



**UZUPEŁNIENIE**

**PRODUKT LECZNICZY REMSIMA® (INFLIKSYMAB,  
PROSZEK DO SPORZĄDZANIA KONCENTRATU  
ROZTWORU DO INFUZJI) STOSOWANY W LECZENIU  
PACJENTÓW Z ŚREDNIO CIĘŻKĄ CHOROBA  
LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**

Kraków, wrzesień 2018

W odpowiedzi na pismo numer OT.4331.24.2018.TI.2 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Remsima® (infiximum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. proszku., kod EAN 5909991086305; we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, przesyłamy wyjaśnienia w sprawie wskazanych niezgodności.

#### Uwaga AOTMiT numer I - Analiza kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet

W dołączonych do wniosku refundacyjnego analizach HTA rozpatrywano tylko i wyłącznie populację dzieci, młodzieży i dorosłych chorych na umiarkowaną, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna, natomiast **nie uwzględniono populacji kobiet w ciąży i karmiących piersią z umiarkowaną i ciężką postacią choroby oraz populacji pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby ponownie kwalifikowanych** do programu lekowego. Zdaniem Agencji analizy HTA powinny zostać przeprowadzone dla populacji zdefiniowanej zgodnie z kryteriami włączenia do **uzgodnionego programu lekowego**.

W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie całości **§ 4, 5 i 6 Rozporządzenia**.

Dodatkowo należy podkreślić, że nieuwzględnienie uzgodnionej treści programu lekowego w procesie badania ankietowego przeprowadzonego wśród czterech ekspertów klinicznych, może skutkować błędnym oszacowaniem między innymi:

- rocznej liczby osób, u których będzie stosowana wnioskowana technologia, jeśli wniosek o objęcie refundacją albo o podwyższenie ceny zostanie rozpatrzony pozytywnie;
- 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;
- aktualnej praktyki klinicznej w populacji zgodnej z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

## **ODPOWIEDŹ**

Wspomniane dodatkowe grupy pacjentów wynikają z modyfikacji kryteriów włączenia do programu B.32. uzgodnionych na etapie konsultacji jego treści z Ministerstwem Zdrowia i ekspertami klinicznymi, czyli po zakończeniu przedmiotowych analiz.

Mając na celu przedstawienie AOTMiT jak najbardziej odpowiednich analiz, w trakcie dodatkowej ich aktualizacji:

- oceniono skuteczność infliksymabu w tych grupach chorych na etapie uzupełnienia Analizy klinicznej;
- raport z analizy ekonomicznej został rozszerzony o opisy uwzględniające te grupy chorych (wytłumaczono adekwatność wyników analizy również wśród chorych z tych grup);
- ekspertom klinicznym uczestniczącym w pierwotnym badaniu kwestionariuszowym zadano dodatkowe pytania związane z modyfikacją kryteriów włączenia do programu B.32. uzgodnionych na etapie konsultacji jego treści z Ministerstwem Zdrowia i ekspertami klinicznymi;
- model i raport z analizy wpływu na budżet został zbudowany od początku w oparciu o aspekty związane z tymi grupami chorych.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje, że:

- objęcie refundacją kobiet w ciąży i kobiet karmiących nie spowoduje istotnego wzrostu liczebności populacji pacjentów w programie;
- newralgiczne kryteria ponownego włączenia do programu nie uległy zmianie, co nawet przy rozszerzeniu kryterium dotyczącego nasilenia objawów choroby nie spowoduje istotnego wzrostu liczebności populacji pacjentów w programie zgodnie z opiniami ekspertów;
- nie ma dowodów świadczących, że skuteczność infliksymabu względem placebo jest istotnie różna w przedmiotowych grupach chorych. Adekwatnym założeniem wydaje się przyjęcie takiego samego efektu jak w całej populacji chorych włączanych do badań klinicznych.

Dostępne dowody naukowe świadczą, że stosowanie leków biologicznych wśród kobiet w ciąży lub kobiet karmiących jest bezpieczne zarówno dla pacjentek jak i ich dzieci.

### **Uwaga AOTMiT numer II – aktualność przedstawionej dokumentacji**

Informacje zawarte w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet są nieaktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (**§ 2 Rozporządzenia**). W analizach nie uwzględniono danych kosztowych pochodzących z komunikatu DGL (z dnia 05.02.2018), aktualnych na dzień złożenia wniosku.

## **ODPOWIEDŹ**

Komunikat DGL NFZ z dnia 5 lutego 2018 roku opublikowano w okresie pomiędzy zakończeniem analiz ekonomicznych a momentem złożenia wniosku refundacyjnego. Przedstawia on liczbę zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji za leki w okresie styczeń-październik 2017 roku.

Niemniej jednak mając na uwadze, iż wspomniany komunikat dodawał wyłącznie jeden miesiąc danych refundacyjnych w odniesieniu do komunikatu uwzględnionego w analizach przedkładanych AOTMiT (Komunikat DGL NFZ z 18 grudnia 2017 roku; styczeń-wrzesień 2017) wpływ jego uwzględnienia na wyniki nie jest istotny.

Mając na celu przedstawienie Agencji aktualnych danych, dane kosztowe (dane refundacyjne raportowane w komunikatach DGL NFZ, obwieszczenie Ministra Zdrowia, rozporządzenia Prezesa NFZ) uwzględnione w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet zostały zaktualizowane do września 2018 roku. Uwzględniono aktualny komunikat DGL NFZ (za okres styczeń-maj 2018), aktualne rozporządzenia Prezesa NFZ i Obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 września 2018 roku.

### **Uwaga AOTMiT numer III – Analiza Kliniczna**

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (**§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia**). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (ACG 2018, WGO 2015, ACA 2013) jednym z zalecanych schematów terapeutycznych w populacji z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna jest inny inhibitor TNF - adalimumab. W związku z powyższym należałoby rozważyć produkt leczniczy Humira (adalimumab) jako technologię opcjonalną do oceny.

## **ODPOWIEDŹ**

Adalimumab jest rekomendowany przez wytyczne kliniczne w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, jednak na chwilę obecną jest w Polsce refundowany jedynie w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Celem aktualnej analizy klinicznej była ocena efektywności infliksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów ze średnio ciężką chorobą Leśniowskiego-Crohna, a więc w populacji niezgodnej z tą, wobec której refundowany jest adalimumab stąd zdecydowano o nieuwzględnieniu tego leku biologicznego jako komparatora dla interwencji wnioskowanej. Wychodząc jednak naprzeciw sugestii analityków Agencji uwzględniono również adalimumab jako hipotetyczny, przyszły komparator dla wnioskowanej technologii. W ramach

zmodyfikowanych analiz przeprowadzono porównanie kliniczne adalimumabu z infliksymabem jak również poszerzono zakres analizy ekonomicznej dla Remsima® o porównanie z adalimumabem; założono finansowanie adalimumabu w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu analogicznych zasad jak są proponowane dla wnioskowanej technologii; uwzględniono również standardowe dawkowanie adalimumabu.

Należy podkreślić, że zgodnie z akceptowanym przez AOTMiT podejściem przy poprzednich analizach dla infliksymabu, w ramach dokumentacji dołączonej do aktualnego wniosku refundacyjnego wybór komparatorów oparto w pierwszej kolejności na interwencjach, które w polskiej praktyce klinicznej będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Ankietowani eksperci kliniczni wskazali, że w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanie infliksymabu zastąpi przede wszystkim przewlekłą terapię sterydami. W związku z powyższym najprawdopodobniej wdrożenie u pacjentów terapii infliksymabem pozwoli na zmodyfikowanie schematu standardowej opieki poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na sterydy u tych chorych. Z powyższych powodów uznano, że najbardziej odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem (dodanym do najlepszej standardowej opieki) jest zastosowanie placebo (dodane do najlepszej standardowej opieki, uwzględniającej również stosowanie sterydów).

#### **Uwaga AOTMiT numer IV – Analiza ekonomiczna**

W analizie wrażliwości **pominięto** istotny parametr modelu (**§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia**). W analizie wrażliwości wnioskodawca nie testował:

- dłuższego horyzontu czasowego (dożywotniego). Zgodnie z wytycznymi Agencji, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Rozpatrywanie wydatków związanych z leczeniem w długiej perspektywie czasowej uzasadnione jest przewlekłym charakterem choroby i brakiem możliwości leczenia przyczynowego. Dodatkowo w związku z możliwością ponownego włączenia do programu lekowego długość leczenia IFX przekroczy 2 – letni horyzont czasowy. Dożywotni horyzont został zastosowany we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla produktu Remsima® w chorobie Leśniowskiego-Crohna (chLC): *„Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich*. Centrum HTA. Kraków, wrzesień 2015”.
- analizy minimalizacji kosztów porównującej koszt stosowania IFX w ramach uzgodnionego programu lekowego i IFX rozliczanego w ramach procedury JGP.

Oszacowania, w analizie ekonomicznej **nie są dokonywane** w dożywotnym horyzoncie czasowym (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia).

## **ODPOWIEDŹ**

### **Horyzont czasowy analizy ekonomicznej**

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

Pacjent włączany do proponowanego programu lekowego może w nim pozostać przez maksymalnie dwa lata. Po tym okresie może być ponownie włączony do leczenia biologicznego również na okres do 2 lat.

Mając na celu uproszczenie modelu decyzyjnego (mniej niepewnych parametrów i założeń) w analizie ekonomicznej konserwatywnie pominięto okres pomiędzy kolejnymi 2-letnimi okresami leczenia i założono, że ponowne leczenie biologiczne w programie będzie tak samo kosztowo-użyteczne jak pierwsze leczenie.

Przedstawione powyżej podejście jest konserwatywne, gdyż pomija korzystne aspekty dla wnioskowanej technologii:

**1)** pominięta przerwa pomiędzy kolejnymi okresami leczenia z wysokim prawdopodobieństwem obniża efekty kliniczne wnioskowanej technologii. Utrzymująca się remisja/odpowiedź na leczenie po zakończeniu stosowania infliksymabu zwiększałaby obserwowane dodatkowe efekty kliniczne (np. QALY) bez ponoszenia kosztu leku. Świadczą o tym m.in. wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Holko i wsp., 2018 (Pharmacoeconomics; 36(7):853-865). We wspomnianej analizie (uwzględniającej horyzont dożywotni, ponowne zastosowanie leków biologicznych oraz sekwencję leków biologicznych) wykazano opłacalność stosowania nowych, drogich leków biologicznych, ale wyłącznie przy uwzględnieniu ograniczonego czasowo leczenia biologicznego. W przypadku „ciągłego” leczenia biologicznego, który bliższy jest wynikom analizy dla wnioskowanej technologii, nie wykazano opłacalności nowych leków biologicznych,

**2)** ponowne zastosowanie leku biologicznego po wcześniejszej odpowiedzi i przerwie w przyjmowaniu tego leku może wiązać się z wyższym prawdopodobieństwem remisji klinicznej czy odpowiedzi na leczenie niż przy pierwszym podaniu leku. Niemniej jednak brakuje dowodów wskazujących ilościowo ten efekt względem komparatora (kontynuacja braku podawania leku biologicznego). Przy braku innych danych w opracowaniu założono, że względny efekt infliksymabu będzie taki sam zarówno dla pierwszego leczenia biologicznego jak i ponownego leczenia biologicznego,

**3)** potencjalny wpływ leczenia biologicznego na przeżycie pacjenta. Kilka doniesień naukowych (por. Am J Gastroenterol. 2018;113(3):384-95, Am J Gastroenterol. 2018; 113(3):405-13 i J Crohns Colitis. 2017;11(6):680-9) wskazuje bezpośrednio lub pośrednio, że stosowanie leków biologicznych

(prawdopodobnie poprzez redukcję okresu ekspozycji na sterydy działające ogólnie) zmniejsza ryzyko zgonu wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Niemniej jednak jest potrzeba dalszych badań potwierdzających i/lub tłumaczących ten efekt. Uwzględnienie horyzontu dożywotniego wiązałoby się z koniecznością odniesienia się do tego aspektu leczenia biologicznego, co byłoby niezwykle trudne przy obecnym stanie wiedzy.

Modelowanie przedłożone AOTMiT przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim, gdyż brakuje jednoznacznych dowodów i danych świadczących o przebiegu choroby wśród pacjentów po zakończonym leczeniu biologicznym (np. jak długo utrzymuje się remisja, jak często nawroty i jak często pogorszenia względem pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie). Dostępne są jedynie dane dotyczące chorych kończących leczenie z remisją nie po zdefiniowanym czasie terapii (tylko w Polsce występuje sztywne ograniczenie czasowe terapii; w UK ograniczenie czasowe jest formalnie wprowadzone, ale możliwa jest również kontynuacja tego leczenia u większości pacjentów). Aspekt ten jest niezwykle ważny, ponieważ może doprowadzić do zmiany wniosków z analizy ekonomicznej dla znacznie droższych leków niż wnioskowana technologia. Przykładem są wyniki i wnioski z analizy przeprowadzonej przez Holko i wsp., 2018 (Pharmacoeconomics; 36(7):853-865), gdzie wykazano istotny wpływ zakładanego przebiegu choroby po zakończonym okresie leczenia biologicznego na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (tj. przy wysokim ryzyku nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego leczenie biologiczne wedolizumabem lub ustekinumabem było opłacalne; przy niskim – nieopłacalne). Aspekt ten dotyczyłby również niniejszej analizy, przy czym ze względu na różnice w cenach wnioskowanej technologii i leków ocenianych przez Holko i wsp., 2018 wnioski nie uległyby zmianie. Analiza ekonomiczna przedłożona AOTMiT wykazuje opłacalność wnioskowanej technologii bez zakładanego dodatkowego okresu występowania efektów leczenia po jego zakończeniu (tj. do kolejnego nawrotu choroby). Jak wspomniano wcześniej uwzględnienie tego aspektu jeszcze poprawiłoby wyniki.

Co więcej brakuje jednoznacznych dowodów świadczących, że zastosowanie leków biologicznych modyfikuje przebieg choroby w długoterminowej perspektywie, tj. również kilka miesięcy czy lat po zakończeniu leczenia z powodów innych niż klinicznych. Wyniki retrospektywnej analizy bazy danych NFZ przeprowadzonej przez Holko i wsp., 2018 (Front Pharmacol. 2018. 11;9:621) sugerują, że efekt leków biologicznych pod postacią redukcji zużycia głównych zasobów medycznych (zabiegi chirurgiczne, hospitalizacje, opakowania sterydów) obserwowany jest w Polsce przede wszystkim w trakcie leczenia biologicznego (analiza dotyczyła leczenia biologicznego ograniczonego do 1 roku).

Rozbudowanie modelu decyzyjnego do poziomu raportowanego przez Holko i wsp., 2018 (Pharmacoeconomics; 36(7):853-865) z jednej strony zwiększyłoby wiarygodność modelu poprzez bardziej dokładne odzwierciedlenie praktyki klinicznej i przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego, ale z drugiej strony wymagałoby większego grona parametrów niepewnych i przyjęcia znacznej liczby dodatkowych założeń.

Wykazanie opłacalności wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu konserwatywnego modelu, który został przedłożony AOTMiT (m.in. brak dodatkowego efektu po zakończeniu 2-letniego leczenia biologicznego; zabieg chirurgiczny związany z długoterminową odpowiedzią/remisją kliniczną) oznacza, że wnioskowana technologia byłaby jeszcze bardziej kosztowo-efektywna przy uwzględnieniu modelu rozbudowanego. Niemniej jednak obniżenie ICER związane z wprowadzeniem dodatkowych aspektów związanych z „przerywanym” stosowaniem leków biologicznych ograniczone byłoby przez niepewność dodatkowych założeń i parametrów niezbędnych do przeprowadzenia rozbudowanego modelowania.

Co więcej, przeprowadzenie modelowania w horyzoncie życia pacjenta jest niemożliwe przy aktualnej strukturze modelu. Model pomija długoterminowe, niekorzystne rokowania wśród pacjentów po zabiegu chirurgicznym. W modelu konserwatywnie założono, że po zabiegu chirurgicznym uzyskiwana jest odpowiedź na leczenie lub remisja kliniczna do końca horyzontu czasowego analizy. Dla krótkiego horyzontu czasowego w/w założenie jest zasadne, jednak zabieg chirurgiczny choroby Leśniowskiego-Crohna (w przeciwieństwie do kolektomii we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, czyli innej chorobie zapalnej jelit) nie powoduje trwałego wyleczenia lub trwałej odpowiedzi na leczenie.

W związku z uwagą AOTMiT model analizy ekonomicznej rozbudowano o możliwość uwzględnienia dłuższego horyzontu czasowego analizy (5 lat). Niemniej jednak autorzy modelu zalecają, aby w ramach dłuższego horyzontu czasowego pominięte zostały zabiegi chirurgiczne. Poczynione konserwatywne założenia w zakresie efektów zabiegów chirurgicznych w horyzoncie czasowym dłuższym niż kilkuletni mogą powodować, że interwencja związana z wyższym prawdopodobieństwem przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (placebo) może stawać się bardziej skuteczna niż w rzeczywistości. Dla kilkunastoletniego horyzontu czasowego placebo może wiązać się z wyższą liczbą QALY niż wnioskowana technologia przy takim założeniu, ale byłoby to rezultatem wyłącznie poczynionego założenia, które jest adekwatne wyłącznie dla krótkich okresów obserwacji.

Należy wspomnieć, że krótszy niż dożywotni horyzont czasowy uwzględniono również w niektórych analizach kosztów-efektywności dla leków biologicznych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna przedkładanych Agencji (por. niektóre warianty analizy z analizy weryfikacyjnej nr AOTMiT-OT-4351-49/2015, czy wszystkie warianty analiz ocenianych w analizach weryfikacyjnych nr AOTMiT-OT-4351-33/2015 i AOTMT-OT-4351-20/2014).

### **Analiza minimalizacji kosztów**

W ramach analizy ekonomicznej pierwotnie przedkładanej AOTMiT nie uwzględniano komparatorów zawierających taką samą substancję czynną stosowaną przez taki sam okres, a różniącą się wyłącznie sposobem rozliczania kosztu z NFZ.



Aktualne analizy zostały rozbudowane o wspomniane porównanie. Przy czym na uwagę zasługuje wysoka niepewność związana ze sposobem rozliczania podawania leków biologicznych w ramach JGP. Może się ona istotnie różnić pomiędzy świadczeniodawcami. Wygenerowane straty na rozliczaniu kosztu leków biologicznych w ramach JGP świadczeniodawca może kompensować w ramach innych świadczeń. Takie podejście nie jest możliwe w ramach rozliczania kosztu tego leczenia w programie lekowym. Oznacza to, że uwzględnienie takiego porównania na etapie analizy ekonomicznej sprowadza się do oceny opłacalności wnioskowanej technologii względem „komparatora”, dla którego analiza kosztów cechuje się zupełnie odmienną precyzją niż analiza kosztów dla wnioskowanej technologii.

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

#### **Uwaga AOTMiT numer V - Analiza wpływu na budżet**

Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wynoszący 2 lata, jest **niewystarczający** do ustalenia równowagi na rynku (**§ § 6. ust. 2 Rozporządzenia**). Biorąc pod uwagę możliwość ponownego włączenia do programu lekowego populacji pacjentów dorosłych i populacji pediatrycznej oraz możliwość finansowania produktu leczniczego Flixabi (wyznaczającego podstawę limitu dla grupy 1050.3, blokery TNF - infliksimab) w ramach uzgodnionego programu lekowego (w uzgodnionym programie lekowym nie ma wyszczególnionych zapisów dla konkretnych postaci handlowych infliksimabu), horyzont wynoszący 2 lata wydaje się niewystarczający.

#### **ODPOWIEDŹ**

W ramach analizy uwzględniono docelowe (tj. osiągnięte w momencie równowagi na rynku) zwiększenie liczby pacjentów w programie, niezależnie od tego czy u danego pacjenta leczenie biologiczne było przeprowadzane po raz pierwszy czy po raz kolejny, tj. po nawrocie po zakończonym skutecznym leczeniu.

W ramach obliczeń założono, że zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów leczonych po raz pierwszy i pacjentów leczonych ponownie po nawrocie choroby będzie takie same.

Dokładna analiza uwzględniająca wszystkie aspekty związane z powtórным włączeniem do programu wymaga dokładnych danych na temat struktury pacjentów aktualnie leczonych w programie oraz ryzyka ponownego włączenia do programu. Brakuje takich danych wśród pacjentów leczonych przez maksymalnie 2 lata. Dostępne dane dotyczą przerwania leczenia z powodów klinicznych (głęboka

remisja, długotrzymująca się remisja kliniczna) lub krótkotrwałych obserwacji chorych leczonych przez maksymalnie 1 rok (Holko i wsp., 2018; Front Pharmacol. 2018. 11;9:621).

Pomimo faktu, iż takie dane nie są aktualnie dostępne, w ramach analizy wpływu na budżet w trakcie uwzględnienia dodatkowych aspektów związanych z modyfikacją kryteriów włączenia do programu uzgodnionych na etapie konsultacji jego treści z Ministerstwem Zdrowia i ekspertami klinicznymi (czyli po zakończeniu przedmiotowych analiz) podjęto próbę przeprowadzenia modelowania w dłuższym horyzoncie czasowym.

Zmodyfikowano całą analizę wpływu na budżet, tworząc *de novo* model obliczeniowy. Niemniej jednak w ramach przeprowadzonych obliczeń nie zakładano ubiegania się podmiotów odpowiedzialnych za inne leki obecne aktualnie w programie B.32. o wnioskowane wskazanie. Zarówno sam fakt ubiegania się o dodatkowe wskazanie jak i moment tego zdarzenia zależy wyłącznie od podmiotu odpowiedzialnego za dany lek. Te dane nie są dostępne dla wnioskodawcy.

**Uwaga AOTMiT numer VI** - Dodatkowo, Agencja zwraca się z prośbą o wyjaśnienie populacji opisanej w analizie wpływu na budżet jako: „(...) populacji pacjentów mających dostęp do leczenia biologicznego wcześniej niż obecnie (liczba pacjentów stosujących  $\geq 1$  dawkę leku biologicznego)”.

## **ODPOWIEDŹ**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą progresywną i nawracającą. Oznacza to, że pacjent może żyć bez objawów choroby przez nawet długie okresy oddzielone okresami aktywnej choroby (z objawami). W przypadku aktywnej choroby, ze względu na progresywny jej charakter, pacjent może w fazie początkowej doznawać objawów o łagodnym nasileniu, które następnie mogą stopniowo ulegać pogorszeniu. Długość okresu występowania poszczególnych faz różniących się stopniem nasilenia objawów różni się między pacjentami. U niektórych wzrost aktywności choroby do poważnego poziomu może następować w ciągu kilku dni, a u niektórych – w ciągu miesięcy. U innych choroba może w ogóle nie osiągnąć poziomu poważnych objawów ze względu na skuteczne leczenie w pierwszych fazach. Rozróżnienie postaci choroby może dotyczyć maksymalnego poziomu objawów doznawanych zarówno w danym momencie lub ogólnie (w ciągu ostatniego roku, 5 lat, itd.) u danego pacjenta. Dotychczas pacjent, u którego występowały okresy ciężkiej postaci choroby pomimo standardowego leczenia zmuszony był „poczekać” na rozpoczęcie leczenia biologicznego do momentu stwierdzenia przez lekarza objawów o ciężkim nasileniu. W przypadku modyfikacji kryteriów włączenia, u niektórych pacjentów możliwe będzie wcześniejsze rozpoczęcie leczenia biologicznego w programie. Przykładowo, pacjent z umiarkowanymi objawami w danym tygodniu będzie mógł zostać włączony do proponowanego programu lekowego; w chwili obecnej taki pacjent musiałby odbywać kolejne wizyty u specjalisty w przeciągu kolejnych dni czy tygodni do momentu stwierdzenia ciężkiej postaci choroby.

Na uwagę zasługuje, że w/w aspekt nie ma wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet. Przy ocenie liczebności populacji docelowej wykorzystano dostępne informacje dotyczące całkowitej liczebności populacji pacjentów w programie, tj. pacjentów przyjmujących co najmniej jedną dawkę leku w programie. Tak zdefiniowana populacja uwzględnia pacjentów leczonych w programie przez pełny rok, ale również pacjentów leczonych tylko przez część roku (np. pacjentów rozpoczynających leczenie pod koniec roku, czy pacjentów kończących leczenie przed zakończeniem roku). Pomimo tak zdefiniowanej populacji, w ramach oceny zużycia zasobów medycznych i całkowitych wydatków z budżetu NFZ założono, że wszyscy nowi pacjenci rozpoczynają leczenie pierwszego dnia każdego roku. Ponieważ pacjent może rozpocząć leczenie w każdym momencie danego roku, standardowo przyjmuje się, że nowy pacjent włączany jest średnio w środku roku i jest leczony średnio przez okres nieprzekraczający 0,5 roku. Niemniej jednak w analizach, konserwatywnie przyjęto włączenie takiego pacjenta do programu na początku roku.

W ramach zmodyfikowanej analizy, uwzględniającej bardziej dokładne obliczenia i stopniowe osiągnięcie docelowego momentu stabilizacji osobno rozpatrywano pacjentów włączanych do programu w wyniku modyfikacji jego kryteriów dla wnioskowanej technologii (pierwszorazowe i kolejne włączenia, łącznie) oraz pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich. W obliczeniach tych uwzględniono takie same prawdopodobieństwo włączenia do programu w każdym momencie roku, co poskutkowało tym, że wyniki 2-letnie dla każdego chorego włączanego do programu manifestowały się przez 3 kolejne lata kalendarzowe (pół roku w Roku 1, pełny rok w Roku 2 i pół roku w Roku 3). Efektem tego zabiegu jest dokładniejsze odzwierciedlenie wydatków płatnika publicznego z rocznego budżetu bez zmiany sumarycznych wydatków z kilkuletniego budżetu. Pozostawiono natomiast inne założenie konserwatywne (zwiększające wydatki), tj. ocenę liczebności populacji na podstawie liczebności pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w programie i podobny okres leczenia w programie dla wszystkich pacjentów. Analogicznie jak w poprzedniej analizie zużycie zasobów oceniono na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej.