



**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego
rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego
Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-
Crohna w ramach programu lekowego**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 2.0

Kraków, wrzesień 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	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	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	17
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	20
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	34
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	35
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	36
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	38
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	42
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	42
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY	43
3.3. WARIANT MINIMALNY	47
3.4. WARIANT MAKSYMALNY	49
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	52
3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	56
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	58
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	59
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	59
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	60
8. OGRANICZENIA ANALIZY	61
9. DYSKUSJA	62
10. WNIOSKI KOŃCOWE	62
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	64
12. BIBLIOGRAFIA	65
13. SPIS TABEL	70
14. SPIS RYSUNKÓW	72
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	73

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CD	ang. <i>Crohn Disease</i> ; Choroba Leśniowskiego-Crohna
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> ; Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
PI	ang. <i>Prediction Interval</i> ; Przedział predykcji
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
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

Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu 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)”

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

III. Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” wśród pacjentów z analizowanej populacji związane będzie ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego. Wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na samą refundację ceny produktu leczniczego Remsima® został oszacowany na poziomie:

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych wynoszących:

IV. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej.

V. Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu pozwoli istotnie zwiększyć dostępność wnioskowanej technologii wśród pacjentów z chorobą 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 wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o rozszerzeniu 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 [37].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik (osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet)) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's 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 technologią jest połączone ze standardową opieką medyczną stosowanie infliksymabu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni przez okres nieprzekraczający 2 lat w ramach jednego kursu leczenia w programie lekowym, zgodnie z propozycją programu lekowego [37];
- do opcjonalnych technologii zaliczono: i) stosowanie standardowej opieki medycznej („placebo” w miejsce leku biologicznego); ii) połączone ze standardową opieką medyczną stosowanie infliksymabu (Remsima®, Flixabi®, Remicade® lub Inflectra®), finansowanego są ze środków świadczeniodawcy uzyskanych z rozliczenia z NFZ za hospitalizację pacjenta w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP);
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); 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 prawdopodobieństwa konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego – bezpośrednie parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawanym terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w [123]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).



W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima®) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna wśród beneficjentów proponowanego rozszerzenia programu („nowy scenariusz” uwzględniający proponowaną modyfikację programu lekowego B.32.; por. rozdział 2.4.).

[REDACTED]

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego. Uwzględniono beneficjentów proponowanego rozszerzenia programu, tj.:

- pacjentów z umiarkowaną postacią choroby w momencie kwalifikacji do programu (łącznie: pierwszorazowe kwalifikacje oraz ponowne kwalifikacje u wszystkich pacjentów, w tym korzystających obecnie z leków w programie);
- pacjentów spełniających rozszerzone kryteria ponownej kwalifikacji do programu (utrata remisji wśród dorosłych);
- kobiet w ciąży i kobiet karmiących spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu.

W obliczeniach wykorzystano dostępne informacje na temat wielkości populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym: informacje z uchwał Rady NFZ [78]-[82],[118] i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski (por. rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu).

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że porównanie wskaźników rozpowszechnienia leczenia biologicznego w Polsce (13,2% leczonych pacjentów z CD) [59] i na Węgrzech (8,5%) [97], czyli w krajach, w których leczenie formalnie udostępniane jest wyłącznie pacjentom z ciężką postacią CD i w krajach cechujących się jednym z najniższej dostępności do leczenia biologicznego (rygorystyczne kryteria kliniczne i wymagania administracyjne) [63] wykazało, iż obecnie w Polsce część pacjentów z analizowanej populacji może korzystać z leczenia biologicznego poza programem lekowym. Oczekiwane wskaźniki rozpowszechnienia leczenia biologicznego w CD określone na podstawie wyników oceny docelowej liczebności populacji pacjentów korzystających z leków biologicznych w ramach programu B.32. (od 20,9% do 26,0% w ciągu pierwszych 5 lat refundacji wnioskowanej technologii; wariant prawdopodobny liczebności populacji docelowej) zgodne są ze wskaźnikami leczenia biologicznego wśród chorych na CD z Holandii (23,0%) [98] i Szwecji (19,9%) [99].



Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k. [41].

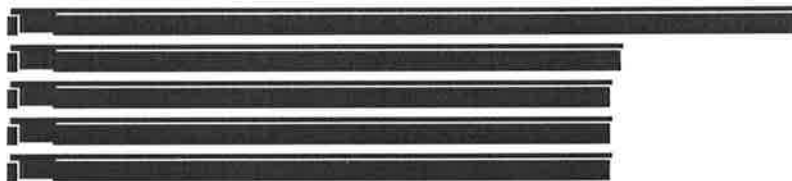
Przy ocenie rocznego kosztu leczenia dodatkowego, kosztu świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego oraz rocznego zużycia porównywanych leków wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [123].

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

WYNIKI

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu proponowanej modyfikacji spowoduje wzrost wydatków z całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Ustalono, że wdrożenie proponowanej zmiany realizacji programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leku Remsima® (tylko koszt zakupu leku) na poziomie:

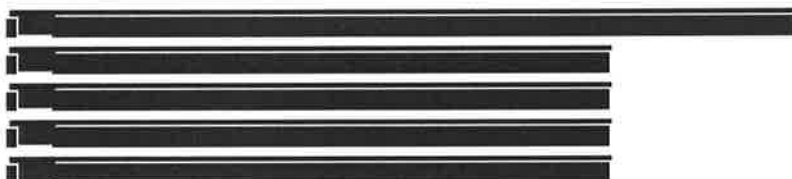


w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® w Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach lekowych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego ustalonych na poziomie:



w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz





[REDACTED]
w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej. Największy wpływ na inkrementalne zmiany netto wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację porównywanych scenariuszy (nowy vs. istniejący) zaobserwowano w przypadku:

[REDACTED]

WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” wśród pacjentów z analizowanej populacji związane będzie ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Niemniej jednak 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 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

1. CEL ANALIZY WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o rozszerzeniu 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”) (kod 03.0000.332.02) [37].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej zakresu wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego B.32. [37].

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's 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 PDAI (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 technologią jest połączone ze standardową opieką medyczną stosowanie infliksymabu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni przez okres nieprzekraczający 2 lat w



ramach jednego kursu leczenia w programie lekowym, zgodnie z propozycją programu lekowego [37];

- do opcjonalnych technologii zaliczono: i) stosowanie standardowej opieki medycznej („placebo” w miejsce leku biologicznego); ii) połączone ze standardową opieką medyczną stosowanie infliksymabu (Remsima[®], Flixabi[®], Remicade[®] lub Inflectra[®]), finansowanego są ze środków świadczeniodawcy uzyskanych z rozliczenia z NFZ za hospitalizację pacjenta w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP);
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); 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 prawdopodobieństwa konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego – bezpośrednie parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawanym terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w [123]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima[®]) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima[®] w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna wśród beneficjentów proponowanego rozszerzenia programu („nowy scenariusz” uwzględniający proponowaną modyfikację programu lekowego B.32.; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkości populacji docelowej: wariant prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów



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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41].

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny, jego dane wejściowe i wyniki szczegółowo opisane na etapie analizy ekonomicznej [123].

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

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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., za pośrednictwem EGIS Polska Sp. z o.o., wnioskuje o modyfikację kryteriów 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].

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 umiarkowaną postacią choroby (tj. bez przetok okołoodbytowych, z PCDAI z zakresu od 31 do 50 (populacja pediatryczna) lub CDAI z zakresu od 221 do 300 (populacja dorosłych)) w

momencie kwalifikacji do programu (łącznie: pierwszorazowe kwalifikacje oraz ponowne kwalifikacje u wszystkich pacjentów, w tym korzystających obecnie z leków w programie);

- pacjentów spełniających rozszerzone kryteria ponownej kwalifikacji do programu (utrata remisji wśród dorosłych);
- kobiet w ciąży i kobiet karmiących spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu.

Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy przemawia fakt, że produkt Remsima® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- B.35. „Leczenie 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].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Remsima®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione w przypadku grupy 1050.3 uwzględniającej preparaty infliksymabu (lek oryginalny i 3 leki biopodobne)
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione: obserwowane są różnice w zakresie wskazań objętych refundacją w grupie 1050.3. Niemniej jednak wszystkie preparaty w grupie 1050.3 są refundowane w leczeniu CD [37]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione: w grupie 1050.3 znajdują się preparaty infliksymabu (lek oryginalny i 3 leki biopodobne, w tym wnioskowana technologia) Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego wydaje się wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii o numerze AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 (www.aotm.gov.pl)
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione / nie dotyczy – wszystkie produkty w grupie 1050.3 mają taką samą postać farmaceutyczną jak wnioskowana technologia



Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Remsima®
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione / nie dotyczy – wszystkie produkty w grupie 1050.3 mają taką samą postać farmaceutyczną jak wnioskowana technologia

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37].

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie infliksymabu 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 infliksymabu 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 analizie założono stosowanie infliksymabu do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z programu „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37].

Długość terapii w programie „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37] określona zostaje przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych);



- braku odpowiedzi na leczenie (leczenie jest kontynuowane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdza się odpowiedź na zastosowane leczenie i u których nie jest wymagana istotna zmiana sposobu terapii, np. poważny zabieg chirurgiczny);
- utraty odpowiedzi na leczenie po etapie indukcji;
- zakończenia maksymalnego okresu terapii, zdefiniowanego w programie lekowym.

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].

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

Dokładne informacje na temat dawkowania przedstawiono w analizie ekonomicznej [123] (średnie zużycie wnioskowanej technologii oraz odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w programie B.32. powyżej 1 roku określone zostało na podstawie wyników modelowania opisanego w analizie ekonomicznej).

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

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

W ramach Analizy ekonomicznej [123] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii może być związane z obniżeniem sumarycznego kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy (dopłaty do leków stosowanych w standardowej terapii ogólnej). Niemniej jednak zmiany te nie były istotne (około 1% w horyzoncie 2 lat).

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

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

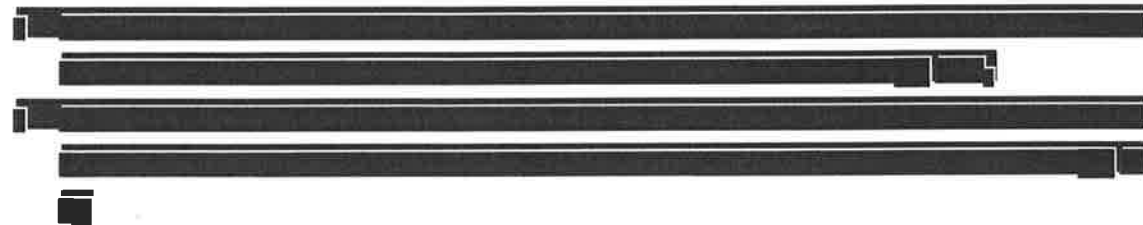
Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwa realizacja programu lekowego dla Remsima® wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach nowego scenariusza (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji); punkt początkowy analizy został ustalony na 2019 rok.

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

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich. Założono objęcie refundacją leczenia infliksymabem wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji już w pierwszym roku realizacji programu lekowego B.32. z proponowanymi modyfikacjami. W kolejnych latach manifestować się będzie wyłącznie realizacja zmodyfikowanych kryteriów ponownych włączeń do programu.

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

[REDACTED]



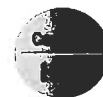
Przedstawione informacje świadczą, że stabilizacja rynku po udostępnieniu pacjentom z analizowanej populacji infliksymabu w ramach zmodyfikowanego programu lekowego zgodnie z propozycją wnioskodawcy może nastąpić już w 2. roku realizacji programu lekowego. Niemniej jednak, ponowne włączenia do programu oraz ich modyfikacja mogą przesunąć moment osiągnięcia równowagi na rynku. Eksperti kliniczni zapytani dodatkowo o w/w aspekty wskazywali moment stabilizacji w zakresie od 3 do 5 lat [105].

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Remsima® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 2019 do 2023 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku (oceniając na podstawie włączeń pacjentów z umiarkowaną postacią CD, kobiet w ciąży i kobiet karmiących) już w 2019 roku (tj. przy braku przesunięcia na kolejne lata momentu włączenia pacjentów spełniających kryteria włączenia już w 1. roku).

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima®) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna wśród beneficjentów proponowanych modyfikacji kryteriów realizacji programu lekowego B.32. („nowy scenariusz” uwzględniający proponowaną modyfikację programu lekowego B.32.).

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



mogących obecnie korzystać z leków biologicznych w ramach programu lekowego B.32. (por. rozdział 2.5.1.).

W opracowaniu uwzględniono dwie interwencje: stosowanie infliksymabu w połączeniu ze standardową opieką medyczną oraz stosowanie samej standardowej opieki medycznej. W nowym scenariuszu uwzględniającym proponowaną modyfikację programu B.32. założono stosowanie wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono stosowanie samej standardowej opieki lub stosowanie leku biologicznego w połączeniu ze standardową opieką medyczną. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych założono, że lek biologiczny w ramach scenariusza istniejącego podawany będzie w ramach świadczeń JGP (pośrednio finansowany przez płatnika publicznego). Z uwagi na wyższy koszt leczenia adalimumabem uznano, że w ramach pośredniego finansowania leczenia biologicznego stosowane są tańsze leki biologiczne, tj. leki biopodobne infliksymabu [123].

Informacje na temat aktualnego wykorzystania leków biologicznych w ramach JGP (por. rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wyniki badania kwestionariuszowego: odsetek pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach JGP.

Populacja	Ekspert	Odpowiedź	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* odpowiedź pominięta w BIA

Standardowa opieka medyczna została zdefiniowana jako: 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).

Charakter i zakres wykorzystania poszczególnych składowych standardowej opieki medycznej określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu).

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.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Interwencje	Infliksymab (JGP) + standardowa opieka; standardowa opieka	Infliksymab (Remsima [®] , program lekowy) + standardowa opieka
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	brak	brak

W opracowaniu założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji włączani będą do programu lekowego tego samego dnia każdego roku. Przy równym prawdopodobieństwie włączenia pacjenta w każdym momencie roku, każdy włączony pacjent w danym roku leczony jest w tym programie średnio przez 0,5 roku, przy założeniu kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów. Wartość 0,5 określono przy założeniu możliwości rozpoczęcia terapii w dowolnym momencie roku (funkcja stała prawdopodobieństwa włączenia do programu w każdej jednostce okresu w danym roku, z której całka oznaczona wskazuje na okres leczenia w programie wynoszący 0,5 roku)

Przyjęcie takiego samego momentu rozpoczęcia leczenia jest założeniem konserwatywnym, gdyż nieznacznie zawyża wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego na realizację nowego scenariusza w kolejnych latach horyzontu czasowego (brak heterogenności momentu dawkowania na etapie indukcji leczenia). W praktyce klinicznej moment podawania będzie bardziej zdyweryfikowany, co oznacza, że różnice w wydatkach między kolejnymi latami horyzontu czasowego mogą nieznacznie odbiegać od prezentowanych w ramach niniejszej analizy.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu

refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),

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

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami. Przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku w/w prognoz oraz niepełne informacje dotyczące wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na leczenie wszystkich pacjentów włączanych do istniejącego programu lekowego.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który w znacznej części pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Remsima® [40], [57].

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”;

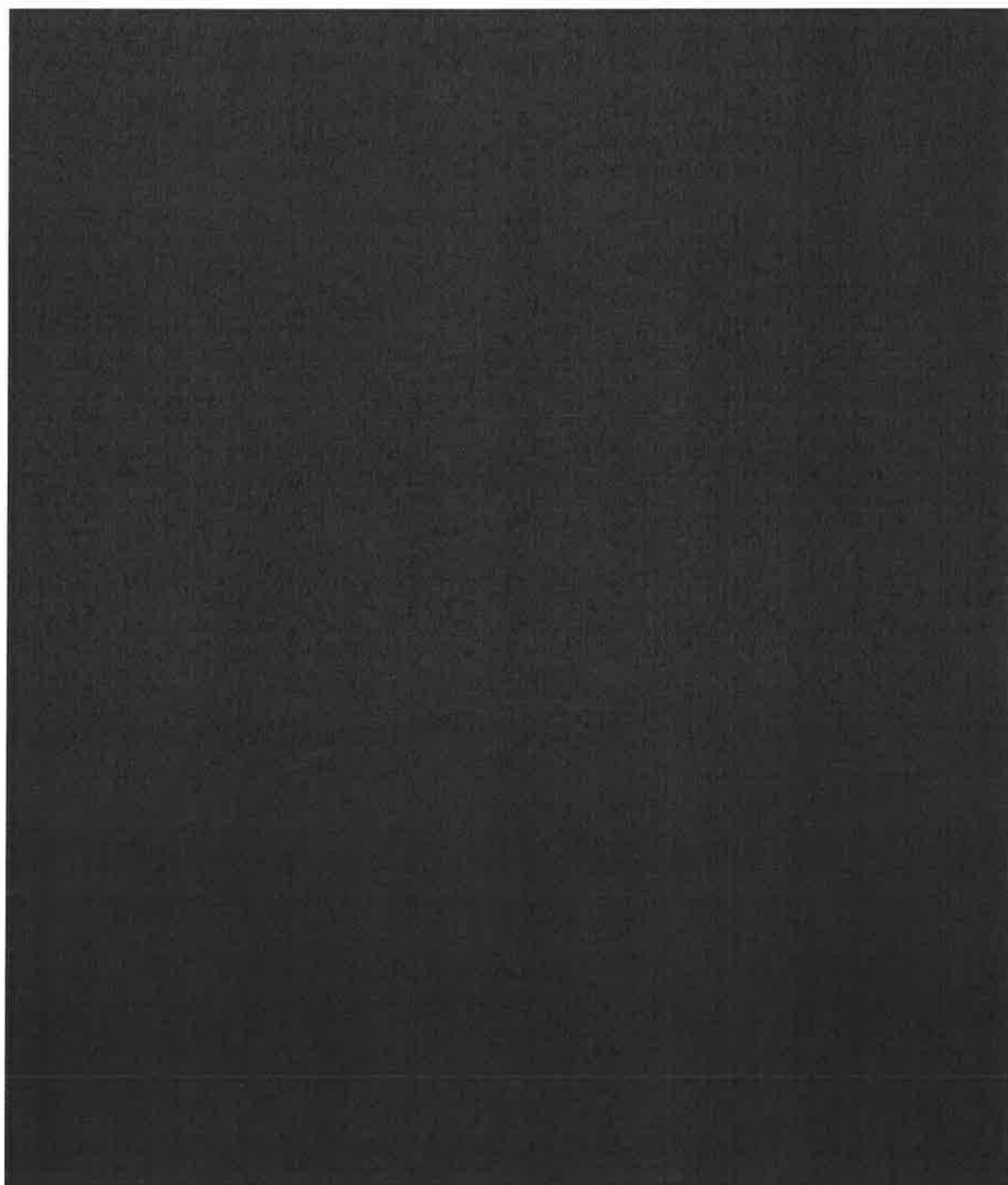
- „leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne)”;
- „leczenie ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, 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 proponowanych modyfikacji realizacji istniejącego programu lekowego B.32. do leczenia infliksymabem włączani będą:

- pacjenci z umiarkowaną postacią choroby w momencie kwalifikacji do programu (łącznie: pierwszorazowe kwalifikacje oraz ponowne kwalifikacje u wszystkich pacjentów, w tym korzystających obecnie z leków w programie);
- pacjentów spełniających rozszerzone kryteria ponownej kwalifikacji do programu (utrata remisji wśród dorosłych);
- kobiet w ciąży i kobiet karmiących spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu.

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski ustalono, że rozszerzenie zakresu realizacji programu lekowego B.32. zgodnie z przedstawioną powyżej propozycją spowoduje:

- włączenie dodatkowych pacjentów do programu, aktualnie niemających dostępu do leczenia biologicznego;
- włączenie do programu pacjentów aktualnie stosujących leki biologiczne, które finansowane są ze środków świadczeniodawcy uzyskanych z rozliczenia z NFZ za hospitalizację pacjenta w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP);
- wcześniejsze pierwszorazowe włączenie do programu pacjentów aktualnie stosujących leki biologiczne w programie B.32. (por. rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu).



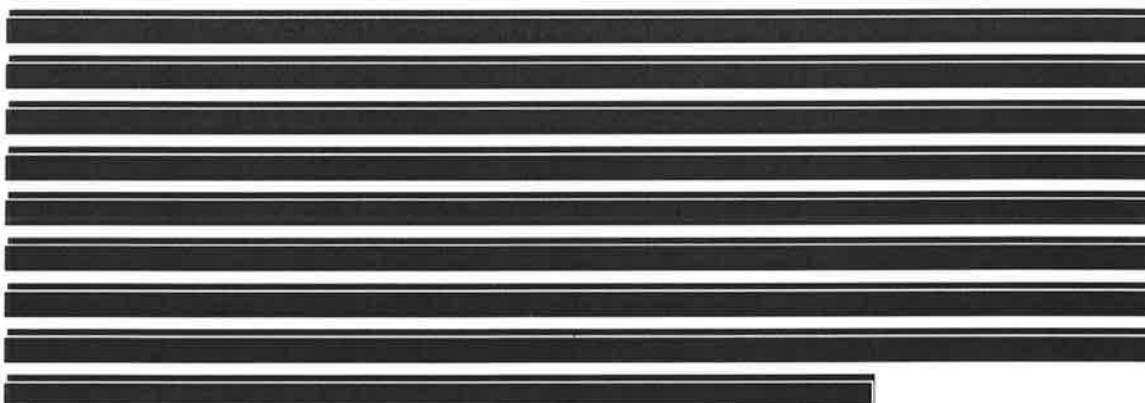
Opierając się na informacjach uzyskanych od ekspertów klinicznych oraz na wynikach ekstrapolacji liczby pacjentów z CD aktualnie leczonych w programie B.32. określono strukturę całej polskiej populacji pacjentów z CD kwalifikujących się do leczenia biologicznego (wykres powyżej; szczegóły na temat wykorzystanych parametrów w kolejnych rozdziałach).



W ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów kwalifikujących się do grupy I i II (dane przedstawiono na rysunku powyżej). Tym samym pominięto efekty i koszty wśród pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego i pacjentów, którzy w trakcie danego roku mogą kwalifikować się zarówno do wnioskowanej populacji jak i populacji pacjentów aktualnie leczonych w programie (tj. pacjentów, u których progresywny charakter CD umożliwiłby po proponowanej zmianie pierwszorazowe włączenie do programu B.32. wcześniej niż obecnie – leczenie tych pacjentów nie ma wpływu na budżet płatnika publicznego z uwagi na założenia analizy na temat takiego samego momentu rozpoczęcia leczenia u wszystkich pacjentów).

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych w ramach analizowanego programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego. Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W ramach niniejszej analizy 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.



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. analizy ekonomicznej [123] i arkusza „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). Uwzględniono wartość wyższą niż wskazują na to eksperci kliniczni (średnio 37,5 kg; zakres: 30 – 45; por. rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu).

W opracowaniu do oceny średnich kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu porównywanych interwencji (por. rozdział 2.8.) uwzględniono wynik modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [123]. Tym samym założono, że charakterystyki populacji pacjentów z badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w/w modelu odzwierciedlają charakterystyki polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

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

W obliczeniach wykorzystano dostępne informacje na temat wielkości populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym: informacje z uchwał Rady NFZ [78]-[82],[118] i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski (por. rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym określono docelowy wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.32. po proponowanej modyfikacji kryteriów jego realizacji. Aspekt ten stanowił podstawę obliczeń w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet.

Mając na uwadze brak dostępnych informacji na temat okresowych zmian aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna wśród pacjentów z Polski (dostępne tylko informacje przekrojowe [47]), uwzględnione dane stanowią najbardziej wiarygodne źródło informacji. Tylko eksperci kliniczni mogą przewidzieć jaki odsetek pacjentów może dodatkowo kwalifikować się do programu lekowego w danym roku.

Niemniej jednak wyniki obliczeń przeprowadzonych na podstawie w/w źródeł informacji zestawiono z wynikami badań z innych krajów w zakresie stopnia rozpowszechnienia leczenia biologicznego wśród pacjentów z CD (nieograniczonego do wskazania obejmującego tylko ciężką postać CD) [97], [98], [99].

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

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat rzeczywistej liczby pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w Polsce. Polski *Rejestr Choroby Crohna* ma zarejestrowanych 6324 pacjentów z 95 ośrodków medycznych Polski (www.chorobacrohna.pl; dostęp: 8 września 2018 roku).

Wyniki retrospektywnej analizy bazy danych NFZ [59] wskazują, że w latach 2012 – 2014 w Polsce żyło co najmniej 13 305 pacjentów cierpiących na CD. Wskaźnik chorobowości CD określono na 35 pacjentów na 100 tys. mieszkańców (95% CI: 33 – 36). Z drugiej strony, rozpowszechnienie rejestrowane pod koniec 2014 roku zostało określone na 34,6 tys. chorych (90 pacjentów na 100 tys. mieszkańców) [122]. Niemniej jednak zastosowane w badaniu [59] rygorystyczne kryteria rozpoznania CD (m.in. odrzucenie pacjentów z jednorazowo wpisanym rozpoznaniem CD, opiekunów chorego dziecka i obcokrajowców) mogą świadczyć, iż wskaźnik 35 pacjentów na 100 tys. mieszkańców zbliżony jest do chorobowości CD uwzględniającej przede wszystkim pacjentów z poprawną diagnozą i poddawanych leczeniu w obrębie systemu opieki zdrowotnej.

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

Tabela 4. Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana (wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [30]).

Zarejestrowane wskazanie [57]	Refundowane? [37]	Roczna wielkość populacji	Źródło/opis
Reumatoidalne zapalenie stawów	tak, B.33.	około 4300	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [109]
Choroba Crohna	tak, B.32.	2781 (od 1526 do 4492)	Zgodnie z wynikami obliczeń przedstawionymi w kolejnych rozdziałach (dane z pierwszego roku horyzontu czasowego analizy)
Wrzodzące zapalenie jelita grubego	tak, B.55.	9694 (od 5318 do 15657)	Założono 3,49-krotnie większą populację jak dla CD, przy uwzględnieniu różnicy w chorobowości w Polsce ([157-35] vs. 35 na 100 tys.) [59] i przy założeniu takiego samego odsetka predyspozycji do leczenia infliksymabem. Brak alternatywnych danych.
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	tak, B.36.	około 1100	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [108]
Łuszczycowe zapalenie stawów	tak, B.35.	około 1000	Na podstawie opinii przedstawionej w [107]
Łuszczyca	tak, B.47	około 1 500 (1200 - 1800)	Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego i opinii innych ekspertów klinicznych przedstawionych w AWA dla łuszczycy [106]
SUMA	-	około 19 400 (14400 do 28800)	-

Ustalono, że wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana wynosi około 19,4 tys. (14,4 tys. do 28,8 tys.) przy uwzględnieniu wszystkich zarejestrowanych wskazań, w tym około 2800 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (≤ 4492 pacjentów z CD).

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

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

Liczbę pacjentów stosujących leki biologiczne w istniejącym programie B.32. określono na podstawie informacji przedstawionych w uchwałach Rady NFZ [78]-[82].

Dane te zostały przedstawione w tabeli poniżej.

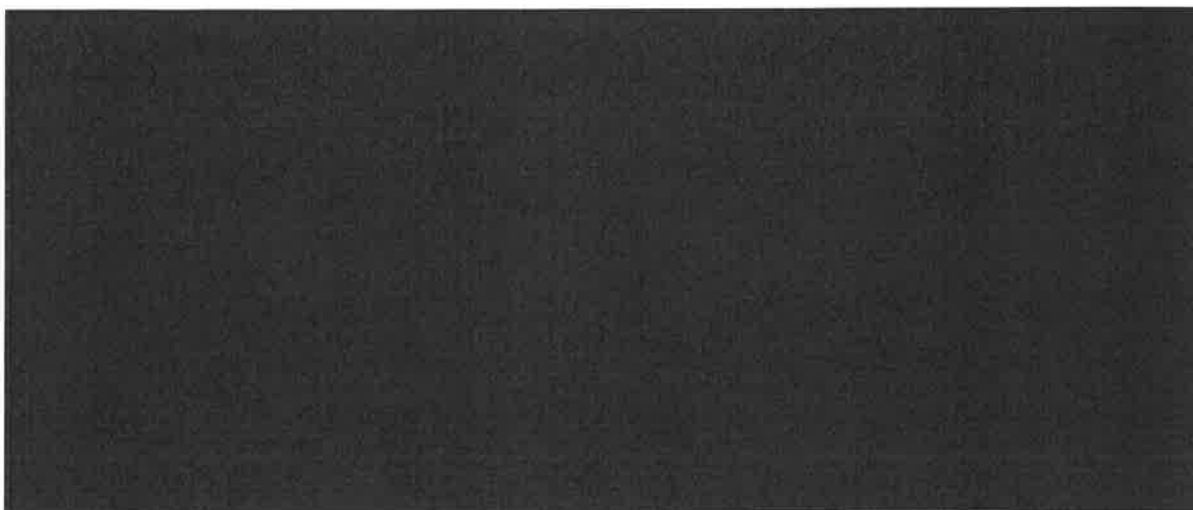
Tabela 5. Liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” [78]-[82],[118].

Rok	Liczba chorych
2012 (od lipca)	632*
2013	972*
2014	1216*
2015	1404*
2016	1350**
2017	1505**

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

** suma liczba chorych stosujących infliksymab i adalimumab – zakłada, że wszyscy pacjenci korzystają tylko z jednego leku w ciągu roku.

Przedstawione powyżej dane za pełne lata można wykorzystać do prognozowania liczby pacjentów leczonych w programie B.32. w horyzoncie analizy (por. rysunek poniżej).



Obserwowany w 2016 roku spadek liczby pacjentów leczonych w programie B.32. może oznaczać osiągnięcie pułapu wykorzystania leków biologicznych wśród pacjentów z ciężką postacią CD. Niemniej jednak może wynikać ze zmiany sposobu raportowania liczby pacjentów leczonych w tym programie (liczba pacjentów raportowanych z danej jednostki organizacyjnej świadczeniodawcy w latach 2013 – 2015 i liczba pacjentów stosujących dany lek w 2016 i 2017 roku).

Wzrost liczby pacjentów w programie w 2017 roku może również odzwierciedlać zmianę kryteriów ponownego włączenia do programu wśród chorych pediatrycznych [105].

Tym samym w ramach niniejszej analizy rozpatrywano dwa warianty oceny liczebności populacji pacjentów aktualnie leczonych w programie:

- wariant uwzględniający średnią liczbę pacjentów leczonych w latach 2015 – 2017;
- wariant uwzględniający prognozowaną liczbę pacjentów leczonych w latach 2019 – 2023.

Określone wartości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów aktualnie stosująca leki biologiczne w programie B.32.

	Wariant oceny wielkości populacji	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



W ramach analizy podstawowej uwzględniono prognozowaną liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.32. w jego istniejącej formie; w ramach scenariuszy skrajnych uwzględniono 95% przedział predykcji.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w uchwale Rady NFZ za 2017 roku [118], 61,3% w/w pacjentów stosuje infliksymab (923 z 1505). Wśród pacjentów stosujących infliksymab około 55,4% (tabela poniżej) stosuje produkt leczniczy Remsima®.

Tabela 7. Kształt rynku sprzedaży preparatów infliksymabu w Polsce.

Lek infliksimabu	Liczba opakowań styczeń – maj 2018 [45]	Udział
Flixabi®	0,00	0,0%
Inflectra®	4 962,18	41,2%
Remicade®	409,50	3,4%
Remsima®	6 682,41	55,4%

Powyższe dane oznaczają, że na początku 2018 roku około 34% pacjentów leczonych w programie B.32. stosowało wnioskowaną technologię.

Oczekiwany wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.32. po wprowadzeniu proponowanej zmiany obejmującej dodatkowe włączenia pacjentów z umiarkowaną postacią choroby został określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu). Informacje uzyskane od ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki badania kwestionariuszowego: docelowy wzrost liczby pacjentów leczonych w programie po wprowadzeniu proponowanej zmiany.

Populacja	Ekspert	Odpowiedź	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny

* informacja odstająca od opinii pozostałych ekspertów. Nie odrzucono.

Eksperci wskazali również, że znaczna część pacjentów z analizowanej populacji, ze względu na progresywny charakter choroby, może docelowo zostać włączona do programu B.32. w jego istniejącej formie (tabela poniżej). Niemniej jednak informacje przedstawione powyżej dotyczą przede wszystkim pacjentów, którzy obecnie nie mają dostępu do leczenia biologicznego w ramach programu B.32. (pacjenci z grupy I i II na rysunek 1, strona 22.).

Tabela 9. Wyniki badania kwestionariuszowego: odsetek pacjentów z analizowanej populacji mający docelowo dostęp do leczenia biologicznego w programie B.32. (po wzroście aktywności ich choroby).

Populacja	Ekspert	Odpowiedź	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████			
██████████	██████	██████			
██████████		████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████			
██████████	██████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	██████	██████	██████

Na uwagę zasługuję, że w/w dane obejmują nie tylko pierwszorazowe włączenia do programu, ale również kolejne włączenia. Ankietowani eksperci realizują program lekowy w aktualnym kształcie i mieli możliwość uwzględnienia zmiany aktywności choroby przy rozpoznaniu w odniesieniu do liczby pacjentów w programie. Tym samym w ramach w/w danych uwzględnieni są zarówno pacjenci którzy osiągają maksymalnie umiarkowany rzut choroby jak i, na przykład, pacjenci, którzy po poważnym rzucie choroby i leczeniu w aktualnym programie doznają nawrotu wyłącznie do umiarkowanej postaci choroby. W/w dane nie uwzględniają pacjentów aktualnie leczonych (po raz pierwszy w programie lub po nawrocie choroby), którzy mogliby wcześniej zostać objęci programem niż obecnie (pacjenci z grupy III na rysunek 1, strona 22.). Zgodnie z uproszczoną strukturą modelu obliczeniowego, ci pacjenci nie generują dodatkowych kosztów (tylko przesunięcie momentu pierwszego rozliczenia kosztu między świadczeniodawcą a NFZ).

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

Tabela 10. Wyniki badania kwestionariuszowego: wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po umożliwieniu leczenia kobiet w ciąży i kobiet karmiących.

Populacja	Ekspert	Odpowiedź	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] z uwagi na niski odsetek ciąży wśród kobiet poniżej 18 roku życia.

Wspomniana nierówność wykorzystania leków biologicznych wśród kobiet i mężczyzn w Polsce zaobserwowana została w ramach badań przeprowadzanych w Polsce [59], [114], [120]. Dysproporcja ta tłumaczona była brakiem dostępu do leczenia wśród kobiet w ciąży i kobiet karmiących [59], [120]. Niemniej jednak nie zawsze dysproporcja płci wśród chorych leczonych biologicznie wskazuje na ograniczenia w dostępie do świadczeń wśród kobiet.

Dysponując indywidualnymi danymi pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z badania [59] ustalono strukturę płci w poszczególnych grupach wieku wśród wszystkich pacjentów z tą chorobą oraz wśród pacjentów stosujących leki biologiczne w latach 2012 – 2014 (tabela poniżej).

Tabela 11. Odsetek kobiet wśród chorych na CD włączonych do badania [59].

	< 18 lat	19 – 39 lat	40 – 64 lat	65+ lat	Wszyscy
Wszyscy chorzy	41,03%	45,87%	57,81%	68,06%	51,18%
Leczeni biologicznie	39,56%	44,96%	56,57%	75,00%	46,36%

Przedstawione dane sugerują niski odsetek kobiet (płci żeńskiej) wśród chorych pediatrycznych.

Poniżej określono o ile punktów procentowych powinna docelowo wzrosnąć liczebność populacji pacjentów leczonych w programie (ile pacjentek powinno zostać włączonych do programu) aby osiągnąć docelowy odsetek kobiet bliski 50% (zgodnie z sugestią w [120]).

Tabela 12. Docelowy wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych biologicznie w celu zachowania równowagi płci (po 50%).

Źródło, dane	Odsetek kobiet wśród pacjentów leczonych biologicznie	Docelowy wzrost liczebności w celu osiągnięcia 50% odsetka kobiet
[59] (NFZ, 2012-2014)*	46,4%	7,3%
[59] (NFZ, 2012-2014, tylko dorośli)*	47,8%	4,3%
[120] (pacjenci z SATIMOS)	44,1%	11,7%
[120] (NFZ, 2010-2015)*	46,1%	7,8%

* dane uwzględniają również chorych pediatrycznych. Tym samym uwzględniają prawdopodobnie dysproporcję struktury płci chorych pediatrycznych [59].

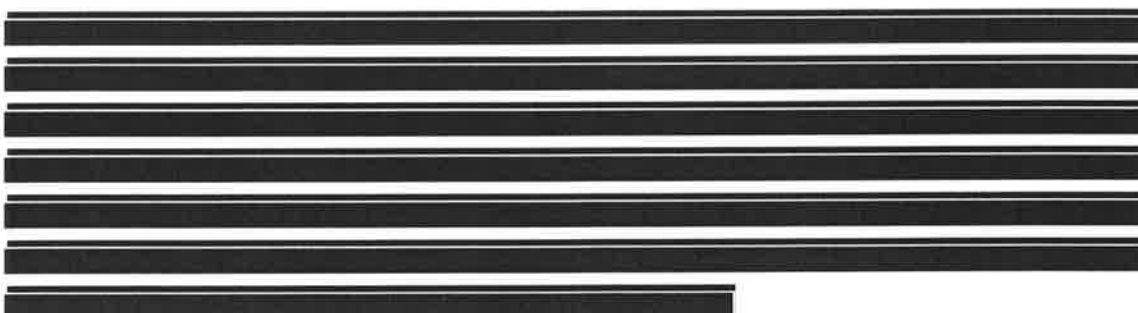
Na podstawie prezentowanych danych ustalono, że wzrost całkowitej liczebności populacji dorosłych pacjentów w programie o 4,3% spowoduje wyrównanie liczby chorych kobiet i mężczyzn.

Wartości określone w tabeli powyżej wśród wszystkich chorych cechują się niższą wiarygodnością, gdyż uwzględniają strukturę płci wśród chorych pediatrycznych.

Na podstawie zaprezentowanych danych w ramach analizy podstawowej docelowy wzrost liczebności populacji dorosłych chorych w programie B.32. określono na poziomie 4,3% (wariant prawdopodobny i wariant minimalny). W ramach wariantu maksymalnego uwzględniono wartość dotyczącą wszystkich chorych z badania [59] (7,3%).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odpowiedzi ekspertów (4%, od 3% do 5%).

Ekspertom zadano również pytanie na temat docelowego wzrostu liczebności populacji pacjentów w programie w wyniku modyfikacji kryteriów ponownej kwalifikacji (utrata remisji wśród dorosłych chorych).



Odpowiedzi ekspertów w zakresie odsetka wzrostu liczebności populacji przedstawiono w tabeli poniżej. Wszyscy eksperci obnosili się do dorosłych chorych.

Tabela 13. Wyniki badania kwestionariuszowego: wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po zmianie kryteriów ponownego włączenia do programu.

	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia	Min.	Maks.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* przypisano jak dla roku 3. z uwagi na: brak danych od eksperta 2. oraz brak wzrostu wartości wskazywanych przez eksperta 1. i 4.

Wartość średnią z tabeli powyżej uwzględniono w ramach wariantu prawdopodobnego oceny liczebności populacji; zakres – w ramach wariantów skrajnych.

Na uwagę zasługuję, że wskazywana przez ekspertów redukcja wpływu modyfikacji kryteriów ponownej kwalifikacji na liczbę pacjentów w programie w kolejnych latach wynika prawdopodobnie z poprawy stanu zdrowia tych pacjentów indukowanych stosowanym leczeniem.

Wykorzystując dotychczas zgromadzone informacje ustalono, że liczba pacjentów która docelowo będzie zwiększała liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.32. (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę leku biologicznego) po wprowadzeniu proponowanej modyfikacji kryteriów realizacji tego programu wyniesie:

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach nowego scenariusza uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii wśród wszystkich w/w pacjentów.

W ramach scenariusza istniejącego wśród w/w pacjentów uwzględniono stosowanie samej standardowej opieki medycznej lub infliksymabu (podawanego w ramach JGP) w połączeniu ze standardową opieką medyczną, zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.4. niniejszego opracowania.

W ramach analizy ustalono także, że liczebność populacji pacjentów mających dostęp do leczenia biologicznego wcześniej niż obecnie (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę leku biologicznego) wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

W/w pacjenci nie będą wpływać na wydatki z budżetu płatnika publicznego, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

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

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

W obliczeniach uwzględniono najbardziej aktualne dane dotyczące liczby pacjentów leczonych infliksymabem w programach lekowych, tj. 1802 w 2017 roku, w tym 923 w programie B.32. [118].

Opierając się na aktualnej strukturze sprzedaży preparatów infliksymabu [45] ustalono, że co najmniej 55% z w/w pacjentów stosowało wnioskowaną technologię lekową na początku 2018 roku.

2.5.2.4. PODSUMOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie liczebności populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Zakres wskazań	Rok 0. ^a	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

^a dla roku 2018; ^b wszystkie preparaty infliksymabu (ogółem około 55,4% stosuje produkt leczniczy Remsima[®] [45]); ^c z uwzględnieniem leczenia w ramach JGP; ^d z pominięciem pacjentów leczonych w programie B.32., którzy mogli by wcześniej rozpocząć leczenie po zmianie kryteriów; ^e założono stosowanie wyłącznie Remsima[®].

Na uwagę zasługuje, że określony po modyfikacji kryteriów realizacji programu B.32. docelowy stopień wykorzystania leków biologicznych wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorobowości CD w Polsce z badania [59], odzwierciedla rozpowszechnienie leczenia biologicznego wśród pacjentów z CD z innych krajów, gdzie nie występuje ograniczenie do leczenia wyłącznie ciężkiej postaci CD (tabela poniżej).

Tabela 15. Walidacja wyników oceny liczebności analizowanej populacji: rozpowszechnienie leczenia biologicznego wśród chorych na CD korzystających z farmakoterapii.

Warunki	Odsetek wykorzystania leków biologicznych wśród chorych na CD	Uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie wskaźników rozpowszechnienia leczenia biologicznego w Polsce [59] i na Węgrzech [97], czyli w krajach, w których leczenie udostępniane jest wyłącznie pacjentom z ciężką postacią CD [63] wyraźnie wskazuje, iż obecnie w Polsce część pacjentów z analizowanej populacji może korzystać z leczenia biologicznego.

Z drugiej strony oczekiwane wskaźniki rozpowszechnienia leczenia biologicznego w CD określone na podstawie wyników oceny docelowej liczebności populacji pacjentów korzystających z leków biologicznych w ramach programu B.32. znajdują potwierdzenie w informacjach dotyczących chorych z Holandii [98] i Szwecji [99].

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

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

Wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych [41].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie przeprowadzono modelowania bezpośrednio korelującego punkty końcowe badań klinicznych obrazujące bezpośrednie efekty zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych, tylko wykorzystano średnie, niezdyskontowane roczne koszty dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [123].

Szczegóły dotyczące przeprowadzenia modelowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej [123].

W ramach analizy nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono koszt leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” (kod 03.0000.332.02) [37] w warunkach polskich.

Dane kosztowe zebrano we wrześniu 2018 roku (z datą odcięcia 7 września 2018 roku).

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [123]. Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37] i aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [67]-[75] (wrzesień 2018).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziałach: 3.7. i 12.3.) [123] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

Istotne z perspektywy płatnika publicznego koszty standardowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (roczny koszt leków, koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego, koszt opieki wspomagającej) określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [123]. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe dane wykorzystane przy ocenie kosztów.

Tabela 16. Koszty uwzględnione w opracowaniu. Szczegóły w [123].

Parametr		Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr		Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie; ** w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego 2. rok leczenia w programie; *** ważony liczbą hospitalizacji w 2017 roku [48] koszt JGP F58E „Choroby zapalne jelit > 65 r.ż” i F58F „Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.” [68]

Mając na uwadze brak informacji na temat struktury pacjentów leczonych każdego roku (np. odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, odsetek pacjentów kończących jeden kurs terapii w programie) przy estymacji średniego rocznego zużycia zasobów medycznych i kosztu opieki uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [123] dotyczące pierwszego roku stosowania danej interwencji u pacjenta. Jest to konserwatywne założenie, które najprawdopodobniej zaniża obserwowane oszczędności z perspektywy płatnika publicznego po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce placebo w przeliczeniu na pacjenta kontynuującego leczenie w programie (1. rok leczenia obejmuje również etap indukcji, podczas którego infliksymab stosowany jest również wśród nieodpowiadających pacjentów).

Przy ocenie zużycia zasobów związanych z realizacją programu lekowego wykorzystano również wyniki modelowania w zakresie odsetka pacjentów niekontynuujących leczenia w programie powyżej 1 roku (58,9%). Parametr ten wykorzystano przy ocenie liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku horyzontu czasowego analizy (w pierwszym założono, że 100% rozpoczyna leczenie w programie; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również scenariusz zakładający 100% przeżycie na terapii w programie w trakcie danego roku.

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację całkowitej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w

ujęciu populacyjnym w przypadku dostępności danych dotyczących średniego zużycia danego zasobu w przeliczeniu na pacjenta włączanego do obserwacji.

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

W obliczeniach wykorzystano analogiczne metody jak opisano w uproszczonej sytuacji w rozdziałach 2.3. i 2.4. opracowania, z tą różnicą, że niektóre zasoby medyczne i koszty zostały określone w przeliczeniu na pacjenta leczonego na początku danego roku. Oznacza to, że w uproszczeniu liczba zrefundowanych fiolek wnioskowanej technologii w 2. roku realizacji programu lekowego określona została przy uwzględnieniu przekształcenia: $A_1 \cdot (1 - 58,9\%) \cdot Z_2 + A_2 \cdot Z_1$, gdzie:

A_1 – to liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie w 1. roku horyzontu czasowego;

58,9% - to skumulowane ryzyko dyskontynuacji leczenia (niezależnie od powodu) w 1. roku leczenia;

A_2 – to liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie w 2. roku realizacji programu;

Z_1 – to liczba opakowań Remsima® zużywana w 1. roku leczenia dwuletniego (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie);

Z_2 – to liczba opakowań Remsima® zużywana w 2. roku leczenia dwuletniego (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego 2. rok leczenia).

Na uwagę zasługuje, że $A_1 \cdot (1 - 58,9\%) + A_2$ określa liczebność populacji wskazaną w rozdziale 2.5.2. niniejszego opracowania dla 2. roku horyzontu czasowego.

W/w obliczenia przedstawiają sytuację, w której wszyscy pacjenci włączani do programu w danym roku rozpoczynają leczenie pierwszego dnia tego roku. W obliczeniach uwzględniono półroczne przesunięcie momentu rozpoczęcia leczenia, co oznacza, że 50% fiolek zużywanych w trakcie pierwszego roku leczenia w programie przypisano do roku 1. analizy; w drugim roku horyzontu analizy wśród takich pacjentów uwzględniono 50% fiolek zużywanych w trakcie pierwszego roku leczenia oraz 50% fiolek zużywanych w trakcie drugiego roku leczenia, a w roku 3. - 50% fiolek zużywanych w trakcie drugiego roku leczenia.

Powyższe obliczenia, odzwierciedlające możliwość włączenia pacjenta do programu w dowolnym momencie roku (por. rozdział 2.4.) przeprowadzono w celu odzwierciedlenia realnych wydatków obserwowanych w poszczególnych latach analizy (zakładane przesunięcie nie ma wpływu na sumaryczne wydatki w kilkuletnim horyzoncie czasowym).

W obliczeniach pominięto wydatki na pacjentów kontynuujących leczenie w programie rozpoczęte przed 1. rokiem analizy.



2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach programu lekowego.

Parametr	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny

* w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie; ** w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego 2. rok leczenia w programie; *** ważony liczbą hospitalizacji w 2017 roku [48] koszt JGP F58E „Choroby zapalne jelit > 65 r.ż” i F58F „Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.” [68]

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.
Dla każdego scenariusza realizowano wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny.

Tabela 18. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis		Wariant wielkości populacji
SA 00	Analiza podstawowa		Wariant prawdopodobny
SA 01			Wariant minimalny
SA 02			Wariant maksymalny
SA 03	Średnia liczba pacjentów w programie w latach 2015 – 2016, por. rozdział 2.5.2.2.		Wariant prawdopodobny
SA 04			Wariant minimalny
SA 05			Wariant maksymalny
SA 06	Wpływ uwzględnienia kobiet w ciąży, kobiet karmiących: Na podstawie opinii ekspertów		Wariant prawdopodobny
SA 07			Wariant minimalny
SA 08			Wariant maksymalny
SA 09	Pełne zużycie infliksymabu (100% leczonych w trakcie roku)		Wariant prawdopodobny
SA 10			Wariant minimalny
SA 11			Wariant maksymalny
SA 12	Pominięcie zabiegów chirurgicznych [123]		Wariant prawdopodobny
SA 13			Wariant minimalny
SA 14			Wariant maksymalny
SA 15	Dodatkowa hospitalizacja przy ocenie skuteczności indukcji leczenia [123]		Wariant prawdopodobny
SA 16			Wariant minimalny
SA 17			Wariant maksymalny
SA 18	Koszt dodatkowej opieki [123]	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 19			Wariant minimalny
SA 20			Wariant maksymalny
SA 21		95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 22			Wariant minimalny
SA 23			Wariant maksymalny
SA 24	2 dniowy pobyt podczas każdego podawania infliksymabu w programie		Wariant prawdopodobny
SA 25			Wariant minimalny
SA 26			Wariant maksymalny
SA 27	Masa ciała chorych	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 28			Wariant minimalny
SA 29			Wariant maksymalny
SA 30		95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 31			Wariant minimalny
SA 32			Wariant maksymalny

SA 33		opinia ekspertów [123]	Wariant prawdopodobny
SA 34			Wariant minimalny
SA 35			Wariant maksymalny
SA 36		Dorosłych: 61,94 [91]	Wariant prawdopodobny
SA 37			Wariant minimalny
SA 38			Wariant maksymalny
SA 39		Dorosłych: 68,1 [66]	Wariant prawdopodobny
SA 40			Wariant minimalny
SA 41			Wariant maksymalny
SA 42		Uwzględnienie limitowania przez Flixabi	Wariant prawdopodobny
SA 43	Wariant minimalny		
SA 44	Wariant maksymalny		

W ramach analizy wrażliwości testowano najważniejsze założenia strukturalne i wartości parametrów modelu Analizy ekonomicznej [123], którego wyniki wykorzystano przy ocenie średnich rocznych kosztów generowanych przez pacjentów z analizowanej populacji; wykorzystano również newralgiczne założenia dotyczące wielkości populacji docelowej.

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Remsima® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w innych wskazaniach (reumatoidalne zapalenie stawów, ciężka postać lub postać z przetokami okołoodbytowymi choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, umiarkowana i ciężka łuszczycyca) [37].

Nie są dostępne informacje pozwalające określić wszystkie wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, tj. pacjentów będących beneficjentami proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu B.32.

Niemniej jednak eksperci kliniczni wskazują, że część pacjentów z analizowanej populacji może aktualnie stosować infliksymab podczas hospitalizacji wg JGP.

Na podstawie komunikatu DGL NFZ [45] ustalono, że w okresie od stycznia do maja 2018 roku kwota refundacji za wnioskowaną technologię stosowaną w innych wskazaniach niż dotyczy niniejsza analiza

3.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego

3.2. Wariant prawdopodobny



wyniosła 7 376 059,99 PLN. W przypadku wnioskowanego wskazania składowa kosztu obejmującego kwotę refundacji za wnioskowaną technologię nie istnieje (lek nie stosowany lub podawany podczas hospitalizacji rozliczanej w systemie JGP).

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

Tabela 19. Ocena aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego (dane dla 2018 roku).

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczebność populacji			
Całkowita liczebność	705	316	1395
Pacjenci stosujący infliksymab w JGP	192	103	304
Wydatki z budżetu NFZ			
Koszt podawania infliksymabu w JGP	5 395 804	2 902 871	8 533 862
Koszt standardowej opieki medycznej	7 076 938	3 064 014	14 473 785
Sumaryczne	12 472 743	5 966 885	23 007 648

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że aktualne wydatki na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji wynoszą około 12,5 mln PLN rocznie (maksymalny zakres: od 6 do 23 mln PLN).

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej prawdopodobny wariant wielkości populacji przedstawiono w tabeli poniżej.



W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Remsima® wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” spowoduje, przy prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych, wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację świadczeń gwarantowanych pacjentom z analizowanej populacji.

[REDACTED]

Wyniki rozpatrujące prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego będzie związane ze zmianą całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie:

[REDACTED]

w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

[REDACTED]

w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.



3.3. Wariant minimalny

3.3. WARIANT MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej wariant minimalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach programu lekowego.



	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- 3.3. Wariant minimalny
- 3.4. Wariant maksymalny



Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leku Remsima® wynoszącym, przy scenariuszu minimalnym wielkości populacji:

[REDACTED]

w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

[REDACTED]

w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki scenariusza minimalnego wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego będzie związane ze zmianą całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie:

[REDACTED]

w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

[REDACTED]

w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

3.4. WARIANT MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej wariant maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

3.4. Wariant maksymalny



		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
-				



Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leku Remsima® wynoszącym, przy scenariuszu maksymalnym wielkości populacji:

[REDACTED]

w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

[REDACTED]

w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki scenariusza maksymalnego wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego będzie związane ze zmianą całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego na poziomie:

[REDACTED]

w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

[REDACTED]

w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki w arkuszu „SA BIA” modelu dołączonego do opracowania.



3.5. Analiza wrażliwości

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Liczba pacjentów								Różnica w wydatkach, bez RSS								Różnica w wydatkach, z RSS								
SA																									
00																									



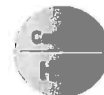
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniewskiego-Crohna w ramach programu lekowego.

Nr	Liczba pacjentów								Różnica w wydatkach, bez RSS								Różnica w wydatkach, z RSS							
SA 15																								



3.5. Analiza wrażliwości

Nr	Liczba pacjentów					Różnica w wydatkach, bez RSS					Różnica w wydatkach, z RSS							



[REDACTED]

Największy wpływ na inkrementalne zmiany netto wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację porównywanych scenariuszy (nowy vs. istniejący) zaobserwowano w przypadku:

- uwzględnienia opcjonalnej metody prognozowania liczby pacjentów leczonych aktualnie w programie (średnia z lat 2015 -2017; zmiana od -54% do +22% względem wyników analizy podstawowej);
- założenia pełnego zużycia infliksymabu wśród pacjentów leczonych w programie w danym roku (zmiana od +44% do +58% względem wyników analizy podstawowej);
- zmiany wysokości kosztu standardowej opieki medycznej w zakresie 95% przedziału ufności (zmiana od -29% do +20% względem wyników analizy podstawowej);

[REDACTED]

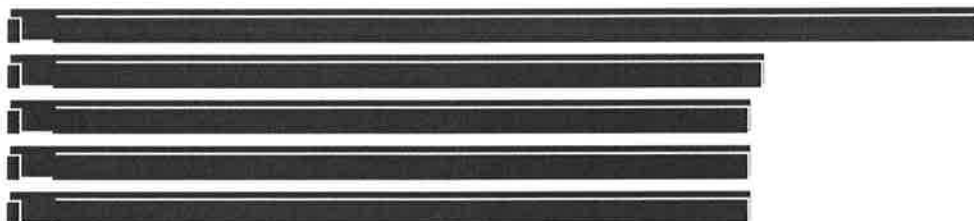
W przypadku pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości zaobserwowane zmiany nie przekraczały $\pm 25\%$ wyników analizy podstawowej. Testowanie założeń w zakresie masy ciała pacjentów z analizowanej populacji spowodowało zmianę wyników analizy w zakresie od -7% do +9%. Pominięcie zabiegów chirurgicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji [123] spowodowało wzrost obserwowanych dodatkowych nakładów finansowych o 1%, podczas gdy uwzględnienie dodatkowej hospitalizacji pacjenta w programie przy ocenie skuteczności leczenia i przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu do 2 dni przy każdym podawaniu infliksymabu spowodowało wzrost dodatkowych nakładów finansowych o odpowiednio 2-5% i 10-17%.

3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu proponowanej modyfikacji spowoduje wzrost wydatków z całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.



W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wdrożenie proponowanej zmiany realizacji programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na refundację leku Remsima® na poziomie:



w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima® w Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach lekowych wymagać będzie dodatkowych nakładów



Mając na uwadze fakt, iż obserwowane różnice w wydatkach z perspektywy płatnika publicznego wynikają przede wszystkim z wykorzystania infliksymabu w miejsce opcjonalnych interwencji, tj. schematu „placebo” oraz stosowania infliksymabu w ramach JGP (koszt leku jest głównym czynnikiem

wpływającym na wysokość inkrementalnych zmian całkowitych wydatków), obserwowane różnice w całkowitych wydatkach na realizację scenariusza nowego w miejsce scenariusza istniejącego z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej z maksymalnym zakresem niepewności wyników analizy podstawowej od -70% do 115% w przypadku wariantu analizy nieuwzględniającego proponowane porozumienie podziału ryzyka oraz od -71% do 120% w przypadku wariantu uwzględniającego proponowane porozumienie podziału ryzyka.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

Tabela 24. Zużycie zasobów medycznych w ramach wariantu prawdopodobnego.









































		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Liczba refundowanych opakowań Remsima®				
				
				
				
				
Liczba świadczeń JGP związanych z leczeniem infliksymbem	Rok 1	0,0	818,0	-818,0
	Rok 2	0,0	1 559,3	-1 559,3
	Rok 3	0,0	1 565,7	-1 565,7
	Rok 4	0,0	1 663,3	-1 663,3
	Rok 5	0,0	1 745,3	-1 745,3

Tabela 25. Zużycie zasobów medycznych w ramach wariantu minimalnego.

		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Liczba refundowanych opakowań Remsima®				
				
				
				
				
Liczba świadczeń JGP związanych z leczeniem infliksymbem	Rok 1	0,0	411,9	-411,9
	Rok 2	0,0	778,6	-778,6
	Rok 3	0,0	708,5	-708,5
	Rok 4	0,0	675,9	-675,9
	Rok 5	0,0	676,2	-676,2

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



Tabela 26. Zużycie zasobów medycznych w ramach wariantu maksymalnego.

		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Liczba refundowanych opakowań Remsima®	Rok 1	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
Liczba świadczeń JGP związanych z leczeniem infliksymabem	Rok 1	0,0	1 352,0	-1 352,0
	Rok 2	0,0	2 472,2	-2 472,2
	Rok 3	0,0	2 362,7	-2 362,7
	Rok 4	0,0	2 523,4	-2 523,4
	Rok 5	0,0	2 693,5	-2 693,5

5. ANALIZA WPLYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

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

6. ANALIZA WPLYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego.

Stosowanie produktu leczniczego Remsima® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymagań na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie infliksymabem pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z ciężką postacią CD i/albo ośrodki realizujące program lekowy dla wnioskowanej technologii stosowanej w innych wskazaniach.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Remsima® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka



medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Remsima® z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Niemniej jednak dodatkowe oszczędności wynikające ze zmniejszonej utraty produktywności prawdopodobnie będą manifestować się w dłuższym horyzoncie czasowym niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu. Brakuje również szczegółowych informacji na temat wpływu aktywności CD na wysokość składek do Zakładu Ubezpieczeń Społecznych lub wydatków z budżetu tego podmiotu. Dane prezentowane w badaniu [59] są niewystarczające do tego typu analizy.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej (wrzesień 2018), pacjent z analizowanej populacji ma ograniczone możliwości skorzystania z efektywnego leczenia farmakologicznego; aktualnie polega ono przede wszystkim na przewlekłym przyjmowaniu sterydów. 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].

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 w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych i wyłącznie przez gastroenterologów) odnośnie dostępu do leczenia biologicznego wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w Polsce są jednymi 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.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować



wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Wyższa skuteczność wnioskowanej technologii wynikająca z przedłużenia okresu jej stosowania w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych [41], [123] może przełożyć się na istotny wzrost poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [123]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [123] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.



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

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski. Rozważany problem decyzyjny dotyczy aspektu, który może być opisany i wyjaśniony wyłącznie przez ekspertów z zakresu praktyki klinicznej leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna z Polski.

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

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego realizacji programu lekowego umożliwiającego stosowanie infliksymabu wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

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

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [123] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że objęcie refundacją leczenia infliksymabem pacjentów z analizowanej populacji spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego.

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

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazały, że finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie choroby

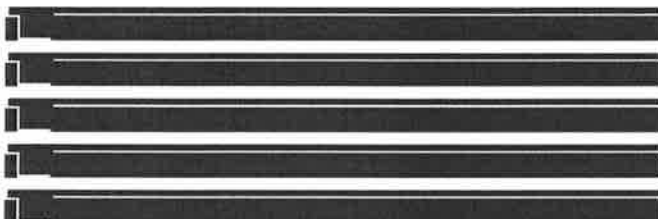


Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50.0)” wśród pacjentów z analizowanej populacji związane będzie ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych tylko na refundację ceny produktu leczniczego Remsima® został oszacowany na poziomie:



w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

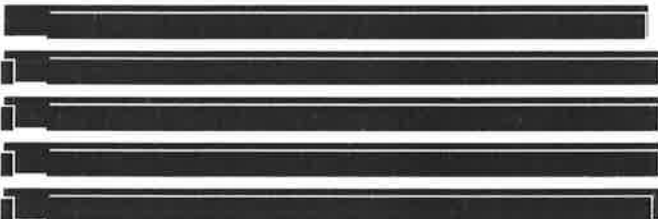


w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych wynoszących:



w przypadku pominięcia proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

W ramach analizy wrażliwości wykazano stabilność wniosków z analizy podstawowej. Maksymalny zakres niepewności wyników analizy podstawowej ustalono: od -77% do 128% w przypadku wariantu



analizy nieuwzględniającego proponowane porozumienie podziału ryzyka oraz od -78% do 134% w przypadku wariantu uwzględniającego proponowane porozumienie podziału ryzyka.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundacje leków a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Tym samym uznano, że istnieje konieczność przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej.



12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: sierpień 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] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 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/ (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.
- [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 (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 (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.
- [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 (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.
- [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: wrz 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 α 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
- [68] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. 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
- [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
- [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
- [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
- [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
- [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
- [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
- [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
- [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
- [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



- [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.
- [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.
- [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.
- [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, Ryzko J, Jankowski P, Śladek M, Wasilewska A, Szczepanik M, Sienkiewicz E, Szaflarska-Popławska A, Więcek S, Czaja-Bulsa G, Korczowski B, Maślana 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- α) 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- α 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] Wytoczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2018. <http://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytoczne+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, Gulácsi L, Péntek M, Gecse KB, Dignass A, Halfvarson J, Gomollón F, Baji P, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL, Brodsky 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
- [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
- [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 zeszytniającego 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
- [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
- [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 JJ, 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- α -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- α 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
- [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
- [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
- [119] Katalog współczynników. Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. 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
- [123] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2018 roku.



13. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	13
Tabela 2. Wyniki badania kwestionariuszowego: odsetek pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach JGP.	18
Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	19
Tabela 4. Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana (wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [30]).	25
Tabela 5. Liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” [78]-[82],[118].	26
Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów aktualnie stosująca leki biologiczne w programie B.32.	27
Tabela 7. Kształt rynku sprzedaży preparatów infliksymabu w Polsce.	28
Tabela 8. Wyniki badania kwestionariuszowego: docelowy wzrost liczby pacjentów leczonych w programie po wprowadzeniu proponowanej zmiany.	28
Tabela 9. Wyniki badania kwestionariuszowego: odsetek pacjentów z analizowanej populacji mający docelowo dostęp do leczenia biologicznego w programie B.32. (po wzroście aktywności ich choroby).	29
Tabela 10. Wyniki badania kwestionariuszowego: wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po umożliwieniu leczenia kobiet w ciąży i kobiet karmiących.	30
Tabela 11. Odsetek kobiet wśród chorych na CD włączonych do badania [59].	30
Tabela 12. Docelowy wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych biologicznie w celu zachowania równowagi płci (po 50%).	31
Tabela 13. Wyniki badania kwestionariuszowego: wzrost liczebności populacji pacjentów w programie po zmianie kryteriów ponownego włączenia do programu.	32
Tabela 14. Podsumowanie liczebności populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	33
Tabela 15. Walidacja wyników oceny liczebności analizowanej populacji: rozpowszechnienie leczenia biologicznego wśród chorych na CD korzystających z farmakoterapii.	34
Tabela 16. Koszty uwzględnione w opracowaniu. Szczegóły w [123].	35
Tabela 17. Charakterystyka wariantów oceny wielkości populacji docelowej (dotyczy analizy podstawowej) i parametry analizy wpływu na budżet.	39
Tabela 18. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	41
Tabela 19. Ocena aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego (dane dla 2018 roku).	43
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	44
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	47
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet (w PLN). Wariant maksymalny.	50
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości.	53
Tabela 24. Zużycie zasobów medycznych w ramach wariantu prawdopodobnego.	58
Tabela 25. Zużycie zasobów medycznych w ramach wariantu minimalnego.	58
Tabela 26. Zużycie zasobów medycznych w ramach wariantu maksymalnego.	59



Tabela 27. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.73



14. SPIS RYSUNKÓW

- Rysunek 1. Struktura polskiej populacji pacjentów z CD kwalifikująca się do leczenia biologicznego w horyzoncie czasowym BIA: (A) wariant prawdopodobny, (B) wariant minimalny i (C) wariant maksymalny wielkości populacji docelowej.....22
- Rysunek 2. Prognoza liczby pacjentów leczonych w programie B.32. w jego istniejącej formie. Przerwanymi liniami oznaczono 95% przedział predykcji.27



15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 27. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	wrz 2018; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	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 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 wrz 2018 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.4.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.4.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.4.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.4.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	Tabela 14.	-



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnica w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> • <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w Tabeli 17.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdziały 3.2. – 3.5.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdziały 3.2. – 3.5.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają 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 komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.; arkusz „Bad.kwestionariuszowe” modelu; rozdział 12.3. analizy ekonomicznej [123]	Szczegóły na temat badania ankietowego w analizie ekonomicznej
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytucznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a 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;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia

