekłada się na zmianę jakości życia chorych i nie powoduje, przy aktualnej wiedzy, przedłużenia życia chorych (wyniki badania [113] wymagają potwierdzenia).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ang *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 134 514 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2013 – 2015) [30], [36].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ nie istnieje aktualnie refundowana technologia opcjonalna, a na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad placebo.

Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Na uwagę zasługują, że wnioski i ceny progowe określone na podstawie analizy uwzględniającej oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] są tożsame z wnioskami i wynikami prezentowanymi w ramach analizy minimalizacji kosztów.

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

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = CER_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

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

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

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

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

Należy więc stwierdzić, że ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu Remsima®, o których mowa w § 5 ust. 4 są takie same jak ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 i ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

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

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

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

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

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

$\lambda$  - próg opłacalności.

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

Przedstawiono ceny progowe wnioskowanej technologii pod postacią:

- cen zbytu netto w ramach wariantu nieuwzględniającego RSS;
- maksymalnego kosztu dla świadczeniodawcy (cen hurtowych brutto).

Charakter w/w punktów końcowych odzwierciedla proponowane warunki refundacji wnioskowanej technologii. Na uwagę zasługuje, że progowe ceny zbytu netto są takie same dla wariantu z i bez RSS; różnica dotyczy uwzględnienia VAT i marży hurtowej przy prezentowaniu cen progowych w ramach wariantu z RSS, zgodnie z jego charakterem.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA”, „DSA CMA 1”, „DSA CMA 2” i „PSA”).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartylowy, ang. *Interquartile Range*, IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano dwa podejścia: nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji i parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [52]-[54].



W ramach parametrycznego podejścia uwzględniono również testowanie statystyczne wyników symulacji zaproponowane w [52].

### **3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

Przeprowadzono modelowanie dotyczące analizy kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie maksymalnego okresu stosowania wnioskowanej technologii w programie B.32.

W ramach analizy przygotowano model Markowa z 7-dniowym cyklem symulujący przebieg choroby pacjenta z analizowanej populacji po zastosowaniu porównywanych interwencji. Uwzględniono stany związane z odpowiedzią na leczenie (remisja i odpowiedź na leczenie bez uzyskania remisji klinicznej) lub jej brakiem.

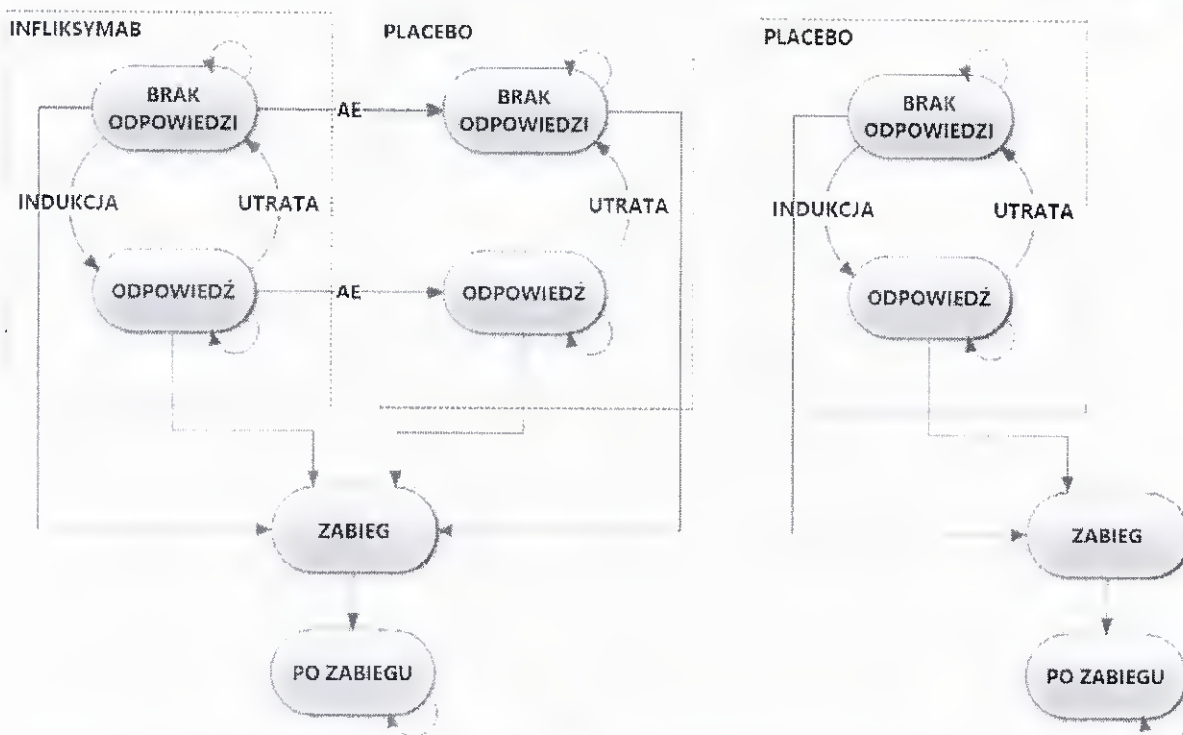
Dodatkowo w ramach analizy uwzględniono stany związane z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego (w przypadku braku dostępu do leczenia biologicznego wśród pacjentów z analizowanej populacji i oporności na sterydy rozważane może być przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego).

W modelu dla wnioskowanej technologii dodano zestaw stanów skupionych w ramach jednego modułu „Placebo” do oceny długości utrzymania się odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie biologiczne, ale rezygnujących z leczenia infliksymabem z powodu działań niepożądanych.

Założono, że:

- infliksymab jest stosowany w stanie „Brak odpowiedzi” tylko w okresie oceny skuteczności etapu indukcji leczenia (do 10. tygodnia leczenia i/lub do 4. podania leku w 14. tygodniu leczenia), zgodnie z zapisami programu lekowego B.32. [37];
- indukcja odpowiedzi obserwowana będzie od początku horyzontu czasowego analizy, tj. od 2. cyklu i utrzymywać się będzie do momentu oceny skuteczności tego etapu leczenia, zgodnie z informacjami z badań klinicznych [64], [66] (założenie odzwierciedla charakter wyników wskazanych badań klinicznych, które zostały wykorzystane w opracowaniu do oceny skuteczności etapu indukcji);
- na etapie leczenia podtrzymującego (od 10. tygodnia leczenia w grupie badanej) nastąpi stopniowa utrata odpowiedzi na leczenie, zgodnie z wynikami badań klinicznych [64],[65].

Schemat modelu zaprezentowano na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa. Stany „Zabieg” i „Po zabiegu” uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości.

W modelu uwzględniono możliwość występowania zjawisk pod koniec cyklu. Z uwagi na krótki cykl w ramach modelowania nie przeprowadzono korekty połowy cyklu.

### 3.5.1. ŚMIERTELNOŚĆ

W opracowaniu pominięto śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji ze względu na krótki horyzont czasowy oraz brak dowodów naukowych potwierdzających wpływ porównywanych interwencji na ryzyko zgonu.

### 3.5.2. INDUKCJA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Skuteczność etapu indukcji leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji została określona na podstawie wyników badań klinicznych [64], [66].

Uwzględniono odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany 4 tygodnie po podaniu infliksymabu w grupie badanej, tj. w 4. tygodniu badania [66] oraz w 10. tygodniu badania [64].

W praktyce klinicznej ocena skuteczności etapu indukcji odbywa się w okresie między 3. a 4. podaniem infliksymabu [37]. Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka odpowiedzi na leczenie w w/w okresie

wśród dorosłych chorych wykorzystano informacje uzyskane w okresie 4 tygodni po podaniu pierwszej dawki [66]. Określono, że 88,4% (95% CI: 81,9% – 93,6%; rozkład Beta[99;13]) pacjentów z populacji pediatrycznej oraz 81,5% (95% CI: 65,1% – 93,4%; Beta[22;5]) pacjentów dorosłych odpowiada na leczenie indukcyjne.

Dodatkowy efekt wnioskowanej technologii został określony na podstawie wyników badania [66]. Ustalono, że iloraz szans (ang. *Odds Ratio*, OR) wystąpienia odpowiedzi w 4. tygodniu od podania infliksymabu lub placebo wynosi 23,10 (95% CI: 5,26 – 101,50; Log-normalny[3,140; 0,543]; por. część 1. arkusza „Dane” modelu).

Określone na podstawie powyższych informacji prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji zostały uwzględnione przy ocenie obsadzenia stanów klinicznych modelu w 2. cyklu horyzontu czasowego, zgodnie z informacjami z badań klinicznych sugerującymi pojawienie się efektu klinicznego infliksymabu już od 2. tygodnia leczenia [64]-[66].

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano konserwatywny scenariusz zakładający stopniowe pojawienie się dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii do 10. tygodnia leczenia. Niemniej jednak scenariusz ten nie odzwierciedla uwzględnionych źródeł danych.

W celu odzwierciedlenia danych źródłowych w ramach analizy podstawowej pominięto również możliwość utracenia odpowiedzi na leczenie w trakcie etapu indukcji. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tego aspektu z uwzględnieniem ryzyka utraty odpowiedzi na takim samym poziomie jak raportowano dla etapu podtrzymującego leczenie [64], [65].

### **3.5.3. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE I UTRATA ODPOWIEDZI NA LECZENIE**

Na podstawie wyników badań [64], [65] określono średnie tygodniowe ryzyko utraty odpowiedzi po zastosowaniu porównywanych interwencji.

Obydwa badania zaprojektowano z uwzględnieniem pacjentów odpowiadających na leczenie infliksymabem w momencie randomizacji. Po randomizacji pacjentów z porównywanych grup obserwowano przez 44 kolejne tygodnie. Oceniając liczbę pacjentów z odpowiedzią w momencie randomizacji i przy ostatniej ocenie odpowiedzi w okresie obserwacji badań [64], [65] ustalono współczynniki występowania (ang. *rate*) utraty odpowiedzi w trakcie stosowania infliksymabu. Tak określone współczynniki (opisane rozkładem log-normalnym) następnie przekształcono na tygodniowe prawdopodobieństwo zdarzeń zgodnie z metodami opisanymi w [12], [13]. Ustalono, że tygodniowe ryzyko utraty odpowiedzi w grupie pacjentów leczonych infliksymabem wynosi: 0,827% (95% CI: 0,528% – 1,293%) w populacji pediatrycznej oraz 1,398% (95% CI: 1,108% – 1,764%) w populacji dorosłych.

W celu określenia prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi w grupie komparatora w/w wartości skorygowano przez iloraz szans utrzymania odpowiedzi w grupie infliksymabu względem placebo, określony w 46. tygodniu okresu obserwacji badania [65]. Wartość OR wyniosła 3,36 (95% CI: 1,76 – 6,41; Log-normalny[1,212; 0,107]; por. część 1. arkusza „Dane” modelu).

Określone prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi zostały uwzględnione w modelu przez cały okres etapu podtrzymującego leczenia, tj. do końca 2 roku horyzontu czasowego analizy ekonomicznej. Tym samym uwzględniono wykładniczy model przeżycia z odpowiedzią na leczenie we wszystkich porównywanych grupach (brak danych umożliwiających ocenę tego zjawiska z wykorzystaniem innych, bardziej złożonych modeli parametrycznych), który ekstrapolowano na kolejny rok leczenia podtrzymującego.

#### **3.5.4. CHARAKTER ODPOWIEDZI NA LECZENIE**

W punkcie początkowym badań klinicznych [64]-[66] aktywność CD oceniana była na umiarkowaną lub ciężką. Pacjenci odpowiadający na leczenie doznawali redukcji objawów choroby osiągając remisję kliniczną, łagodną, umiarkowaną lub ciężką aktywność CD, w zależności od wejściowej wartości CDAI lub PCDAI. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie z wysokim prawdopodobieństwem doznawali objawów na podobnym poziomie jak na początku okresu obserwacji badań.

Na podstawie przedstawionych informacji w ramach analizy ekonomicznej (przy ocenie kosztów na podstawie wyników badania [47]) ustalono, że pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie będą cechowali się umiarkowaną lub ciężką aktywnością CD. Wśród pacjentów z odpowiedzią uwzględniono natomiast odsetek pacjentów osiągających remisję CD oraz odsetek pacjentów z łagodną aktywnością CD wśród pacjentów z odpowiedzią nie osiągających remisji klinicznej.

Odsetek remisji klinicznych wśród wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie ustalono na podstawie wyników badania [64] (infliksymab w populacji pediatrycznej) i meta-analizy badań [65],[66] (infliksymab lub placebo w populacji dorosłych).

Z braku dokładnych informacji na temat zmian struktury odpowiedzi w okresie obserwacji w/badań (w badaniu [64] zaobserwowano nieznaczny wzrost odsetka remisji klinicznej z 82% w 30. tygodniu do 88% w 54. tygodniu, podczas gdy w badaniu [65] zaobserwowano nieznaczny spadek odsetka remisji klinicznej z 76% w 30. tygodniu do 74% w 46. tygodniu) uwzględniono odsetek określony na podstawie informacji raportowanych przy ostatniej ocenie odpowiedzi w ramach tych badań.

Ustalono, że odsetek remisji klinicznych wśród wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie wynosi:

- 87,9% (95% CI: 75,0% – 96,5%; Beta[28; 4]) w grupie pacjentów pediatrycznych stosujących infliksymab 5 mg/d;

- 68,9% (95% CI: 57,3% – 79,3%; rozkład Normalny[1,958; 0,122] przed odwrotną transformacją arcsin-kwadrat) w grupie pacjentów dorosłych stosujących infliksymab 5 mg/d;
- 62,5% (95% CI: 9,3% – 99,7%; rozkład Normalny[1,823; 0,613] przed odwrotną transformacją arcsin-kwadrat) w grupie placebo.

W/w wartości zostały przypisane pacjentom z odpowiedzią w całym horyzoncie czasowym analizy.

Wśród pacjentów z odpowiedzią nieosiągających remisji klinicznych odsetek postaci łagodnej CD określono na podstawie jedynej dostępnej informacji, tj. dystrybuanty rozkładu normalnego wartości CDAI wśród pacjentów z odpowiedzią w 4. tygodniu badania [66]. Określoną wartość na poziomie 71,7% (95% CI: 42,1% – 93,3%; Beta[7,32; 2,89]) przypisano wszystkim interwencjom w niniejszej analizie. Estymowany w/w metodą odsetek pacjentów z remisją kliniczną (53,6%) wśród odpowiadających, zbliżony jest do raportowanego w badaniu odsetka (59,1%). Częściowo potwierdza to poprawność wykorzystanej metody.

### 3.5.5. RYZYKO ZABIEGU CHIRURGICZNEGO

W ramach analizy uwzględniono możliwości wystąpienia zabiegu chirurgicznego oceniając ryzyko tego zdarzenia na podstawie wyników badania ACCENT I [65], [76]. Wykorzystano w tym celu metody analizy zdarzeń zaprezentowane w przeglądzie systematycznym [58], z tą różnicą, że uwzględniono dane dotyczące wyłącznie grupy pacjentów stosujących infliksymab w dawce 5 mg/d (w przeglądzie [58] analizowano wszystkie grupy badane łącznie).

Ryzyko wystąpienia zabiegu chirurgicznego w grupie infliksymabu (0,048% tygodniowo; 95% CI: 0,020% – 0,115%; rozkład Log-normalny[-7,642; 0,447]) oraz OR wystąpienia zabiegu w grupie infliksymabu względem placebo (0,33; 95% CI: 0,12 – 0,94; Log-normalny[-1,107; 0,282]) określono analogicznie jak w przypadku ryzyka utraty odpowiedzi wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [76] (szczegóły w części 1. arkusza „Dane” modelu).

W/w wartości (określone wśród dorosłych chorych) zostały przypisane również pacjentom z populacji pediatrycznej (brak dokładnych informacji na temat ryzyka zabiegu chirurgicznego w tej grupie chorych).

Uwzględniono ryzyko wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego ze wszystkich stanów ze względu na charakter danych źródłowych (ryzyko dotyczące populacji ITT badania klinicznego). Aspekt ten, jako zwiększający ryzyko dyskontynuacji leczenia infliksymabem (dodatkowe ryzyko obok ryzyka utraty odpowiedzi i dyskontynuacji z powodu AE), sprawia, że długookresowe (powyżej 2-3 lat) wyniki modelowania mogą być obarczone niską wiarygodnością.

Założono, że w stanie „Po zabiegu” pacjent osiąga remisję kliniczną i nie doznaje nawrotu choroby do końca horyzontu czasowego analizy. Również i to założenie sprawia, że długookresowe (powyżej 2-3 lat) wyniki modelowania mogą być obarczone niską wiarygodnością (zabieg chirurgiczny nie gwarantuje wyleczenia chorego na CD; często przeprowadzane są ponowne operacje i/lub pacjent wymaga innej formy leczenia).

### **3.5.6. RYZYKO DYSKONTYNUACJI LECZENIA INFLIKSYMABEM Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH**

Ryzyko dyskontynuacji leczenia infliksymabem z powodu wystąpienia działań niepożądanych określono na podstawie wyników badań klinicznych [64], [65]. Analogicznie do oceny ryzyka utraty odpowiedzi na leczenie w ramach oceny tego punktu końcowego wykorzystano model wykładniczy przeżycia wolnego od dyskontynuacji leczenia infliksymabem z powodu działań niepożądanych. Ustalono, że tygodniowe prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia infliksymabem z powodu działań niepożądanych wynosi: 0,086% (95% CI: 0,021% – 0,342%) w populacji pediatrycznej oraz 0,341% (95% CI: 0,237% – 0,490%) w populacji dorosłych.

W/w wartości przypisano wszystkim stanom modułu dla infliksymabu przygotowanego w ramach modelu (wykorzystano dane dotyczące populacji ITT), w całym horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości testowano założenie, że większość rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych występuje na etapie indukcji (2 z 4 ekspertów wskazało na wyższe ryzyko na początku leczenia). Niemniej jednak wariant ten nie został jednogłośnie potwierdzony przez ekspertów klinicznych i nie odzwierciedla danych źródłowych (informacje dotyczące etapu podtrzymującego).

### **3.5.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI**

W ramach analizy podstawowej wykorzystano wagi użyteczności przedstawione w badaniu Bodger i wsp., 2009 (konwersja CDAI pacjentów z badań do EQ-5D) [90]. Uwzględniony zestaw wag użyteczności zgodny jest z wynikami meta-analizy i meta-regresji przeprowadzonej w ramach przeglądu systematycznego [46] oraz odpowiada zestawom wag użyteczności wykorzystanym w ramach analiz uprzednio przedkładanych AOTMiT [87], [88].

Informacje na temat źródeł zestawów wag użyteczności zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych (por. rozdział 12.1.) zostały przedstawione poniżej.

Tabela 1. Ocena źródeł wag użyteczności wykorzystanych w niniejszym opracowaniu.

Źródło	Metody	Pomiar wagi użyteczności	Zalety	Wady	Pkt.
[90]	wtórne źródło: konwersja wyników badań klinicznych [110] (CDAI) do wag użyteczności określanych metodą EQ-5D z wykorzystaniem opublikowanego algorytmu konwersji	CDAI: 905 pacjentów	1) docelowa populacja dla leków biologicznych; 2) wagi użyteczności w zależności od odpowiedzi na leczenie	1) warunki inne niż polskie; 2) wykorzystano mapowanie do EQ-5D	2/2
[47]	badanie pierwotne, przekrojowe	EQ-5D, 200 pacjentów z Polski	1) kwestionariusz EQ-5D; 2) pacjenci z Polski	1) Badanie przekrojowe (brak oceny związku przyczynowego); 2) populacja ogólna CD (nie tylko kwalifikujący się do leczenia biologicznego); 3) brak oceny wagi użyteczności względem odpowiedzi na leczenie (tylko względem stopnia aktywności choroby); 4) drugorzędowy punkt końcowy badania; 5) kwestionariusz oceny aktywności choroby przystosowany dla pacjenta i nie walidowany w celu wykrycia różnic pomiędzy poszczególnymi stopniami aktywności choroby	2/5
[92]	wtórne źródło: na podstawie badania [112] z własnymi założeniami	TTO, 180 pacjentów z Kanady	-	1) Badanie przekrojowe (brak oceny związku przyczynowego); 2) pomiar bezpośredni; populacja ogólna CD (nie tylko kwalifikujący się do leczenia biologicznego); 3) brak oceny wagi użyteczności względem odpowiedzi na leczenie (tylko względem stopnia aktywności choroby); 4) warunki kanadyjskie	0/4
[93]	wtórne źródło: na podstawie badania [112] z własnymi założeniami	SG, 180 pacjentów z Kanady	-		0/4
[94]	wtórne źródło: na podstawie badania [111] z własnymi założeniami	EQ-5D, 628 pacjentów z CD z Hiszpanii (badanie przekrojowe)	1) EQ-5D; 2) duża liczebność grupy pacjentów	1) Badanie przekrojowe (brak oceny związku przyczynowego); 2) populacja ogólna CD (nie tylko kwalifikujący się do leczenia biologicznego); 3) brak oceny wagi użyteczności względem odpowiedzi na leczenie (tylko względem stopnia aktywności choroby); 4) warunki hiszpańskie	2/4
[95]	wtórne źródło: na podstawie badania [111] z własnymi założeniami				2/4
[96]	wtórne źródło: na podstawie badania [111] z własnymi założeniami				2/4

Wykorzystane w analizie podstawowej źródło informacji jest jedynym dostępnym oceniającym wagi użyteczności w zależności od odpowiedzi na leczenie i wśród pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego. Zestawy wag użyteczności z pozostałych źródeł informacji wymagają założeń odnośnie aktywności choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji znajdujących się w stanach różniących się odpowiedzią na leczenie. Takie podejście może pomijać dodatkowy efekt wśród pacjentów z odpowiedzią, u których stopień aktywności nie zmienił się pomimo spadku punktacji w skali wykorzystanej do oceny aktywności CD (np. spadek CDAI o 60 lub 100 punktów, ale choroba nadal klasyfikowana jako umiarkowana lub ciężka).

Nawet pomimo ograniczeń wag użyteczności z badania Bodger i wsp., 2009 [90] (wyniki mapowania; pacjenci z innych krajów niż Polska) wykorzystany zestaw cechuje się wyższą wiarygodnością od wyników badania przekrojowego z Polski [47].

Ograniczeniami polskiego źródła są: brak oceny związku przyczynowego stopnia aktywności choroby i wagi użyteczności (oceniana wyłącznie korelacja); respondenci z populacji generalnej chorych na CD (nie tylko kwalifikujący się do leczenia biologicznego); brak oceny wagi użyteczności względem odpowiedzi na leczenie (tylko względem stopnia aktywności choroby); wagi użyteczności jako drugorzędowy punkt końcowy badania (badanie projektowane z uwzględnieniem kosztów pośrednich); wykorzystano kwestionariusz oceny aktywności choroby przystosowany dla pacjenta i nie walidowany w celu wykrycia różnic pomiędzy poszczególnymi stopniami aktywności choroby (tylko dla porównania choroby aktywnej i choroby w remisji) [47].

Wagi użyteczności przedstawione w badaniu Bodger i wsp., 2009 [90] zostały w ramach niniejszej analizy przypisane również pacjentom pediatrycznym (brak danych na temat wag użyteczności wśród pacjentów poniżej 18 roku życia). Wykorzystane dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.**

Stan	Średnia	SE	Parametr 1	Parametr 2	Rozkład
Remisja CD	0,832	0,00845	1627,8733	328,7052	Beta
Odpowiedź na leczenie bez remisji klinicznej	0,689	0,00845	2067,0009	933,0004	Beta
Brak odpowiedzi na leczenie	0,4225	0,00845	1443,3275	1972,8323	Beta
Zabieg	0,729625	0,00845	2015,0940	746,7275	Beta

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również wagi użyteczności raportowane w pozostałych źródłach oraz zestaw wag użyteczności wykorzystany przy ocenie zasadności ekonomicznej przedłużenia



czasu terapii biopodobnym infliksymabem w ramach analizowanego programu lekowego (synteza wyników 8 badań pierwotnych) [88].

W ramach dodatkowego przeszukania (dane nie przedstawiono; wyniki raportowane w [115]) zidentyfikowano dwa dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności:

- Hodgson 2017: model dla ustekinumabu (wyniki kwestionariusza IBDQ z badań UNITI mapowane do EQ-5D) [116];
- Rafia 2015: model dla wedolizumabu (wyniki kwestionariusza EQ-5D wśród uczestników badań GEMINI) [117].

Zostały one uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

### 3.5.8. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby fiolek wnioskowanej technologii) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

### 3.5.9. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 32-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami. Niemniej jednak ustalono, że jego funkcjonowanie w wersjach Excel wcześniejszych niż 2007 może nie być prawidłowe.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych). Wartości wszystkich parametrów, przyjęte w ramach analizy, zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich. W pierwszej kolejności wybierano dane dotyczące pacjentów z Polski. W przypadku braku informacji dotyczących pacjentów z Polski wykorzystywano wyniki wieloośrodkowych badań klinicznych. Opinie ekspertów klinicznych wykorzystywano wyłącznie w przypadku informacji niedostępnych z innych źródeł.

Szczegółowe informacje na temat pozostałych źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Remsima® w odniesieniu do placebo (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych), świadczeniobiorcy i perspektywy społecznej (por. rozdział 3.2.).

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, bezpośrednich niemedycznych i pośrednich.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.3.) oraz dostępnej literatury, w tym wyników badania przekrojowego z Polski [47] oraz założeń innych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMIT [77], [87], [88].

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.3. oraz referencji [105].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [67]-[75] (wrzesień 2018).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2018 roku [37].

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki medycznej nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania wśród ekspertów klinicznych,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania wśród ekspertów klinicznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),

- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Przy ocenie zależnych od stanu klinicznego kosztów bezpośrednich niemedycznych i kosztów pośrednich wykorzystano indywidualne dane pacjentów włączonych do badania [47].

W ramach analizy podstawowej wykorzystano raportowane w badaniu [47] koszty bezpośrednie niemedyczne bez ich aktualizacji, ponieważ od momentu oceny kosztów w badaniu [47] (IV kwartał 2015 roku) nie zaobserwowano istotnych (>5%) zmian wskaźników ekonomicznych (<http://stat.gov.pl>). Przeprowadzono aktualizację kosztów jednostkowych z grona kosztów pośrednich z uwzględnieniem danych z [102], [103].

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „Dane”, „Bad.kwestionariuszowe”, „Koszty jedn.” i „Koszt leków”).

### 3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/lub płatnika publicznego. Uwzględniono koszty bezpośrednie i pośrednie związane w całości z leczeniem CD wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszach „Koszty jedn.” i „Koszt leków” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Świadczenie	Kod	Wartość (NFZ)	Wartość (pacjent)	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem	5.08.08.0000040	2 920,32 PLN	-	[73]
Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna infliksymabem u dzieci	5.08.08.0000041	2 920,32 PLN	-	[73]

Świadczenie	Kod	Wartość (NFZ)	Wartość (pacjent)	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu / hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003	486,72 PLN	-	[72]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	5.08.07.0000002	540,80 PLN	-	[72]
Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	F51; 5.51.01.0006051	8 274,00 PLN	-	[68]
Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	F52; 5.51.01.0006052	6 490,00 PLN	-	[68]
W/w JGP, ważone liczbą wystąpień w 2017	F51 i F52	6 729,41 PLN	-	[48], [68]
Choroby zapalne jelit > 65 r.ż	F58E; 5.51.01.0006105	5 408,00 PLN	-	[68]
Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	F58F; 5.51.01.0006106	4 326,00 PLN	-	[68]
"Choroby zapalne jelit", ważone liczbą wystąpień w 2017	F58F i F58E	4 728,05 PLN	-	[48], [68]
MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000076	463,00 PLN	-	[75]
Kolonoskopia diagnostyczna	5.06.00.0000902	269,00 PLN	-	[75]
Gastroskopia diagnostyczna (w przypadku wskazań obejmuje test ureazowy)	5.03.00.0000022	108,00 PLN	-	[75]
Enterokliza (enterografia): MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000102	685,00 PLN	-	[75]
Quantiferon TB, test IGRA	-	-	300,00 PLN	Przegląd ofert szpitali
TK: wirtualna kolonoskopia u pacjentów, u których warunki anatomiczne uniemożliwiają wykonanie kolonoskopii tradycyjnej	5.03.00.0000086	413,00 PLN	-	[75]
Żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych	5.10.00.0000007	230,00 PLN	-	[71]
Żywienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych	5.10.00.0000008	402,00 PLN	-	[71]
Żywienie dojelitowe w warunkach domowych	5.10.00.0000050	92,00 PLN	-	[71]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	W11; 5.30.00.0000011	33,00 PLN	-	[67]
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	W12; 5.30.00.0000012	65,00 PLN	-	[67]
Wlew dożylny innej substancji leczniczej	Z10; 5.31.00.0000010	65,00 PLN	-	[67]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz ceny pozostałych leków zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37].

Koszt leków nierefundowanych został określony na podstawie informacji z portalu Medycyna Praktyczna lub bazy Pharmindex [38], [39]. W przypadku leków refundowanych uwzględniono średni koszt jednostkowy leku określony z wykorzystaniem liczby zrefundowanych opakowań leków w okresie od stycznia do maja 2018 roku [45]. W przypadku leków nierefundowanych uwzględniono średnią arytmetyczną kosztu jednostkowego.

Informacje na temat kosztu jednostkowego leków przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „Koszt leków” modelu).

Tabela 4. Koszty jednostkowe uwzględnionych leków i suplementów diety.

Substancja czynna	Jednostka	Koszt NFZ	Koszt pacjenta	Źródła
<i>Mesalazinum</i>	1 mg	0,0014 PLN	0,0003 PLN	[37], [45]
<i>Azathioprinum</i>	1 mg	0,0106 PLN	0,0014 PLN	[37], [45]
<i>Mercaptopurinum</i>	1 mg	0,0165 PLN	0,0021 PLN	[37], [45]
<i>Methotrexatum, doustnie</i>	1 mg	0,0346 PLN	0,0494 PLN	[37], [45]
<i>Methotrexatum, podskórnie</i>	1 mg	2,7070 PLN	0,0469 PLN	[37], [45]
<i>Sulfasalazinum</i>	1 mg	0,0011 PLN	0,0001 PLN	[37], [45]
Antybiotyk doustny, płyn	1 opakowanie	14,6858 PLN	14,6435 PLN	[37], [45]
<i>Omeprazolom</i>	1 mg	0,0115 PLN	0,0181 PLN	[37], [45]
<i>Budesonidum</i>	1 mg	0,9132 PLN	0,0119 PLN	[37], [45]
<i>Prednisonum</i>	1 mg	0,0447 PLN	0,0375 PLN	[37], [45]
<i>Methylprednisolonum</i>	1 mg	0,0447 PLN	0,0447 PLN	[37], [45]
<i>Potas</i>	1 tabletki	0,1175 PLN	0,0624 PLN	[37], [45]
<i>Cyanocobalaminum (vit. B12)</i>	1 ampułka 1000 ug	1,1540 PLN	0,4940 PLN	[37], [45]
Fortrans®	1 opakowanie (4 saszetki)	0,00 PLN	56,49 PLN	[38]
Żelazo doustnie	1 tabletki	0,0000 PLN	0,3165 PLN	[38]
Witamina D3, 1000 j.m.	1 tabletki	0,0000 PLN	0,2736 PLN	[38]
Wapń, 1 g	1 tabletki	0,0000 PLN	0,3896 PLN	[38]
Żelazo dożylnie (Monover®)	fiolka 500 mg	0,00 PLN	135,51 PLN	[39]
Modulen IBD	opakowanie (400 mg)	71,15 PLN	3,20 PLN	[37], [45]
Metronidazol 500 mg	1 tabletki 500 mg	0,00 PLN	1,97 PLN	[38]
Dicopeg Junior 100g	1 opakowanie	0,00 PLN	25,25 PLN	[38]
Adalimumab	1 mg	54,55 PLN (oficjalny) 41,55 PLN (DGL NFZ)	0,00 PLN	[37], [45]

### 3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

#### 3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach części B Wykazu. W analizie podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” (por. rozdział 2.1).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 5. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Remsima®.

	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Cena zbytu netto		
Urzędowa cena zbytu		
Cena hurtowa brutto		
Limit finansowania		
Kwota refundacji NFZ		
Odpłatność świadczeniobiorcy		

### 3.6.2.2. KOSZT REALIZACJI PROGRAMU LEKOWEGO I KOSZT INFLIXIMABU W JGP

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego dla CD dokonano przy uwzględnieniu: założeń innych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT [87], [88], informacji na temat kosztów jednostkowych aktualnie realizowanego programu [72], [73] oraz wyników badania kwestionariuszowego (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.3. i arkuszu „Bad.kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

Na podstawie w/w źródeł w ramach analizy podstawowej założono, że tygodniowy koszt świadczeń diagnostycznych w programie wyniesie 55,97 PLN (zgodnie z wyceną świadczeń 5.08.08.0000040 i 5.08.08.0000041 dla programu realizowanego w istniejącej formie, ważonych udziałem populacji pediatrycznej; por. rozdział 2.3.), koszt podawania infliksymabu będzie wynosił 496,45 PLN za dzień hospitalizacji (zgodnie z wyceną świadczeń 5.08.07.0000001 – 5.08.07.0000003 dla programu realizowanego w istniejącej formie, ważonych udziałem populacji pediatrycznej; por. rozdział 2.3.).

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, że pacjent z grupy wnioskowanej technologii będzie hospitalizowany przez 1,28 dnia przy każdym podaniu infliksymabu. Całkowity koszt podania infliksymabu wyniesie więc 632,98 PLN.

Założono hospitalizację pacjenta przy każdym podaniu infliksymabu. W przypadku adalimumabu uwzględniono pobyty w szpitalu co 4 tygodnie w związku z podaniem/wydaniem leku. Aspekt został przetestowany w zakresie od 2 do 12 tygodni w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku podawania infliksymabu w ramach świadczeń JGP w miejsce w/w świadczeń oraz kosztu leku uwzględniono koszt świadczeń F58E (5.51.01.0006105, „Choroby zapalne jelit > 65 r.ż”) i F58F (5.51.01.0006106, „Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.”). Ważony liczbą wystąpień w 2017 roku koszt wyniósł 4 728,05 PLN [48], [68].

W grupie komparatora (placebo) nie uwzględniono żadnych dodatkowych hospitalizacji i świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wnioski dla uwzględnienia dodatkowej hospitalizacji wynikającej z oceny skuteczności etapu indukcji oraz przedłużenie okresu pobytu pacjenta w szpitalu przy każdym podaniu infliksymabu do dwóch dni.



### 3.6.3. KOSZT OPIEKI MEDYCZNEJ

Jak wspomniano w rozdziale 2.2. składowe standardowej opieki medycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji zostały określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.3. i arkuszu „Bad.kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

Do informacji wskazanych przez respondentów (zasobów medycznych i odsetka pacjentów korzystających z tych zasobów) dopasowano koszty jednostkowe.

Na podstawie otrzymanych wyników ustalono, że koszty opieki medycznej różnią się pomiędzy pacjentami z populacji pediatrycznej i dorosłymi pacjentami.

Tym samym uwzględniono osobne dane wejściowe dla pacjentów z analizowanej populacji w zależności od stanu klinicznego (zgodnie z projektem badania kwestionariuszowego) oraz wieku chorego.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegóły znajdują się w arkuszu „Bad.kwestionariuszowe” modelu.

**Tabela 6. Tygodniowy koszt standardowej opieki medycznej.**

Pacjent*	Średnia	Min.	Maks.	Rozkład	Parametr 1	Parametr 2	95% LCI	95% UCI
<b>Dorosły pacjent; perspektywa NFZ</b>								
A	20,12 PLN	17,71 PLN	22,53 PLN	Gamma	69,77659	0,28836	15,68 PLN	25,11 PLN
B	33,80 PLN	29,51 PLN	38,09 PLN	Gamma	62,09937	0,54429	25,92 PLN	42,71 PLN
C	163,68 PLN	105,60 PLN	221,76 PLN	Gamma	7,94176	20,61033	70,40 PLN	295,63 PLN
<b>Dorosły pacjent; perspektywa pacjenta</b>								
A	4,51 PLN	3,24 PLN	5,78 PLN	Gamma	12,66317	0,35608	2,38 PLN	7,31 PLN
B	7,46 PLN	4,86 PLN	10,07 PLN	Gamma	8,22019	0,90801	3,27 PLN	13,37 PLN
C	8,96 PLN	7,40 PLN	10,51 PLN	Gamma	33,17709	0,26994	6,17 PLN	12,25 PLN
<b>Pacjent pediatryczny; perspektywa NFZ</b>								
A	27,70 PLN	25,75 PLN	29,65 PLN	Gamma	201,25091	0,13763	24,00 PLN	31,65 PLN
B	110,80 PLN	53,28 PLN	168,32 PLN	Gamma	3,71058	29,86140	28,25 PLN	248,72 PLN
C	614,99 PLN	416,71 PLN	813,26 PLN	Gamma	9,62050	63,92456	289,92 PLN	1 060,21 PLN
<b>Pacjent pediatryczny; perspektywa pacjenta/opiekuna</b>								
A	8,00 PLN	4,20 PLN	11,80 PLN	Gamma	4,43505	1,80373	2,37 PLN	16,98 PLN
B	15,85 PLN	5,16 PLN	26,54 PLN	Gamma	2,19773	7,21262	2,21 PLN	42,63 PLN
C	17,46 PLN	5,66 PLN	29,26 PLN	Gamma	2,18982	7,97438	2,42 PLN	47,03 PLN

\* pacjent A: pacjent z odpowiadający na leczenie, z CD w remisji; pacjent B: pacjent odpowiadający na leczenie, ale bez osiągnięcia remisji choroby; pacjent C: pacjent nieodpowiadający na leczenie.

Ze względu na obecność znacznej ilości świadczeń dodatkowych rozliczanych z NFZ w trakcie realizacji JGP związanych z przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego w CD [48], [87], [88] sumaryczny koszt zabiegu chirurgicznego został określony na podstawie informacji z portalu Statystyka JGP dotyczących 2017 roku [48]. Uwzględniono średni ważony liczbą hospitalizacji koszt świadczeń „F52 - Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit” i „F51 - Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit”. Wypadkowy koszt wyniósł 6 729,41 PLN za zabieg.

#### 3.6.4. KOSZT BEZPOŚREDNI NIEMEDYCZNY

Koszt bezpośredni niemedyczny (transport do ośrodka medycznego, specjalnej diety i suplementów [z wykluczeniem preparatów zalecanych przez lekarza], materiały informacyjne o chorobie, dodatkowe produkty higieniczne, itp.) istotny z perspektywy pacjenta został określony na podstawie wyników badania [47].

W ramach w/w badania respondent wskazywał zakres miesięcznych wydatków na: leki lub suplementy diety przepisywane lub zalecane przez lekarza; transport do ośrodka medycznego, inne suplementy diety, specjalną dietę; oraz materiały informacyjne o chorobie, dodatkowe produkty higieniczne, itp. Wyniki dotyczące dwóch ostatnich kategorii kosztów zostały uwzględnione w ramach niniejszego opracowania. Wykorzystano dolną granicę zakresu wskazanego przez respondentów (różnica pomiędzy stanami, czyli wynik badania wpływający na wyniki niniejszej analizy, nie zależy od tego założenia). Wykorzystane wyniki badania [47] po dodatkowej analizie danych pacjentów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły w części 5. arkusza „Dane” modelu).

Tabela 7. Tygodniowy koszt bezpośredni niemedyczny (perspektywa pacjenta).

	N	Średnia, PLN	SE, PLN	Parametr 1	Parametr 2	Rozkład
Remisja CD	87	13,30	2,74	23,62682738	0,562995472	Gamma
Łagodna postać CD	40	21,99	4,22	27,19875213	0,808558514	Gamma
Umiarkowana lub ciężka postać CD	63	31,19	5,57	31,38921258	0,993640548	Gamma
Po zabiegu chirurgicznym, ≤1 miesiąc	5	23,18	10,36	5,00489605	4,631850748	Gamma

#### 3.6.5. KOSZT POŚREDNI

W opracowaniu uwzględniono koszty pośrednie CD raportowane w badaniu [47], tj. koszt „krótkoterminowego” absentyzmu wśród pracujących chorych (krótkoterminowe zwolnienia z pracy, opuszczone godziny w pracy; bez przedwczesnego opuszczenia rynku pracy z powodu zgonu lub

przejścia na rentę), koszt prezenteizmu wśród pracujących chorych oraz koszt opieki nieformalnej określony na podstawie liczby godzin jaką członkowie rodziny lub przyjaciele poświęcają na opiekę nad chorym lub wyręczając go w zwykłych obowiązkach bez pobierania wynagrodzenia.

Wyniki raportowane w badaniu [47] zostały zaktualizowane względem wyceny jednostki utraconej produktywności w płatnej pracy (na poziomie oczekiwanego PKB na pracownika w 2018 roku [102], tj. 40,63 PLN za godzinę) i wyceny utraconej produktywności opiekunów nieformalnych (na poziomie średniego wynagrodzenia za pracę w II kwartale 2018 roku [103], tj. 27,79 PLN za godzinę). Szczegóły obliczeń przedstawiono w części 4. arkusza „Dane” modelu.

Wykorzystane wyniki badania [47] po dodatkowej analizie danych pacjentów (wyodrębnienie kosztu stanu „Zabieg”) i aktualizacji wyceny jednostek utraconej produktywności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Tygodniowy koszt pośredni CD.**

	N	Średnia, PLN	SE, PLN	Parametr 1	Parametr 2	Rozkład
<b>Absentyzm</b>						
Remisja CD	92	█	█	█	█	█
Łagodna postać CD	40	█	█	█	█	█
Umiarkowana lub ciężka postać CD	58	█	█	█	█	█
Po zabiegu chirurgicznym, ≤1 miesiąc	5	█	█	█	█	█
<b>█</b>						
Remisja CD	92	█	█	█	█	█
Łagodna postać CD	40	█	█	█	█	█
Umiarkowana lub ciężka postać CD	58	█	█	█	█	█
Po zabiegu chirurgicznym, ≤1 miesiąc	5	█	█	█	█	█
<b>█</b>						
Remisja CD	91	█	█	█	█	█
Łagodna postać CD	40	█	█	█	█	█
Umiarkowana lub ciężka postać CD	58	█	█	█	█	█
Po zabiegu chirurgicznym, ≤1 miesiąc	5	█	█	█	█	█

W analizie podstawowej uwzględniono wszystkie w/w kategorie kosztu pośredniego; w ramach analizy wrażliwości testowano warianty uwzględniające wyłącznie absentyzm oraz zmianę wyceny jednostki utraconej produktywności w płatnej pracy do poziomu średniego wynagrodzenia.

Wśród chorych z populacji pediatrycznej uwzględniono takie same koszty jak wśród dorosłych chorych przyjmując m.in. absentyzm rodziców chorych dzieci na takim samym poziomie jak absentyzm dorosłych chorych. Nie są dostępne dane dotyczące kosztów pośrednich chorych na CD z populacji pediatrycznej.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszego opracowania uwzględniono znacznie niższe koszty pośrednie niż wskazuje na to niepublikowane badanie [122]. Niemniej jednak uwzględnione dane odzwierciedlają wyniki innych badań z Polski i ze świata (por. dyskusję do badania [47]).

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy ocenie zakresu niepewności wykorzystano informacje wykorzystane przy kalkulacji danego parametru.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	
<b>Scenariusze dla wszystkich porównań</b>		
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów = 0%	
DSA 02	Analiza grup różniących się wiekiem	Tylko populacja pediatryczna
DSA 03		Tylko populacja dorosłych
DSA 04	Udział populacji pediatrycznej	95% LCI
DSA 05		95% UCI
DSA 06	Masa ciała chorych	95% LCI
DSA 07		95% UCI

Nr	Opis scenariusza	
DSA 08		opinia ekspertów
DSA 09		Dorosłych: 61,94 [91]
DSA 10		Dorosłych: 68,1 [66]
DSA 11	Prawdopodobieństwo odpowiedzi w grupie IFX (%)	95% LCI
DSA 12		95% UCI
DSA 13	OR indukcji odpowiedzi vs. placebo	95% LCI
DSA 14		95% UCI
DSA 15	% remisji wśród odpowiedzi (skrajne scenariusze)	95% LCI (IFX), 95% UCI (PBO)
DSA 16		95% UCI (IFX), 95% LCI (PBO)
DSA 17	Odsetek pacjentów z łagodną postacią choroby wśród pacjentów odpowiadających na leczenie, ale nie osiągających remisji klinicznej	95% LCI
DSA 18		95% UCI
DSA 19		0%
DSA 20		100%
DSA 21	Ryzyko utraty odpowiedzi w grupie IFX	95% LCI
DSA 22		95% UCI
DSA 23	OR utrzymania odpowiedzi vs. placebo	95% LCI
DSA 24		95% UCI
DSA 25	Zabieg chirurgiczny pominięty	
DSA 26	Ryzyko wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu w grupie badanej	95% LCI
DSA 27		95% UCI
DSA 28	OR zabiegu chirurgicznego vs. placebo	95% LCI
DSA 29		95% UCI
DSA 30	Dyskontynuacja z powodu AE: tylko na etapie indukcji	
DSA 31	Tygodniowe ryzyko dyskontynuacji z powodu AE	95% LCI
DSA 32		95% UCI
DSA 33	Możliwość utraty odpowiedzi w trakcie leczenia indukcyjnego	
DSA 34	Raportowana indukcja odpowiedzi przypisana w 2 tygodniu modelu (stała do momentu oceny zasadności kontynuacji terapii)	
DSA 35	Wagi użyteczności (zestawy uwzględnione w poprzednich analizach przedkładanych AOTMiT)	Badanie [47]
DSA 36		Badanie [93]
DSA 37		Badanie [94]
DSA 38		Badanie [95]
DSA 39		Badanie [96]
DSA 40		Badanie [92]
DSA 41		Synteza badań [88]
DSA 42		Badanie [116]
DSA 43		Badanie [117]
DSA 44		Waga użyteczności - stan Remisja CD
DSA 45	95% UCI	
DSA 46	Waga użyteczności - stan odpowiedź bez remisji	95% LCI
DSA 47		95% UCI
DSA 48	Waga użyteczności – stan brak odpowiedzi	95% LCI
DSA 49		95% UCI
DSA 50	Waga użyteczności - stan Zabieg	95% LCI
DSA 51		95% UCI
DSA 52	Koszty pośrednie (perspektywa społeczna)	95% LCI

Nr	Opis scenariusza	
DSA 53		95% UCI
DSA 54		Tylko absentyzm
DSA 55		Brak kosztów pośrednich
DSA 56	Koszty bezpośrednie niemedyczne (pacjent)	95% LCI
DSA 57		95% UCI
DSA 58		Brak
DSA 59	Koszty opieki medycznej (bezpośrednie medyczne; NFZ, pacjent)	95% LCI
DSA 60		95% UCI
DSA 61	Wycena jednostki kosztu pośredniego jak w badaniu [47]	
DSA 62	Wycena jednostki kosztu pośredniego związanego z płatną pracą na poziomie średniego wynagrodzenia za pracę	
DSA 63	Dodatkowa hospitalizacja przy ocenie skuteczności indukcji leczenia	
DSA 64	2 dniowy pobyt podczas każdego podawania	
DSA 65	Horyzont czasowy analizy (= maksymalna długość leczenia w programie): 1 rok	
DSA 66	Horyzont czasowy analizy (= maksymalna długość leczenia w programie): 1 rok, bez zabiegów	
DSA 67	Horyzont czasowy analizy (= maksymalna długość leczenia w programie): 2 lata	
DSA 68	Horyzont czasowy analizy (= maksymalna długość leczenia w programie): 2 lata, bez zabiegów	
DSA 69	Horyzont czasowy analizy (= maksymalna długość leczenia w programie): 5 lat	
DSA 70	Horyzont czasowy analizy (= maksymalna długość leczenia w programie): 5 lat, bez zabiegów	
DSA 71	Uwzględnienie limitowania przez ██████████	
<b>Tylko dla porównania z infliksymabem w ramach JGP</b>		
DSA 72	Koszt JGP związanej z podawaniem leku biologicznego: F58E	
DSA 73	Koszt JGP związanej z podawaniem leku biologicznego: F58F	
<b>Tylko dla porównania z adalimumabem</b>		
DSA 72	Wydanie/podanie leku co 2 tygodnie	
DSA 73	Wydanie/podanie leku co 12 tygodnie	
DSA 74	Koszt adalimumabu: oficjalny	
DSA 75	Koszt adalimumabu: komunikat DGL NFZ [45]	

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (tylko względem placebo) uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych za wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, dawkowania infliksymabu, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego.

W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru.

Szczegółowe informacje na temat przypisywanych rozkładów zamieszczono przy prezentowaniu poszczególnych parametrów oraz w arkuszach „Dane” i „Bad.kwestionariuszowe” (tylko koszty bezpośrednie medyczne) modelu.

---

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy		Wytyczne AOTMIT [1]
Horyzont czasowy	104 cykle 7-dniowe (2 lata)		Założenia, [1], [37], [40]
Odsetek populacji pediatrycznej	18,0%		[59]
Masa ciała pacjenta, w kg	Populacja pediatryczna Populacja dorosłych	Wartość 43,8 64,7	Dorośli: dane NFZ dotyczące lat 2010 - 2012 [77]; Dzieci: [64]
Próg opłacalności	134 514 PLN/QALYG		[30], [36]
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii i RSS	Cena zbytu netto	Koszt dla NFZ	Założenia, [37], [40]
Dawkowanie	Infliksymab: 5 mg/kg m.c. Adalimumab: 76 mg przy 1. podaniu, następnie 38 mg		Założenia, [37], [57]
Podawanie wnioskowanej technologii	Infliksymab: w 0., 2., 6. tygodniu i następnie co 8 tygodni Adalimumab: 0. i następnie co 2 tygodnie		Założenia, [37], [57]
Różnice w skuteczności i bezpieczeństwie leków biologicznych	brak		Założenie, [41]
Moment oceny zasadności kontynuacji leczenia (tylko odpowiadający po tym tyg.)	10. tydzień		Założenia, [37], [64]-[66]
Moment wystąpienia pierwszych korzyści klinicznych u pacjentów	po 1. cyklu		Założenia, [37], [64]-[66]
Prawdopodobieństwo indukcji odpowiedzi	Parametr IFX, populacja pediatryczna IFX, populacja dorosłych OR, IFX vs. placebo	Wartość 88,4% 81,5% 23,10	[64], [66]



3.9. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej



	Przypisano przez cały okres etapu indukcji												
<b>Odsetek remisji klinicznych wśród odpowiadających</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IFX, populacja pediatryczna</td> <td>87,9%</td> </tr> <tr> <td>IFX, populacja dorosłych</td> <td>68,9%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>62,5%</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	IFX, populacja pediatryczna	87,9%	IFX, populacja dorosłych	68,9%	Placebo	62,5%		[64]-[66]		
Parametr	Wartość												
IFX, populacja pediatryczna	87,9%												
IFX, populacja dorosłych	68,9%												
Placebo	62,5%												
<b>Ryzyko wystąpienia zabiegu chirurgicznego w tygodniu</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IFX, populacja pediatryczna</td> <td>0,048%</td> </tr> <tr> <td>IFX, populacja dorosłych</td> <td>0,048%</td> </tr> <tr> <td>OR, IFX vs. placebo</td> <td>0,33</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	IFX, populacja pediatryczna	0,048%	IFX, populacja dorosłych	0,048%	OR, IFX vs. placebo	0,33		Źródło: założenia; [76]; Ryzyko zabiegu w obydwu grupach określono na podstawie wyników badania [76]; Metoda kalkulacji względnego efektu jak w przeglądzie [58].		
Parametr	Wartość												
IFX, populacja pediatryczna	0,048%												
IFX, populacja dorosłych	0,048%												
OR, IFX vs. placebo	0,33												
<b>Odsetek postaci łagodnej CD wśród odpowiadających pacjentów bez remisji klinicznej</b>		71,7% dla wszystkich interwencji i grup wieku	Na podstawie dystrybucyjny rozkładu normalnego wartości CDAI wśród pacjentów z odpowiedzią w 4. tygodniu badania [66]										
<b>Ryzyko utraty odpowiedzi, w tygodniu</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IFX, populacja pediatryczna</td> <td>0,827%</td> </tr> <tr> <td>IFX, populacja dorosłych</td> <td>1,398%</td> </tr> <tr> <td>Utrzymanie odpowiedzi na leczenie: OR, IFX vs. placebo</td> <td>3,36</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	IFX, populacja pediatryczna	0,827%	IFX, populacja dorosłych	1,398%	Utrzymanie odpowiedzi na leczenie: OR, IFX vs. placebo	3,36		[64], [65]		
Parametr	Wartość												
IFX, populacja pediatryczna	0,827%												
IFX, populacja dorosłych	1,398%												
Utrzymanie odpowiedzi na leczenie: OR, IFX vs. placebo	3,36												
<b>Ryzyko dyskontynuacji leczenia IFX z powodu AE</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IFX, populacja pediatryczna</td> <td>0,086%</td> </tr> <tr> <td>IFX, populacja dorosłych</td> <td>0,341%</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Wartość	IFX, populacja pediatryczna	0,086%	IFX, populacja dorosłych	0,341%	Uwzględniono tylko na etapie podtrzymującym (od 10. tygodnia)	[64], [65]				
Parametr	Wartość												
IFX, populacja pediatryczna	0,086%												
IFX, populacja dorosłych	0,341%												
<b>Wagi użyteczności</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Odpowiedź na leczenie: remisja CD</td> <td>0,83</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź na leczenie bez remisji klinicznej</td> <td>0,69</td> </tr> <tr> <td>Brak odpowiedzi na leczenie</td> <td>0,42</td> </tr> <tr> <td>Zabieg chirurgiczny</td> <td>0,73</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Wartość	Odpowiedź na leczenie: remisja CD	0,83	Odpowiedź na leczenie bez remisji klinicznej	0,69	Brak odpowiedzi na leczenie	0,42	Zabieg chirurgiczny	0,73	Uwzględniono stałe przez cały okres leczenia w programie	Bodger i wsp. [90]
Stan	Wartość												
Odpowiedź na leczenie: remisja CD	0,83												
Odpowiedź na leczenie bez remisji klinicznej	0,69												
Brak odpowiedzi na leczenie	0,42												
Zabieg chirurgiczny	0,73												



Koszt pośredni, na tydzień	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja CD</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Łagodna postać CD</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana lub ciężka postać CD</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Wycena jednostki: 40,29 PLN (płatna praca); 24,94 PLN (opieka nieformalna)</p>	Stan	Wartość	Remisja CD		Łagodna postać CD		Umiarkowana lub ciężka postać CD		Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc		Dodatkowa analiza danych pacjentów z badania [47]
	Stan	Wartość										
Remisja CD												
Łagodna postać CD												
Umiarkowana lub ciężka postać CD												
Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc												
Koszt bezpośredni niemedyczny (pacjent), na tydzień	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja CD</td> <td>13,30 PLN</td> </tr> <tr> <td>Łagodna postać CD</td> <td>21,99 PLN</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana lub ciężka postać CD</td> <td>31,19 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc</td> <td>23,18 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Wartość	Remisja CD	13,30 PLN	Łagodna postać CD	21,99 PLN	Umiarkowana lub ciężka postać CD	31,19 PLN	Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc	23,18 PLN	
Stan	Wartość											
Remisja CD	13,30 PLN											
Łagodna postać CD	21,99 PLN											
Umiarkowana lub ciężka postać CD	31,19 PLN											
Zabieg chirurgiczny w okresie ≤1 miesiąc	23,18 PLN											
Tygodniowy koszt świadczeń diagnostycznych w programie	55,97 PLN	[73]										
Częstotliwość hospitalizacji związanych z podawaniem leku biologicznego	Infliksymab: Przy każdym podaniu Adalimumab: co 4 tyg.	badanie kwestionariuszowe, [87], [88], [121]										
Koszt jednego podania IFX w programie	632,98 PLN	badanie kwestionariuszowe, [72], [87], [88]										
Koszt JGP uwzględniającego wszystkie koszty (leku, podawania, monitorowania, diagnostyki)	4 728,05	Statystyka JGP, 2017 [48]; [87], [88]										
Koszt opieki medycznej, NFZ (na tydzień)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja CD</td> <td>21,48 PLN</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>47,66 PLN</td> </tr> <tr> <td>Brak odpowiedzi</td> <td>244,90 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Wartość	Remisja CD	21,48 PLN	Odpowiedź bez remisji	47,66 PLN	Brak odpowiedzi	244,90 PLN	badanie kwestionariuszowe, Zarządzenia Prezesa NFZ [67]-[75], [37]-[39], [45]		
Stan	Wartość											
Remisja CD	21,48 PLN											
Odpowiedź bez remisji	47,66 PLN											
Brak odpowiedzi	244,90 PLN											
Koszt opieki medycznej, pacjent (na tydzień)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja CD</td> <td>5,14 PLN</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>8,97 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Wartość	Remisja CD	5,14 PLN	Odpowiedź bez remisji	8,97 PLN	badanie kwestionariuszowe, Zarządzenia Prezesa NFZ [67]-[75], [37]-[39], [45]				
Stan	Wartość											
Remisja CD	5,14 PLN											
Odpowiedź bez remisji	8,97 PLN											

3.9. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej



	Brak odpowiedzi	10,49 PLN	
<b>Koszt zabiegu chirurgicznego</b>		6 729,41 PLN	Statystyka JGP, 2017 [48]; [87], [88]

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.

#### **4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ**

##### **4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ**

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-efektywności stosowania produktu leczniczego Remsima® w odniesieniu do komparatorów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: porównanie z placebo.

Punkt końcowy (perspektywa)	Remsima <sup>®</sup> , bez RSS	Remsima <sup>®</sup> , z RSS	Placebo	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt Remsima <sup>®</sup> (NFZ)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt realizacji programu (NFZ)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki medycznej (NFZ)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki medycznej (pacjent)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt bezpośredni, niemedyczny (pacjent)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt pośredni (społeczeństwo)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa wspólna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa społeczna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, ICER	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\* niższy od przyjętego progu opłacalności (134 514 PLN/QALYG)

Tabela 12. Zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: porównanie z infliksymabem podawanym w ramach JGP.

Punkt końcowy (perspektywa)	Remsima®, bez RSS	Remsima®, z RSS	JGP	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	█	█	█	█	█
Koszt Remsima® (NFZ)	█	█	█	█	█
Koszt realizacji programu (NFZ)	█	█	█	█	█
Koszt opieki medycznej (NFZ)	█	█	█	█	█
Koszt opieki medycznej (pacjent)	█	█	█	█	█
Koszt bezpośredni, niemedyczny (pacjent)	█	█	█	█	█
Koszt pośredni (spoteczeństwo)	█	█	█	█	█
Sumaryczne koszty	Perspektywa płatnika publicznego	█	█	█	█
	Perspektywa wspólna	█	█	█	█
	Perspektywa społeczna	█	█	█	█
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, ICER		█		█	█
		█		█	█
		█		█	█

4.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: porównanie z adalimumabem.

Punkt końcowy (perspektywa)	Remsima <sup>®</sup> , bez RSS	Remsima <sup>®</sup> , z RSS	Adalimumab	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt Remsima <sup>®</sup> (NFZ)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt realizacji programu (NFZ)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki medycznej (NFZ)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki medycznej (pacjent)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt bezpośredni, niemedyczny (pacjent)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt pośredni (społeczeństwo)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Sumaryczne koszty	Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████	██████████	██████████
	Perspektywa wspólna	██████████	██████████	██████████	██████████
	Perspektywa społeczna	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, ICER	██████████			██████████	██████████
	██████████			██████████	██████████
	██████████			██████████	██████████

**Tabela 14. Ceny progowe Remsima®, 100 mg infliksymabu.**

	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
<b>Porównanie z placebo</b>			
Bez RSS*	██████████	██████████	██████████
Z RSS**	██████████	██████████	██████████
<b>████████████████████</b>			
Bez RSS*	██████████	██████████	██████████
Z RSS**	██████████	██████████	██████████
<b>████████████████████</b>			
Bez RSS*	██████████	██████████	██████████
Z RSS**	██████████	██████████	██████████

\* cena zbytu netto; \*\* maksymalny koszt dla szpitala (cena hurtowa brutto)

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Remsima® w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna wśród pacjentów będących beneficjentami proponowanego rozszerzenia kryteriów włączenia do programu lekowego B.32. jest:

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

w odniesieniu do placebo, w horyzoncie 2 lat.

Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności został ustalony na poziomie:

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

Określone współczynniki były niższe od przyjętego progu opłacalności (134 514 PLN).

Wyniki analizy podstawowej świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne względem placebo ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej technologii.



[REDACTED]

[REDACTED]

## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

### **4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „DSA”, „DSA CMA 1” i „DSA CMA 2” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego opracowania.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Na 71 scenariuszy analizy wrażliwości zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej (co najmniej 1 wariant różniący się perspektywą lub realizacją RSS) zaobserwowano w przypadku realizacji 19 scenariuszy.

Zmianę wniosku z perspektywy społecznej i przy uwzględnieniu RSS (niższy od progu w analizie podstawowej) zaobserwowano wyłącznie w przypadku 1 scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego wagi użyteczności określone na podstawie [92] (1 z 71 scenariuszy, tj. 1,4%).

Zmianę wniosku z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS zaobserwowano wyłącznie w przypadku realizacji: scenariusza zakładającego 5-letni horyzont czasowy i uwzględniającego korzystne efekty zabiegu chirurgicznego do końca tego okresu, większości scenariuszy testujących opcjonalne zestawy wag użyteczności i uwzględnienia dolnej granicy ilorazu szans wystąpienia zabiegu chirurgicznego (mniej zdarzeń z założonym bardzo korzystnym efektem klinicznym w grupie badanej).

Istotny wpływ częstotliwości występowania zabiegów chirurgicznych na wyniki analizy jest rezultatem przyjętych konserwatywnych założeń modelowania. Szczególnie istotne jest założenie, że efekty przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (tj. remisja kliniczna, odpowiedź) utrzymane zostaną do końca horyzontu czasowego. Powoduje to, że interwencja z większą liczbą zabiegów chirurgicznych (placebo) jest faworyzowana. Ma to szczególne znaczenie w przypadku uwzględnienia niskiego kosztu zabiegu

chirurgicznego (aktualnie około 6 tys. PLN na podstawie załączników do zarządzeń Prezesa NFZ; poprzednio: ponad 9 tys. PLN na podstawie obserwowanego kosztu hospitalizacji w 2016 roku; brak takich danych dla 2017 roku ze względu na zmieniony sposób rozliczania między NFZ a świadczeniodawcą).

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej uwzględniającej RSS zaobserwowano w przypadku:

- uwzględnienia poszczególnych grup wieku pacjentów (pacjenci pediatryczni lub pacjenci dorośli);
- uwzględnienia 95% przedziału ufności dla ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie infliksymabem względem placebo;
- uwzględnienia 95% przedziału ufności dla ilorazu szans wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w grupie infliksymabu względem placebo;
- wyboru opcjonalnych zestawów wag użyteczności;
- pominięcia kosztów pośrednich lub uwzględniania tylko kosztu wynikającego z absentyzmu;
- uwzględnienia 95% przedziału ufności dla parametrów określających koszt bezpośredni standardowej opieki medycznej.

W ramach analizy nieuwzględniającej RSS istotny wpływ zaobserwowano również w przypadku uwzględnienia 95% przedziału ufności dla ryzyka wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu w grupie badanej.

Znacznie niższe wartości ICER (a nawet dominacja wnioskowanej technologii nad komparatorem) wśród pacjentów z populacji pediatrycznej wynikają z następujących aspektów: nieznacznie wyższej skuteczności infliksymabu (tj. wyższego odsetka remisji klinicznej), niższej masy ciała pacjentów i wynikającego z tego aspektu niższego zużycia i kosztu infliksymabu oraz wyższych kosztów standardowej opieki medycznej związanych z bardziej agresywnym przebiegiem choroby niż u pacjentów diagnozowanych w późniejszym wieku i/lub wyższych kosztów jednostkowych.

Istotny wpływ wysokości wag użyteczności na wyniki i wnioski z niniejszej analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z różnicy pomiędzy wagami użyteczności stanów z odpowiedzią i stanu braku odpowiedzi na leczenie. W analizie podstawowej uwzględniono różnice w wagach użyteczności tych stanów wyższe niż uwzględniono w innych analizach ekonomicznych dla infliksymabu (por. rozdział 3.5.7.). Niemniej jednak uwzględniono zestaw wag użyteczności odnoszący się do pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania z infliksymabem stosowanym w JGP wykazały, że zmiana wniosków względem analizy podstawowej występuje wyłącznie w przypadku uwzględnienia: i)

przedłużonego pobytu w szpitalu pacjenta przyjmującego infliksymab w programie (wnioskowana technologia droższa niezależnie od realizacji RSS [REDACTED] [REDACTED] iii) kosztu JGP na poziomie świadczenia dedykowanego chorym poniżej 66 roku życia (wnioskowana technologia droższa niezależnie od realizacji RSS); tylko chorych z populacji pediatrycznej (wnioskowana technologia tańsza niezależnie od realizacji RSS).

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania z adalimumabem wykazały wysoką stabilność wniosków. Największy wpływ na obserwowane różnice w kosztach zaobserwowano w przypadku uwzględniania [REDACTED] [REDACTED] ii) kosztu adalimumabu na podstawie danych z komunikatu DGL NFZ za styczeń-maj 2018 roku [45] (spadek oszczędności o 44 i 64% w wariancie odpowiednio: z i bez RSS); iii) zakresu częstotliwości odbywania pobytów w szpitalu przez pacjentów stosujących adalimumab (zmiana oszczędności w zakresie -18% do +27% i -26% do +39% w wariancie odpowiednio: z i bez RSS); iv) horyzontu czasowego na poziomie 1 roku (spadek oszczędności o 30-35%); v) tylko pacjentów pediatrycznych (wzrost oszczędności o 33 i 52% w wariancie odpowiednio: z i bez RSS).

Podsumowując, w ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-efektywności przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

Tabela 15. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

Parametr		Średnia	95% LCI	95% UCI
<b>Grupa 1</b>				
-	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
+	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
<b>Grupa 2</b>				
-	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
+	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
<b>Grupa 3</b>				
-	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
+	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
<b>Grupa 4</b>				
-	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...
+	...	...	...	...
	...	...	...	...
	...	...	...	...

Parametr		Średnia	95% LCI	95% UCI
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ustalono, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatora (metoda nieparametryczna) wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem ze wszystkich perspektyw ekonomicznych ( $p < 0,001$  [52]).

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględniono efekty obserwowane w pełnej populacji pacjentów z CD kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, tj. pacjentów z analizowanej populacji łącznie z pacjentami aktualnie mającymi dostęp do infliksymabu w ramach programu B.32. [41]. Co więcej dane dotyczące okresów nieprzekraczających pierwszego roku stosowania infliksymabu ekstrapolowano na drugi rok leczenia.

Ograniczeniem są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat kosztu bezpośredniego medycznego wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. Ograniczeniem pozostałych źródeł dotyczących



kosztów jest charakter pacjentów włączonych do badania [47]. Koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie określono dla chorych z szerszej populacji niż dotyczy niniejsza analiza ekonomiczna.

Niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu standardowego dawkowania infliksymabu. Tym samym pominięto ewentualne korzyści wynikające ze wzrostu intensywności dawkowania wnioskowanej technologii w przypadku braku odpowiedzi. Niemniej jednak brakuje dokładnych informacji dotyczących wysokości korzyści klinicznej wynikającej z w/w aspektów, szczególnie w odniesieniu do komparatora.

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

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Skonstruowany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

### **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną oceniającą stosowanie biopodobnego infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci CD wśród pacjentów bez przetok, w odniesieniu do warunków w 9 krajach europejskich [104].

W ramach w/w badania wykazano, że stosowanie biopodobnego infliksymabu w miejsce opieki standardowej nieuwzględniającej podawania leku biologicznego wiąże się z uzyskaniem od 0,26 do 0,27 QALY w horyzoncie 5 lat. ICER z perspektywy płatnika publicznego mieścił się w zakresie od około 144 tys. (Węgry) do około 322 tys. PLN (Szwecja).

Wyniki niniejszej analizy (QALYG: 0,269; ICER bez RSS: 125 270 PLN/QALYG) zgodne są z wynikami prezentowanymi w w/w publikacji. Za rozbieżności odpowiadają przede wszystkim różnice w wysokości stop dyskontowych oraz źródłach danych wykorzystanych do oceny wag użyteczności i kosztów.

Wyniki zdrowotne niniejszej analizy (QALYG: 0,269 w horyzoncie 2 lat; 0,191 w horyzoncie 1 roku; 0,275 w horyzoncie 3 lat) zgodne są również z wynikami zdrowotnymi obserwowanymi w analizach ekonomicznych dla oryginalnego infliksymabu. Różnica w liczbie QALY pomiędzy oryginalnym

infliksymabem a opieką standardową określoną w ramach opublikowanych analiz ekonomicznych wyniosła:

- od 0,359 (1 rok stosowania infliksymabu) do 0,692 (2 lata stosowania infliksymabu) w horyzoncie trwania życia [90];
- 0,0319 (umiarkowana postać CD) lub 0,0838 (ciężka postać CD) w horyzoncie 1 roku [92];
- 0,166 w horyzoncie 5 lat [93];
- 0,186 (ciężka postać CD) w horyzoncie 5 lat [94];
- 0,549 wśród pacjentów z populacji pediatrycznej w horyzoncie 5 lat [96].

Podsumowując uznano, że zarówno charakter przeprowadzonej analizy jak i jej wyniki i wnioski odzwierciedlają założenia i wnioski analogicznych analiz ekonomicznych.

### **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Wyniki modelowania zostały zestawione z wynikami dostępnych informacji na temat efektów klinicznych stosowania infliksymabu wśród chorych z chorobą Leśniowskiego - Crohna z Polski.

Wyniki przeprowadzonej walidacji zewnętrznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki walidacji zewnętrznej.

Punkt końcowy	Populacja	PCDAI / CDAI	Wyniki modelu (wszyscy)	Wynik modelu (dorośli)	Wynik modelu (pediatryczna)	Wyniki źródłowe	Źródło
Srednia liczba dni leczenia infliksymabem w programie (do 12 mies.)	Dorostych	CDAI > 300	■	■	■	211,19 do 249,96	[91]*
Odsetek stosujących infliksymab przez okres 322 dni, tj. do ostatniej dawki w trakcie 12 miesięcy	Dorostych	CDAI > 300	■	■	■	48,3% do 57,5% (322 dni)	[91]*
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem	Dorostych	poważna CD?	■	■	■	85,3%	[83]
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem	Pediatryczna	PCDAI = 52,5 (średnia)	■	■	■	86,1% (14 tydzień)	[84]
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem, z remisją kliniczną	Pediatryczna	PCDAI = 52,5 (średnia)	■	■	■	66,7% (14 tydzień)	[84]
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem	Pediatryczna	PCDAI = 57,66 (średnia; ≥52 u wszystkich)	■	■	■	88,89%	[85]
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem po 12 miesiącach	Pediatryczna	PCDAI = 57,66 (średnia; ≥52 u wszystkich)	■	■	■	75,21%	[85]
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem, z remisją kliniczną	Pediatryczna	PCDAI = 55 (mediana; IQR: 40-85)	■	■	■	69,6%	[86]
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem	Pediatryczna	PCDAI = 52,5 (mediana; IQR: 45-57,5)	■	■	■	72,7%	[89]
Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie indukcyjne infliksymabem	Pediatryczna	PCDAI = 52,5 (mediana; IQR: 45-57,5)	■	■	■	33,3%	[89]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infiksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.



Punkt końcowy	Populacja	PCDAI / CDAI	Wyniki modelu (wszyscy)	Wynik modelu (dorośli)	Wynik modelu (pediatryczna)	Wyniki źródłowe	Źródło
indukcyjne infliksymabem, z remisją kliniczną							

\* por. część 7. arkusza „Dane” modelu i dołączony manuskrypt [91]

Przedstawione wyniki modelowania zgodne są z większością dostępnych informacji na temat efektów leczenia infliksymabem w Polsce. Największa rozbieżność dotyczy porównania dla długich okresów obserwacji. Wydaje się, że uwzględnione założenia dotyczące skuteczności klinicznej infliksymabu wśród pacjentów z populacji pediatrycznej mogą być zaniżone względem wyników badań [84], [85], ale zawyżone względem wyników badań [86], [89].

Pomimo włączenia badań uwzględniających również pacjentów z populacji wskazanej we Wniosku, nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących wyłączenia pacjentów leczonych infliksymabem z tej populacji. Większość w/w wyników badań źródłowych dotyczy przede wszystkim populacji pacjentów z ciężką postacią CD, tj. pacjentów aktualnie objętych programem lekowym B.32.

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® w leczeniu CD wśród pacjentów będących beneficjentami proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją w ramach programu lekowego B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna”.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje od ekspertów klinicznych. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie opłacalne względem placebo ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka. **Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z populacji pediatrycznej zdominuje (będzie tańsze i bardziej skuteczne) komparator z perspektywy społecznej.**

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

**W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji narażony jest na stosowanie standardowych opcji terapeutycznych, polegających przede wszystkim na przewlekłym przyjmowaniu sterydów. Jest to niezgodne z wytycznymi klinicznymi i może narażać zdrowie pacjenta [40].** Świadczą o tym m.in. wyniki badania obserwacyjnego ze Stanów Zjednoczonych wskazujące, że przewlekłe stosowanie sterydów (schemat należący do opieki standardowej, którego wykorzystanie z wysokim prawdopodobieństwem będzie zredukowane w przypadku stosowania wnioskowanej technologii) wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zamiast leczenia biologicznego może istotnie zwiększać ryzyko zgonu [113].

**Pomimo niskiego kosztu leków biologicznych w porównaniu do innych krajów, kryteria kliniczne** (konieczność wykazania niepowodzenia leczenia glikokortykoidami lub lekami immunosupresyjnymi; wysoka aktywność choroby oceniana na co najmniej 300 punktów) i **wymagania administracyjne** (leczenie prowadzone tylko wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych i wyłącznie przez gastroenterologów) **dostępności leczenia biologicznego dla chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są jedne z najbardziej rygorystycznych w Europie [63].**

**Na tej podstawie można sądzić, że za finansowaniem produktu leczniczego Remsima® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne.**

Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach pozwoli zwiększyć dostępność wnioskowanej technologii wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

## **8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE**

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu leczniczego Remsima® jest opłacalne względem placebo ze wszystkich perspektyw ekonomicznych i niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności niższy od progu opłacalności).

W ramach analizy podstawowej ustalono, że dodanie produktu leczniczego Remsima® do standardowej opieki medycznej przy uwzględnieniu pełnej propozycji wnioskodawcy (wariant z RSS) spowoduje w horyzoncie dwuletnim:

[REDACTED]

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii związane będzie z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-efektywności wynoszącym:

[REDACTED]

**Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Zmianę wniosków dla wariantu z RSS zaobserwowano głównie w przypadku uwzględnienia opcjonalnych zestawów wag użyteczności.**

**W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem ze wszystkich perspektyw ekonomicznych ( $p < 0,001$  [52]).**

[REDACTED]

7. Dyskusja

8. Podsumowanie i wnioski końcowe



---

[Redacted content]

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: sie 2018).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.



- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: sty 2018).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. M.P.2017.989.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.68).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: wrz 2018).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: wrz 2018).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2018 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2018 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [43] Komunikat DGL z 05-07-2018 r. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: wrz 2018).
- [45] Komunikat DGL z 23-08-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do maja 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [46] Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Aug;16(4):441-53.
- [47] Holko P, Kawalec P, Mossakowska M, Pilc A. Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland. *PLoS One*. 2016 Dec 16;11(12):e0168586.
- [48] Statystyki JGP, 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] GUS. Trwanie życia w 2017 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-2,12.html>.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2018).
- [55] Huoponen S, Blom M. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145087.
- [56] Pillai N, Dusheiko M, Burnand B, Pittet V. A systematic review of cost-effectiveness studies comparing conventional, biological and surgical interventions for inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2017 Oct 3;12(10):e0185500.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Remsima. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [58] Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(1):3-13.
- [59] Holko P, Kawalec P, Stawowczyk E. Prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Poland in the years 2012-2014: an analysis of nationwide databases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec 18. doi:10.1097/MEG.0000000000001047. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29256907.
- [60] Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Apr;15(2):253-66.
- [61] Kawalec P. Indirect costs of inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. A systematic review. *Arch Med Sci*. 2016 Apr 1;12(2):295-302.
- [62] Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF $\alpha$  dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017 May;52(5):535-554.
- [63] Péntek M, Lakatos PL, Oorsprong T, Gulácsi L, Pavlova M, Groot W, Rencz F, Brodsky V, Baji P, Crohn's Disease Research Group. Access to biologics in Crohn's disease in ten European countries. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 14;23(34):6294-6305.
- [64] Hyams J, Crandall W, Kugathasan S. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007; 132(3): 863–873.
- [65] Hanauer S, Feagan BG, Lichtenstein GR i wsp. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9317): 1541–1549.
- [66] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ i wsp. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease: Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029–1035
- [67] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [68] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 roku. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [69] Katalog produktów odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [70] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [71] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2017. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [72] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [73] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [74] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [75] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 22/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [76] Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402–13
- [77] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-22/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Grudzień 2012. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/103/AWA/12\\_OT\\_4351\\_22\\_Humira\\_adalimumab\\_chLC.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/AWA/12_OT_4351_22_Humira_adalimumab_chLC.pdf)
- [78] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [79] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).

- [80] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [81] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [82] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [83] Sobolewska-Włodarczyk A, Zielińska A, Siwiński P, Jędraszczyk E, Stec-Michalska K, Włodarczyk M, Wiśniewska-Jarosińska M. The incidence rate of surgical interventions in patients with Crohn's disease treated with anti-tumour necrosis factor biologics. *Folia Med Cracov.* 2017;57(2):95-104.
- [84] Sieczkowska-Golub J, Meglicka M, Plocek A, Banaszkiwicz A, Jarzębicka D, Toporowska-Kowalska E, Gawronska A, Oracz G, Kierkus J. Induction Therapy With Biosimilar Infliximab in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Sep;65(3):285-288.
- [85] Iwańczak BM, Ryżko J, Jankowski P, Śladek M, Wasilewska A, Szczepanik M, Sienkiewicz E, Szaflarska-Popławska A, Więcek S, Czaja-Bulsa G, Korczowski B, Małšana J, Iwańczak F, Kacperska M. Evaluation of the infliximab therapy of severe form of pediatric Crohn's disease in Poland: Retrospective, multicenter studies. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Jan-Feb;26(1):51-56.
- [86] Szymanska E, Dadalski M, Szymanska S, Grajkowska W, Pronicki M, Kierkus J. The impact of induction therapy with three doses of infliximab on deep histological healing in paediatric patients with active Crohn's disease. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(3):176-180.
- [87] Analiza weryfikacyjna nr AOTMIT-OT-4351-45/2015. Grudzień 2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/>
- [88] Analiza weryfikacyjna nr AOTMIT-OT-4351-49/2015. Grudzień 2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/>
- [89] Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, Szymanska S, Woynarowski M, Ryzko J. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 May;24(5):495-500.
- [90] Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):265-74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04033.x.
- [91] Holko P, Kawalec P, Pilc A. Survival on biologic treatment of adult patient with severe Crohn disease in Poland. *Data on file.* Manuskrypt wysłany do redakcji.
- [92] Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011;15(6).
- [93] Blackhouse G1, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D, Tarride JE, Goeree R. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012 Feb;6(1):77-85.
- [94] Lindsay J, Puneekar YS, Morris J, Chung-Faye G. Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease--modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jul;28(1):76-87.
- [95] Ananthakrishnan AN, Hur C, Juillerat P, Korzenik JR. Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Nov;106(11):2009-17.
- [96] Puneekar YS, Sunderland T, Hawkins N, Lindsay J. Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):188-95.
- [97] Kurti Z, Vegh Z, Golovics PA, Fadgyas-Freyler P, Gecse KB, Gonczi L, Gimesi-Orszagh J, Lovasz BD, Lakatos PL. Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Dig Liver Dis.* 2016 Nov;48(11):1302-1307.
- [98] van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF therapy: results from the COIN study. *Gut* 2014;63:72-9
- [99] Cars T, Wettermark B, Löfberg R, et al. Healthcare utilization and drug treatment in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016;10:556-65
- [100] Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(4): 391-405.
- [101] CW Teshima, A Thompson, L Dhanoa, LA Dieleman, RN Fedorak. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol* 2009;23(5):348-352.
- [102] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2018. <http://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+aktualizacja+maj+2018r>.
- [103] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 9 sierpnia 2018 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w drugim kwartale 2018 r. M.P.2018.764

- [104] Rencz F, Gułácsi L, Péntek M, Gecse KB, Dignass A, Halfvarson J, Gomollón F, Baji P, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL, Brodzsky V. Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017 Dec;17(6):597-606. doi:10.1080/14737167.2017.1322509.
- [105] Ankiety uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego. Data on file.
- [106] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTMiT-OT-4351-4/2015 do zlecenia 9/2015. Warszawa, 13 marca 2015 roku. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/009/AWA/009\\_AWA\\_OT-4351-4\\_REMSIMA\\_luszczycza\\_plackowata\\_2015.03.13.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf)
- [107] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R58-2010-aTNF\\_LZS/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_74\\_22\\_2010\\_aTNF\\_LZS.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R58-2010-aTNF_LZS/Stanowisko_RK_AOTM_74_22_2010_aTNF_LZS.pdf)
- [108] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-4351-4/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. 19 lipca 2013. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/084/AWA/84\\_AWA\\_DS\\_4351\\_2013\\_Golimumab\\_ZZSK.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/084/AWA/84_AWA_DS_4351_2013_Golimumab_ZZSK.pdf)
- [109] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-01/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia w ramach programu lekowego „Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)”. 13 marca 2014. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/001/AWA/001\\_AWA\\_DS\\_4351\\_01\\_2014\\_Orencia.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/001/AWA/001_AWA_DS_4351_01_2014_Orencia.pdf)
- [110] Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005 Nov 3;353(18):1912-25.
- [111] Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotorena I, Papo M, Rodrigo L, Malagelada JR. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 May;11(5):488-96.
- [112] Gregor JC, McDonald JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, Feagan BG. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1997 Winter;3(4):265-76.
- [113] Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, Bewtra M, Chen L, Yun H, Xie F, Curtis JR. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018 Jan 16. doi:10.1038/ajg.2017.479.
- [114] Holko P, Kawalec P, Pilc A. Impact of Biologic Treatment of Crohn's Disease on the Rate of Surgeries and Other Healthcare Resources: An Analysis of a Nationwide Database From Poland. *Front Pharmacol.* 2018 Jun 11;9:621. doi: 10.3389/fphar.2018.00621.
- [115] Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist. *Pharmacoeconomics.* 2018 Jul;36(7):853-865. doi: 10.1007/s40273-018-0653-2.
- [116] Hodgson R, Biswas M, Mebrahtu T, Walton M, Harden M, Woolacott N, Ustekinumab for treating moderately to severely active CD after prior therapy: A Single Technology Appraisal. CRD/CHE, University of York, 2017. [www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/161012](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/161012)
- [117] Rafia R., Scope A., Harnan S., Stevens J.W., Stevenson M., Sutton A., Dickinson K., Parkes M., Mayberry J., Lobo A. Vedolizumab for the treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2014. [www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1312801](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1312801)
- [118] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [119] Katalog współczynników. Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [120] Eder P, Kłopotcka M, Wiśniewska-Jarosińska M, Talar-Wojnarowska R, Maj D, Detka-Kowalska I, Kierkuś J, Śliwczyński A, Liebert A, Bugajski M, Gonciarz M, Zagórowicz E. Possible undertreatment of women with Crohn disease in Poland. A subgroup analysis from a prospective multicenter study of patients on anti-tumor necrosis factor therapy. *Pol Arch Intern Med.* 2017 Oct 31;127(10):674-680.
- [121] Charakterystyka produktu leczniczego Humira.
- [122] PEX PharmaSequence. Koszty bezpośrednie i pośrednie ponoszone przez pacjentów z Chorobą Leśniowskiego-Crohna. [https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX\\_KosztyPosrednieChorobaCrohna\\_20180626.pdf](https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_KosztyPosrednieChorobaCrohna_20180626.pdf)
- [123] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2018 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena źródeł wag użyteczności wykorzystanych w niniejszym opracowaniu. ....	31
Tabela 2. Wagi użyteczności uwzględnione w analizie.....	32
Tabela 3. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.....	36
Tabela 4. Koszty jednostkowe uwzględnionych leków i suplementów diety. ....	38
Tabela 5. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Remsima®. ....	39
Tabela 6. Tygodniowy koszt standardowej opieki medycznej.....	41
Tabela 7. Tygodniowy koszt bezpośredni niemedyczny (perspektywa pacjenta). ....	42
Tabela 8. Tygodniowy koszt pośredni CD. ....	43
Tabela 9. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. ....	44
Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej. ....	48
Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: porównanie z placebo. ....	53
Tabela 12. Zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: porównanie z infliksymabem podawanym w ramach JGP. ....	54
Tabela 13. Zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna: porównanie z adalimumabem. ....	55
Tabela 14. Ceny progowe Remsima®, 100 mg infliksymabu. ....	56
Tabela 15. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	63
Tabela 16. Wyniki walidacji zewnętrznej. ....	67
Tabela 17. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.....	81
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 15.01.2018). ....	83
Tabela 19. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności. ....	87
Tabela 20. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [51]. ....	91
Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 15.01.2018). ....	92
Tabela 22. Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.....	96
Tabela 23. Szczegółowe wyniki badania [104] dla porównania biopodobnego infliksymabu z opieką standardową.....	96
Tabela 24. Eksperti, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.....	97
Tabela 25. Kwestionariusz przesłany uczestnikom badania.....	98
Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z placebo: część 1.....	104
Tabela 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z placebo: część 2.....	108
Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z JGP: część 1.....	111
Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z JGP: część 2.....	115
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z adalimumabem: część 1.....	117
Tabela 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z adalimumabem: część 2.....	121
Tabela 32. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	125

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa. Stany „Zabieg” i „Po zabiegu” uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości. ....	26
Rysunek 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego. Wariant bez RSS. ....	60
Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej. Wariant bez RSS. ....	60
Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej. Wariant bez RSS. ....	61
Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego. Wariant z RSS. ....	61
Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej. Wariant z RSS. ....	62
Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej. Wariant z RSS. ....	62
Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). ....	86
Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	95

## 12. ANEKS

### 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby nie aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z CD – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z CD,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: meta-analizę dostępnych źródeł, zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag

- użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
  - analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
  - niestandardowe oceny jakości życia,
  - wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
  - nieadekwatna populacja.

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

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

Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP. Wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [50] (opublikowane tłumaczenie pierwotnego, pełnego filtru NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

Ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz Medline; por. rozdział 6.2.) [51], [52].

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

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



Tabela 17. Uwzględniony filtr źródła jakości życia.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infilksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.



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

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

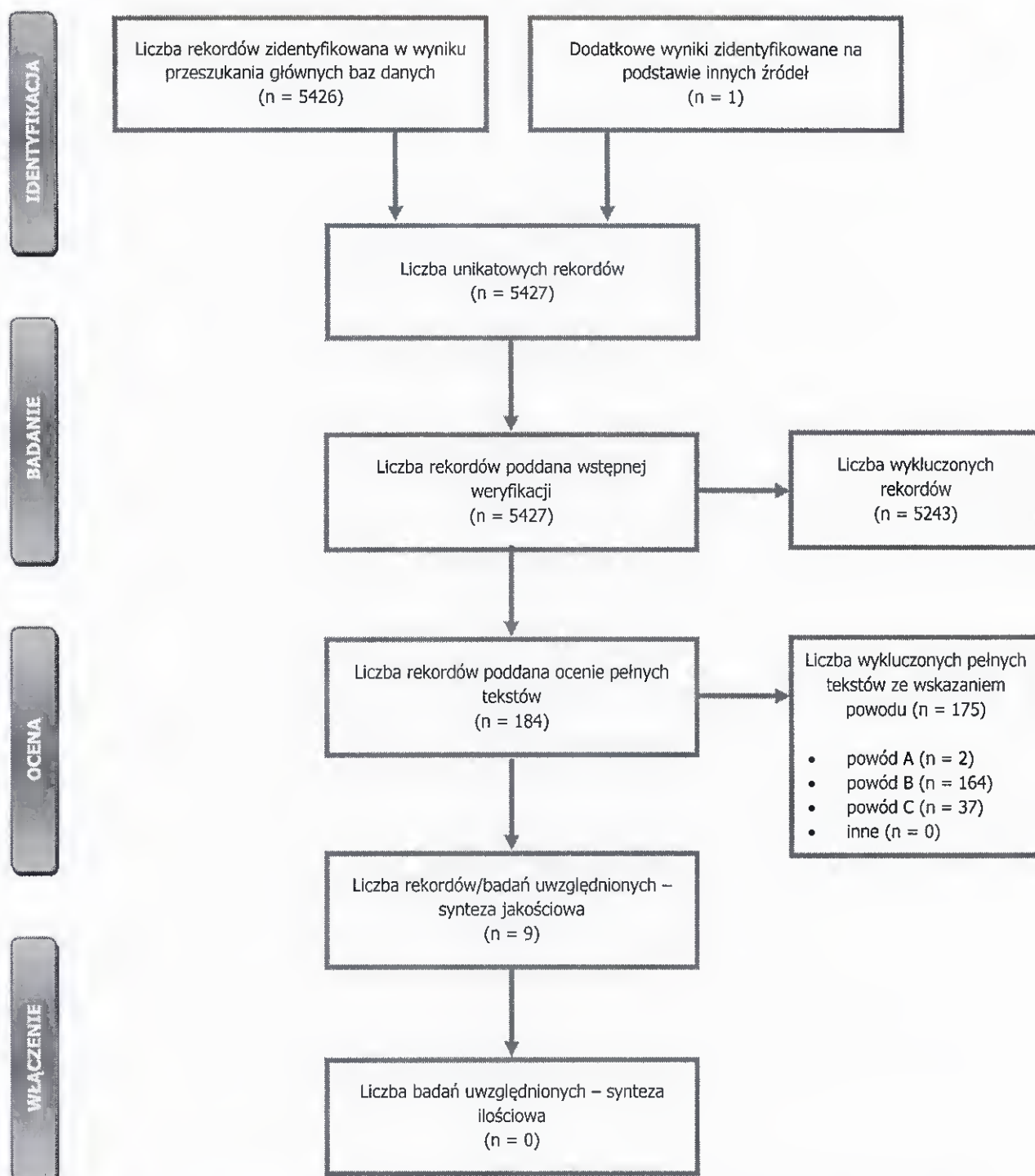
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 15.01.2018).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	<p>Populacja</p> <p>PubMed: "crown disease"[MeSH Terms] OR crohn's[tiab] OR crohn[tiab] EMBASE: 'Crohn disease' / exp / mj OR Crohn:ab,ti</p>	49 181	71 288
#2	<p>Filtr TAG</p> <p>PubMed: ("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]) OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estimat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distres*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]) OR (rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit*[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR multiattribute* scale*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]) OR (well year*[tiab] OR (multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab] OR qaly[tiab] OR qaly[tiab] OR quality of life year*[tiab] OR qalys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab] OR (life year* gain*[tiab] OR willingness to pay[tiab]) OR (hyc[tiab] OR hyc[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR</p>	600 624	739 259

Kwerendy		Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#3	<p>time trade off*[tiab] OR (theory utilit*[tiab]) OR (life table*[tiab]) OR (health state*[tiab]) OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab]) OR (shortform thirty six[tiab] OR sf thirty six[tiab]) OR (shortform thirty six[tiab]) OR (short form thirty six[tiab]) OR (6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh]:noexp) NOT (animals[mesh])</p> <p>EMBASE: ('life table'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'health status'/de OR 'health status indicator'/exp OR ('utilit\$ approach\$' OR 'health gain' OR 'hui' OR 'hui2' OR 'hui3' OR 'hui 3'):ab,ti OR ('health measurement\$ scales\$' OR 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti OR ('standard gambles\$' OR 'categor\$ scal\$' OR 'linear scal\$' OR 'linear analog\$' OR 'visual scal\$' OR 'magnitudo estmat\$'):ti,ab OR ('time trade off\$' OR 'rosser\$ classif\$' OR 'rosser\$ matrix' OR 'rosser\$ distress\$' OR 'hrqol'):ab,ti OR ('index of wellbeing' OR 'quality of wellbeing' OR 'qwb'):ab,ti OR ('rating scales\$' OR 'multiattribute\$ health ind\$' OR 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti OR ('multiattribute\$ theor\$' OR 'multi attribute\$ theor\$' OR 'multiattribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scales\$' OR 'multiattribute\$ analys\$' OR 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scales\$' OR '12d' OR '12 d' OR '12 dimension'):ab,ti OR ('well year\$'):ab,ti OR ('health state\$ utilit\$' OR 'attribute\$ utilit\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scales\$:ab,ti OR ('multiattribute\$ utilit\$' OR 'multi attribute\$ utilit\$' OR 'eq-5d' OR 'eq5d' OR 'eq5d' OR 'euroqol'):ab,ti OR ('quality of life' OR 'quality of life\$' OR 'quality adjusted life year\$'):ab,ti OR ('life year\$ gain\$'):ab,ti OR ('willingness to pay\$:ab,ti OR ('hyc or hyes' OR 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti OR ('person trade off\$' OR 'person tradeoff\$' OR 'time tradeoff\$' OR 'time trade off\$'):ab,ti OR ('theory utilit\$'):ab,ti OR ('life table\$'):ab,ti OR ('health state\$'):ab,ti OR ('sf36' OR 'sf 36'):ab,ti OR ('short form 36' OR 'shortform 36' OR 'sf thirty six' OR 'shortform thirty six' OR 'shortform thirty six' OR 'short form thirty six'):ab,ti OR ('6d' OR '6-d' OR '6 dimension'):ab,ti) NOT (letter:it OR editorial:it OR 'historical article':it OR comment:it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp))</p> <p>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com                      PubMed: #1 AND #2                      EMBASE: #1 AND #2 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</p>	3 380	2 079
	Suma rekordów	3 380 + 2 079 = 5459	5426
	Liczba unikatowych rekordów:		
	Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		1

Kwerendy	Wynik	
	MEDLINE (PubMed)	Embase
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2017, 1979 – 1990 i prePBL)	0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	5427	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	5427	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	184	
sumarycznie**:	175	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:		
wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	2	
z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	164	
z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	37	
inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	9	

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



Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 9 źródeł zestawów wag użyteczności, które można wykorzystać w modelowaniu lub walidacji jego założeń. Informacje na temat wag użyteczności i przypisanych im stanom klinicznym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności.

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności																				
[90]	Konwersja wyników badań klinicznych dla adalimumabu (CDAI) do wag użyteczności określanych metodą EQ-5D z wykorzystaniem opublikowanego algorytmu konwersji oraz założenia własne w zakresie wagi użyteczności zabiegu chirurgicznego	Przedstawiono wagi użyteczności (6,5-krotne wartości raportowane w badaniu dla cykli 8-tygodniowych): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Stan</th> <th>Średnia waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja</td> <td>Full Response</td> <td>0,8320</td> <td>0,0085</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>Partial Response</td> <td>0,6890</td> <td>0,0085</td> </tr> <tr> <td>Brak odpowiedzi</td> <td>Non Response</td> <td>0,4225</td> <td>0,0085</td> </tr> <tr> <td>Zabieg</td> <td>Surgery</td> <td>0,7296</td> <td>0,0085</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Stan	Średnia waga użyteczności	SE	Remisja	Full Response	0,8320	0,0085	Odpowiedź bez remisji	Partial Response	0,6890	0,0085	Brak odpowiedzi	Non Response	0,4225	0,0085	Zabieg	Surgery	0,7296	0,0085
Stan modelu	Stan	Średnia waga użyteczności	SE																			
Remisja	Full Response	0,8320	0,0085																			
Odpowiedź bez remisji	Partial Response	0,6890	0,0085																			
Brak odpowiedzi	Non Response	0,4225	0,0085																			
Zabieg	Surgery	0,7296	0,0085																			
[93]	Wyniki opublikowanego badania klinicznego dotyczącego zależnej od stopnia zaawansowania wagi użyteczności (metoda SG) oraz założenia własne w zakresie wagi użyteczności zabiegu chirurgicznego	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Opis stanu źródła</th> <th>Waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja</td> <td>Mild (remission, surgical remission)</td> <td>0,82</td> <td>0,03822808</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>Moderate (drug responsive)</td> <td>0,73</td> <td>0,044175617</td> </tr> <tr> <td>Brak odpowiedzi</td> <td>Severe (drug refractory, surgery)</td> <td>0,54</td> <td>0,049592398</td> </tr> <tr> <td>Zabieg</td> <td></td> <td>0,54</td> <td>0,049592398</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE	Remisja	Mild (remission, surgical remission)	0,82	0,03822808	Odpowiedź bez remisji	Moderate (drug responsive)	0,73	0,044175617	Brak odpowiedzi	Severe (drug refractory, surgery)	0,54	0,049592398	Zabieg		0,54	0,049592398
Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE																			
Remisja	Mild (remission, surgical remission)	0,82	0,03822808																			
Odpowiedź bez remisji	Moderate (drug responsive)	0,73	0,044175617																			
Brak odpowiedzi	Severe (drug refractory, surgery)	0,54	0,049592398																			
Zabieg		0,54	0,049592398																			
[92]	Wyniki opublikowanego badania klinicznego dotyczącego zależnej od stopnia zaawansowania wagi użyteczności (metoda TTO) oraz założenia własne w zakresie wagi użyteczności zabiegu chirurgicznego (waga użyteczności stanu EQ-5D nr 22222)	Przedstawiono wagi użyteczności (13-krotne wartości raportowane w badaniu dla cykli 4-tygodniowych): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Stan</th> <th>Średnia waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja</td> <td>Full Response</td> <td>0,8200</td> <td>0,0382</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>Partial Response</td> <td>0,7300</td> <td>0,0442</td> </tr> <tr> <td>Brak odpowiedzi</td> <td>Non Response</td> <td>0,5400</td> <td>0,0496</td> </tr> <tr> <td>Zabieg</td> <td>Surgery</td> <td>0,5400</td> <td>0,0496</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Stan	Średnia waga użyteczności	SE	Remisja	Full Response	0,8200	0,0382	Odpowiedź bez remisji	Partial Response	0,7300	0,0442	Brak odpowiedzi	Non Response	0,5400	0,0496	Zabieg	Surgery	0,5400	0,0496
Stan modelu	Stan	Średnia waga użyteczności	SE																			
Remisja	Full Response	0,8200	0,0382																			
Odpowiedź bez remisji	Partial Response	0,7300	0,0442																			
Brak odpowiedzi	Non Response	0,5400	0,0496																			
Zabieg	Surgery	0,5400	0,0496																			
[94]	Wyniki opublikowanych badań klinicznych – osobno dla pacjentów bez zabiegów chirurgicznych i osobno dla pacjentów po zabiegu chirurgicznym	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Opis stanu źródła</th> <th>Waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja</td> <td>Remission</td> <td>0,83</td> <td>0,083</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>Active</td> <td>0,55</td> <td>0,055</td> </tr> <tr> <td>Brak odpowiedzi</td> <td>Nonresponding active</td> <td>0,4</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td>Zabieg</td> <td>Surgery</td> <td>0,73</td> <td>0,073</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE	Remisja	Remission	0,83	0,083	Odpowiedź bez remisji	Active	0,55	0,055	Brak odpowiedzi	Nonresponding active	0,4	0,04	Zabieg	Surgery	0,73	0,073
Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE																			
Remisja	Remission	0,83	0,083																			
Odpowiedź bez remisji	Active	0,55	0,055																			
Brak odpowiedzi	Nonresponding active	0,4	0,04																			
Zabieg	Surgery	0,73	0,073																			
[95]	Na podstawie [94] ze zmianą definicji stanów i dotyczących ich wag użyteczności	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Opis stanu źródła</th> <th>Waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja</td> <td>Remission (HBI &lt;3)</td> <td>0,83</td> <td>0,073979592</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>Clinical recurrence (HBI &gt;3)</td> <td>0,55</td> <td>0,102040816</td> </tr> <tr> <td>Brak odpowiedzi</td> <td>Clinical recurrence (HBI &gt;3)</td> <td>0,55</td> <td>0,102040816</td> </tr> <tr> <td>Zabieg</td> <td>Surgery</td> <td>0,4</td> <td>0,102040816</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE	Remisja	Remission (HBI <3)	0,83	0,073979592	Odpowiedź bez remisji	Clinical recurrence (HBI >3)	0,55	0,102040816	Brak odpowiedzi	Clinical recurrence (HBI >3)	0,55	0,102040816	Zabieg	Surgery	0,4	0,102040816
Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE																			
Remisja	Remission (HBI <3)	0,83	0,073979592																			
Odpowiedź bez remisji	Clinical recurrence (HBI >3)	0,55	0,102040816																			
Brak odpowiedzi	Clinical recurrence (HBI >3)	0,55	0,102040816																			
Zabieg	Surgery	0,4	0,102040816																			
[96]	Wyniki opublikowanych badań klinicznych – osobno dla pacjentów bez zabiegów chirurgicznych i osobno dla pacjentów po zabiegu chirurgicznym	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan modelu</th> <th>Opis stanu źródła</th> <th>Waga użyteczności</th> <th>SE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remisja</td> <td>Remission</td> <td>0,83</td> <td>0,083</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź bez remisji</td> <td>Active</td> <td>0,55</td> <td>0,055</td> </tr> </tbody> </table>	Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE	Remisja	Remission	0,83	0,083	Odpowiedź bez remisji	Active	0,55	0,055								
Stan modelu	Opis stanu źródła	Waga użyteczności	SE																			
Remisja	Remission	0,83	0,083																			
Odpowiedź bez remisji	Active	0,55	0,055																			

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności			
	Takie same źródła jak w przypadku analizy [94] z innymi wagami użyteczności	Brak odpowiedzi	Nonresponding active	0,55	0,055
		Zabieg	Surgery	0,73	0,073
[47]	Badanie EQ-5D-3L 200 dorosłych respondentów z CD z Polski. Aktywność choroby oceniana kwestionariuszem HBI.  Przedstawiono wyniki ponownej analizy danych pacjentów (z wyodrębnieniem danych dla pacjentów w ciągu miesiąca od zabiegu chirurgicznego)	<b>Stan modelu</b>	<b>Opis stanu źródła</b>	<b>Waga użyteczności</b>	<b>SE</b>
		Remisja	Remisja CD	0,9077	0,0088
		Odpowiedź bez remisji	Łagodna postać CD	0,8591	0,0151
		Brak odpowiedzi	Umiarkowana lub ciężka postać CD	0,7265	0,0307
		Zabieg	Po zabiegu chirurgicznym, ≤1 miesiąc	0,8782	0,0373
[46]	Przegląd systematyczny danych na temat wag użyteczności (do sierpnia 2015 roku) z meta-analizą i meta-regresją  Badanie włączone w celu walidacji pozostałych zestawów wag użyteczności	Wyniki meta-analizy:			
		<b>Opis stanu</b>	<b>Waga użyteczności</b>		
		Remisja CD	0,8403		
		Łagodna postać CD	0,8619		
		Umiarkowana lub ciężka postać CD	0,600		
		Wyniki meta-regresji (pacjent z CD; pomiar EQ-5D):			
		<b>Opis stanu</b>	<b>Waga użyteczności</b>		
		Remisja CD	0,842		
		Łagodna postać CD	0,820		
		Umiarkowana lub ciężka postać CD	0,722		
		w/w wyników nie uwzględniono w modelu (brak wagi dla stanu zabieg)			
[88]	Wtórne źródło; wyniki syntezy 8 badań pierwotnych w zakresie oceny indeksu EQ-5D	<b>Opis stanu</b>	<b>Waga użyteczności</b>		
		Stan remisji lub odpowiedzi na leczenie	0,77		
		Aktywna postać CD	0,47		
		Zabieg	0,73		

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby nie aktualizowane od marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *ISPOR Scientific Presentation Database* ([http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*



(www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMIT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

#### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii (indukcja + leczenie podtrzymujące biopodobnym infliksymabem) w leczeniu pacjentów z CD (umiarkowana postać CD lub umiarkowana do ciężkiej postaci CD) względem komparatora nieuwzględniającego podawania leku biologicznego (placebo, brak interwencji, tylko standardowa opieka, itp.),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. tylko ciężka postać CD; tylko pacjenci z przetokami),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (np. tylko indukacja; lek oryginalny infliksymabu),
- abstrakty konferencyjne – niewystarczające informacje do oceny metodologii analiz,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz

punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

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

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukiwania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukiwaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

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

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

Tabela 20. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [51].

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.



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

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

Tabela 21. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 15.01.2018).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	CRD, PubMed, EMBASE: <i>infliximab OR remsima OR remicade OR avakine OR inflectra OR reveflex</i>	351	12 507	42 185
#2	Wskazanie CRD: <i>Crohn Disease OR MeSH DESCRIPTOR Crohn Disease EXPLODE ALL TREES</i> PubMed: <i>"crohn disease"[MeSH Terms] OR crohn's[tiab] OR crohn[tiab]</i> EMBASE: <i>'Crohn disease' /exp/mj OR Crohn:ab,ti</i>	226	49 181	71 288
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: <i>(((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT</i>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	704 156	966 560

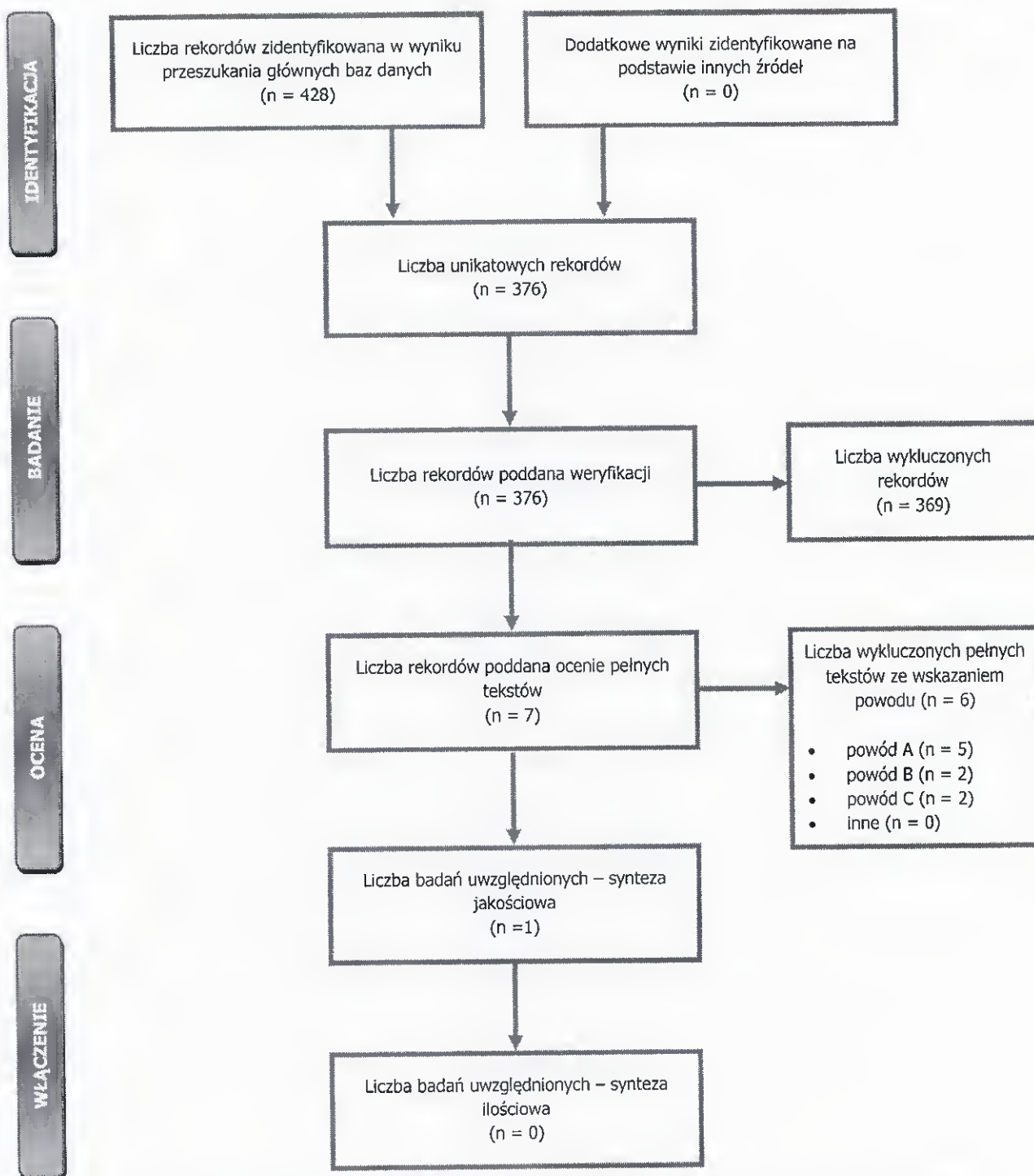
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed) Embase.com
#3	<p>(((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$;ab,ti OR cost\$;ab,ti OR OR costs\$;ab,ti OR costly\$;ab,ti OR costing\$;ab,ti OR price\$;ab,ti OR prices\$;ab,ti OR pricing\$;ab,ti OR pharmacoeconomic\$;ab,ti OR (expenditure\$;ab,ti NOT energy\$;ab,ti) OR 'value for money'\$;ab,ti OR budget\$;ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost);ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost);ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure);ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p> <p>Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim NOT 'conference abstract':it</p>	40	234
	Suma rekordów	428	154
	Liczba unikatowych rekordów:	376	
	Dodatkowe źródła informacji*:	0	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukiwania dodatkowych baz danych i portali:	376	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	376	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	7	
	sumarycznie:	6	
	Liczba wyników odrzuconych na etapach pełnych tekstów:	5	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</li> <li>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo</li> </ul>	2	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed) Embase.com
	opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B): <ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>inne:</li> </ul> </li> </ul>	2	0
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>	1	

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



Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano wyłącznie jedno opublikowane badanie ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego: analizę kosztów-efektywności leków biologicznych przeprowadzoną z uwzględnieniem danych z 10 krajów Europy [104]. Podstawowe wyniki i metody badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Przeszukano również publikacje przeglądów systematycznych [55], [56] w celu zbadania poprawności przeprowadzonego przeglądu. Na podstawie danych z [55] (data przeszukania: czerwiec 2014 roku) i [56] (data przeszukania: marzec 2017 roku) nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań ekonomicznych zgodnych z kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu.

**Tabela 22. Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.**

Badanie	Metody	Wyniki badania
[104] (badanie finansowane przez Pfizer Hospira UK Ltd)	<p>Wskazanie / populacja: umiarkowana do ciężkiej postać CD; brak przetok</p> <p>Interwencje: biopodobny IFX, oryginalny IFX, adalimumab, wedolizumab</p> <p>Warunki: Belgia, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny</p> <p>Waluta: EUR (2015)</p> <p>Kategorie kosztu: bezpośrednie medyczne (pośrednie w analizie wrażliwości)</p> <p>Skuteczność: dane z badań klinicznych, randomizowanych</p> <p>Modelowanie: tak, model Markowa</p> <p>Źródła danych klinicznych: randomizowane badania kliniczne dla oryginalnego infliksymabu</p> <p>Źródła danych wag użyteczności: takie jak w [93] (badanie pierwotne: [112])</p> <p>Horyzont czasowy: 5 lat</p> <p>Stopy dyskontowe: różne dla warunków</p>	<p>Biopodobny IFX vs. standardowe leczenie: QALYG: 0,26 – 0,27</p> <p>ICER: €34580 (Węgry) do €77062 (Szwecja), tj. od około 144 tys. PLN do 322 tys. PLN (por. następna tabela)</p>

**Tabela 23. Szczegółowe wyniki badania [104] dla porównania biopodobnego infliksymabu z opieką standardową.**

	Belgia	Francja	Niemcy	Węgry	Włochy	Holandia	Hiszpania	Szwecja	UK
<b>QALYG</b>	0,27	0,27	0,27	0,26	0,27	0,27	0,27	0,27	0,26
<b>Koszt inkrementalny</b>	€10 262	€11 435	€19 177	€9127	€11 491	€16 076	€14 514	€20 455	€17 289
<b>ICUR (€/QALYG)</b>	37 545	42 951	72 147	34 580	43 277	58 912	54 603	77 062	65 548

### 12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii i zużycia zasobów medycznych wśród polskich chorych na CD, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.



W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 4 ekspertów klinicznych (100% zapytanych ekspertów).

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z CD).

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

**Tabela 24. Eksperci, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.**

Ekspert	Informacje na temat eksperta
1.	[Redacted]
2.	[Redacted]
3.	[Redacted]
4.	[Redacted]

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu.

Odpowiedzi ekspertów, ich opracowanie z syntezą oraz podsumowanie badania zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu. Wypełnione ankiety dołączono do opracowania [105].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.



Tabela 25. Kwestionariusz przesłany uczestnikom badania.

Informacje wstępne
Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Państwa wiedzę dotyczącą praktyki klinicznej leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce.
Miejsce na Państwa odpowiedź zaznaczone są ramką z niebieskim wypełnieniem.
Upierzjmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):
Informacje dotyczące aktualnego leczenia biologicznego pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna
W chwili obecnej kryteria kwalifikacji do programu B.32 „LECZENIE CHOROBY LEŚNIOWSKIEGO - CROHNA (chLC) (ICD-10 K 50)” wśród chorych bez przetok obejmują między innymi:
<ul style="list-style-type: none"><li>• wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów (dotyczy populacji pediatrycznej),</li><li>• wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów (dotyczy osób dorosłych).</li></ul> Planowana jest zmiana w/w kryteriów w celu umożliwienia kwalifikacji chorych z:
<ul style="list-style-type: none"><li>• wynikiem w skali PCDAI większym lub równym 31 punktów (dotyczy populacji pediatrycznej),</li><li>• wynikiem w skali CDAI powyżej 220 punktów (dotyczy osób dorosłych).</li></ul> Pozostałe kryteria włączenia do programu B.32 pozostaną bez zmian (tj. ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna przy: braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi inhibitorami TNF alfa lub występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia) *.
Proszę o odpowiedź na poniższe pytania odnoszące się do pacjentów, którzy będą mogli korzystać z leków biologicznych w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji (tj. pacjentów bez przetok, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub CDAI z zakresu od 221 do 300 w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego; pacjenci z <b>analizowanej populacji</b> ).
<u>Pytanie 1.</u> W 2016 roku w programie B.32. leczonych było 1350 pacjentów. O jaki odsetek wzrosnie liczba pacjentów leczonych w programie B.32. w przypadku proponowanego rozszerzenia kryteriów włączenia do programu? Proszę zaznaczyć, czy odpowiedź dotyczy całej populacji pacjentów, tylko pacjentów dorosłych lub pacjentów <18 r.ż.
<u>Odpowiedź:</u>

\* Pełny opis aktualnego programu pod linkiem: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/04/b.32.-nowy-od-09.2017.doc>

Pytanie 2.

Czy w Pani/Pana opinii umożliwienie rozpoczęcia leczenia biologicznego pacjentom z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub CDAI z zakresu od 221 do 300 spowoduje:

- rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów, u których w chwili obecnej nie można zastosować leków biologicznych w programie;
- wcześniejsze rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów, u których w chwili obecnej konieczne jest wstrzymanie podania leku biologicznego do momentu wzrostu nasilenia objawów choroby?

W przypadku wyboru odpowiedzi proszę o wskazanie jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji i tak stosowałby leki biologiczne w programie, ale trochę później (po spełnieniu aktualnie obowiązujących kryteriów PCDAI/CDAI). Proszę zaznaczyć, czy odpowiedź dotyczy całej populacji pacjentów, tylko pacjentów dorosłych lub pacjentów <18 r.ż.

Za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, tj. bez przetok, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub CDAI z zakresu od 221 do 300 w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Odpowiedź:

Pytanie 3.

U jakiego odsetka pacjentów z analizowanej populacji stosowane są aktualnie leki biologiczne rozliczane inaczej niż w programie lekowym (np. koszt leku biologicznego w ramach JGP, recepta realizowana przez pacjenta przy 100% odpłatności)?

W przypadku wskazania stosowania leków biologicznych poza programem (odpowiedzi: >0%) proszę o wskazanie jak finansowane są te leki. Proszę zaznaczyć, czy odpowiedź dotyczy całej populacji pacjentów, tylko pacjentów dorosłych lub pacjentów <18 r.ż.

Za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, tj. bez przetok, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub CDAI z zakresu od 221 do 300 w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Odpowiedź:

Pytanie 4.

Jaki obecnie jest standard postępowania u pacjentów z analizowanej populacji (tj. pacjentów bez przetok, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub CDAI z zakresu od 221 do 300 w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego)?

Chorzy &lt; 18 lat:

Dorośli chorzy:

Odpowiedź:

Pytanie 5.

Jakie schematy leczenia zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez leczenie biologiczne wśród pacjentów z analizowanej populacji w przypadku proponowanego rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu B.32.?

Chorzy &lt; 18 lat:

Dorośli chorzy:

Odpowiedź:

Pytanie 6.

Wśród wszystkich chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski jaki odsetek pacjentów stanowią chorzy bez przetok, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub CDAI z zakresu od 221 do 300?

Proszę o podanie danych przekrojowych.



*Odpowiedź:*

Chorzy < 18 lat:

Dorośli chorzy:

*Pytanie 7.*

Jaka jest struktura pacjentów aktualnie rozpoczynających leczenie w programie pod względem wieku i ocenianych kryteriów kwalifikacji?

*Odpowiedź:*

Grupa chorych

Wiek < 18 lat; kwalifikacja na podstawie PCDAI

Wiek < 18 lat; kwalifikacja na podstawie obecności przetok

Dorośli chorzy; kwalifikacja na podstawie CDAI

Dorośli chorzy; kwalifikacja na podstawie obecności przetok

Odszetek


Suma = 100%

*Pytanie 8.*

Czy efekty stosowania leków biologicznych u dzieci są podobne do efektów leczenia dorosłych?

Czy przy braku precyzyjnych danych na temat odpowiedzi na leczenie biologiczne wśród dzieci akceptowalne jest wykorzystanie dostępnych dowodów naukowych wśród dorosłych chorych?

*Proszę o ocenę w zakresie: odsetka odpowiedzi, czasu do odpowiedzi, czasu do utraty odpowiedzi na leczenie i analogiczne parametry w zakresie remisji choroby.*

*Odpowiedź:*

*Pytanie 9.*

Czy w Pani/Pana opinii ryzyko zaprzestania leczenia infliksymabem z powodu wystąpienia działań niepożądanych jest takie samo w całym okresie stosowania leków czy jest najwyższe w trakcie pierwszych tygodni stosowania leków biologicznych?

Jeżeli jest najwyższe w trakcie pierwszych tygodni, proszę o zdefiniowanie przez ile tygodni.

*Odpowiedź:*

*Pytanie 10.*

Czy w opinii Pani/Pana Doktora działania niepożądane związane ze stosowaniem leków biologicznych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna generują istotne koszty dla NFZ?

Jeżeli tak, proszę o podanie częstych działań niepożądanych związanych z istotnymi kosztami dla NFZ.

*Odpowiedź:*

Informacje dotyczące charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji

Pytanie 11.

Jaki jest odsetek pacjentów w wieku poniżej 18 lat wśród pacjentów, którzy mogą zostać włączeni do programu lekowego B.32. w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji?

Za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, tj. pacjentów bez przetok, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 lub CDAI z zakresu od 220 do 299 w momencie ewentualnej kwalifikacji do leczenia biologicznego i spełniających pozostałe kryteria włączenia do programu). Pytanie dotyczy odsetka osób których dotyczyłaby skala PCDAI przy ocenie kryteriów stosowania leków biologicznych.

Odpowiedź:

% chorych z analizowanej populacji w wieku **poniżej 18 lat**

Pytanie 12.

Jaka jest charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji?

Odpowiedź:Charakterystyka

Średni wiek pacjenta, w latach

Odsetek kobiet

Średnia masa ciała, w kg

Chory w wieku < 18 lat

Dorosły chory

Pytanie 13.

Jak często odbywają wizyty w szpitalu pacjenci stosujący poszczególne leki w analizowanym programie?

Czy każde podanie leku wymaga wizyty pacjenta w szpitalu?

Odpowiedź:Lek

Adalimumab

Infliksymab

Średnia liczba wizyt w ciągu 8 tygodni leczenia (niezależnie od etapu)

Wizyta przy każdym podaniu (tak/nie)?

Wizyta pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu lekowego może być rozliczana w ramach świadczenia hospitalizacji jedno- lub wielodniowej lub porady ambulatoryjnej.

Pytanie 14.

Jaki jest średni odsetek wizyt pacjenta w szpitalu w związku z realizacją programu lekowego **rozliczanych w ramach hospitalizacji jedno lub kilkudniowych**? Średnio przez ile dni taki pacjent jest hospitalizowany?

Odpowiedź:Lek

Adalimumab

Infliksymab

% hospitalizacji jedno- lub kilkudniowych (u pozostałych – porady ambulatoryjne)

Średnia liczba dni hospitalizacji

Informacje dotyczące składowych kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji

Pacjent z analizowanej populacji może stosować różne dodatkowe preparaty, przyjmować leki lub suplementy diety; możliwe jest przeprowadzanie u niego różnych zabiegów, przeprowadzane mogą być dodatkowe badania diagnostyczne, odbywane wizyty ambulatoryjne lub pobytu w szpitalu. Wszystkie w/w kategorie mogą generować dodatkowy koszt dla NFZ i/albo samego pacjenta.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Rensima® (infliksymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.



Proszę o przedstawienie składowych w/w kosztu pominięcia świadczenia opieki zdrowotnej bezpośrednio związane z leczeniem biologicznym (koszt leku biologicznego, koszt wizyt w szpitalu w związku z realizacją programu, koszt diagnostyki w programie, koszt kwalifikacji do programu).  
Proszę o przedstawienie przekrojowych informacji pozwalających określić przybliżony roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, tj.:

- w przypadku leków w postaci tabletek/roztworów do wstrzykiwań: nazwy handlowej lub nazwy substancji czynnej, średniej długości stosowania leku w roku przy uwzględnieniu ewentualnych powtórných terapij, dawki leku (lub liczby opakowań zużytych w trakcie roku) i odsetka pacjentów stosujących dany lek;
- w przypadku świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych (pobyty w szpitalu niezwiązane z operacjami, wizyty ambulatoryjne, badania laboratoryjne, badania świadczeń w roku, odsetka pacjentów, u których te świadczenia są rozliczane oraz kodu świadczenia lub w przypadku braku możliwości podania kodu opisu procedury leczenia umożliwiającej przypisanie odpowiedniego świadczenia;
- w przypadku preparatów pod postacią maści/roztworów do picia proszę o podanie nazwy handlowej lub międzynarodowej (substancja czynna), liczby opakowań preparatu używanych w trakcie roku i odsetka pacjentów stosujących dany preparat;
- w przypadku żywienia dojelitowego proszę o podanie nazwy handlowej, liczby opakowań preparatu zużytych w trakcie roku, zakresu podawania i odsetka pacjentów stosujących dany preparat;
- w przypadku procedur nierafundowanych przez NFZ: nazwa i krótki opis procedury, liczba takich procedur w ciągu roku i odsetka pacjentów, u których dane procedury są przeprowadzane.

Pacjentów podzieliłono na 3 grupy:

- pacjent w trakcie skutecznego leczenia (np. z wykorzystaniem leku biologicznego) z chorobą w remisji (pacjent **A**);
- pacjent w trakcie skutecznego leczenia (np. z wykorzystaniem leku biologicznego) z odpowiedzią na to leczenia, ale bez osiągnięcia remisji choroby (pacjent **B**);
- pacjent nieskutecznie leczony (brak odpowiedzi, poważne działania niepożądane lub brak efektu leków), np. po zakończeniu nieskutecznego/nietolerowanego leczenia biologicznego lub przy braku możliwości zastosowania leków biologicznych z innych powodów (pacjent **C**).

Proszę o uwzględnienie tylko kosztu związanego z leczeniem choroby Leśniowskiego-Crohna i pominięcie np. wizyt w poradni POZ w związku z innymi, niezwiązanymi z Ch.L-C, jednostkami chorobowymi.

**Pytanie 15.**

Jakie są składowe dodatkowe rocznego kosztu opieki nad pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna w trakcie skutecznego leczenia i chorobą w remisji (**A**)?

**Odpowiedź:**

Nazwa/kod/opis	Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania w ROKU	Odsetek pacjentów

Pytanie 16.

Jakie są składowe dodatkowego rocznego kosztu opieki nad pacjentem z chorobą Crohna w trakcie skutecznego leczenia i odpowiedzią na leczenie, ale bez uzyskania remisji klinicznej (B)?

Odpowiedź:

<u>Nazwa/kod/opis</u>	<u>Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania w ROKU</u>	<u>Odsetek pacjentów</u>

Pytanie 17.

Jakie są składowe dodatkowego rocznego kosztu opieki nad pacjentem przy braku odpowiedzi na leczenie i/lub braku możliwości zastosowania leczenia biologicznego (C)?  
*Proszę o podanie przekrojowych informacji dotyczących pacjentów: nie mogących rozpocząć leczenia biologicznego z powodu braku spełnienia kryteriów obowiązujących w Polsce; pacjentów nieodpowiadających lub tracących odpowiedź na leki biologiczne.*

Odpowiedź:

<u>Nazwa/kod/opis</u>	<u>Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania w ROKU</u>	<u>Odsetek pacjentów</u>

Dziękujemy za wypełnienie ankiety!

#### 12.4. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z placebo: część 1.

Nr	QALY			Koszt całkowity, NFZ			Koszt całkowity, społeczna			Różnica w koszcie, NFZ	Różnica w koszcie, wspólna	Różnica w koszcie, społeczna
	QALY	Koszt całkowity, NFZ	Koszt całkowity, społeczna	Koszt całkowity, NFZ	Koszt całkowity, społeczna	Różnica w koszcie, NFZ	Różnica w koszcie, wspólna	Różnica w koszcie, społeczna	Różnica w koszcie, NFZ	Różnica w koszcie, wspólna	Różnica w koszcie, społeczna	
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
01	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
02	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
03	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
04	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
05	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
06	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
07	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
08	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■









12. Aneks

DS	T															
A	T															
50	T															
DS	T															
A	T															
51	T															
DS	T															
A	T															
52	T															
DS	T															
A	T															
53	T															
DS	T															
A	T															
54	T															
DS	T															
A	T															
55	T															
DS	T															
A	T															
56	T															
DS	T															
A	T															
57	T															
DS	T															
A	T															
58	T															
DS	T															
A	T															
59	T															
DS	T															
A	T															
60	T															
DS	T															
A	T															
61	T															
DS	T															
A	T															
62	T															
DS	T															
A	T															
63	T															
DS	T															
A	T															
64	T															
DS	T															
A	T															
65	T															
DS	T															
A	T															
66	T															
DS	T															
A	T															
67	T															







DSA 70																				
DSA 71																				

Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z JGP: część 1.

Nr	QALY			Koszt całkowity, NFZ			Koszt całkowity, wspólna			Koszt całkowity, społeczna			Różnica w koszcie, NFZ		Różnica w koszcie, wspólna		Różnica w koszcie, społeczna	
	Remsi ma®	Placebo	Różni ca	Remsi ma ®, bez RSS	Remsi ma ®, z RSS	Placebo	Remsi ma ®, bez RSS	Remsi ma ®, z RSS	Placebo	Remsi ma ®, bez RSS	Remsi ma ®, z RSS	Placebo	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
DS A 00																		
DS A 01																		
DS A 02																		
DS A 03																		
DS A 04																		
DS A 05																		
DS A 06																		
DS A 07																		
DS A 08																		
DS A 09																		
DS A 10																		
DS A 11																		
DS A 12																		













Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla CEA. Porównanie z adalimumabem: część 1.

Nr	QALY			Koszt całkowity, NFZ			Koszt całkowity, wspólna			Koszt całkowity, społeczna			Różnica w koszcie, NFZ		Różnica w koszcie, wspólna		Różnica w koszcie, społeczna	
	Remsi ma®	Place bo	Różn lica	Remsim a®, bez RSS	Remsim a®, z RSS	Placebo	Remsim a®, bez RSS	Remsim a®, z RSS	Placebo	Remsim a®, bez RSS	Remsim a®, z RSS	Placebo	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
DS A 00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 01	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 02	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 03	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 04	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 05	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 06	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 07	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 08	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 09	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DS A 12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■















Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (Inflixymab) w ramach programu „Leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna”.



DSA 63	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
DSA 64	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 65	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 66	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 67	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 68	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 69	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 70	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 71	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 72	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 73	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 74	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DSA 75	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## 12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 32. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	wrz 2018
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 wrz 2018)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje sty 2018
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 11, Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Tabela 11, Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	TAK	Tabela 11, Tabela 14	-

<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 11, Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 11, Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 11, Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 11, Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	-

<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; opis w rozdziale 3.5.7.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.8. i 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.8. i 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 20., Tabela 21.	-



§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 17, Tabela 18	
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??</li> </ul>	TAK	Rysunek 9.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 8.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	

<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5.7., 12.1	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AO TM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>4. W.AO TM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrarazdkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-

<b>4.1. W.AO TM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytucznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AO TM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AO TM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AO TM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AO TM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AO TM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AO TM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AO TM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5.7., 12.1	-
<b>4.4.1 W.AO TM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5.7., 12.1	-
<b>4.4.4 W.AO TM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 4.1., 4.2..	-
<b>4.4.4 W.AO TM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 4.1., 4.2..	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-

<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AO TM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AO TM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.6. W.AO TM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AO TM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AO TM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AO TM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-

4.7.2 W.AO TM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2 W.AO TM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AO TM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AO TM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AO TM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AO TM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11. 1. W.AO TM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AO TM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11. 1. W.AO TM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11. 2. W.AO TM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11. 2. W.AO TM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11. 1. W.AO TM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AO TM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12. 1. W.AO TM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-

<b>4.13. W.AO TM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-
------------------------------	---	-----	-------------	---

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ( Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.