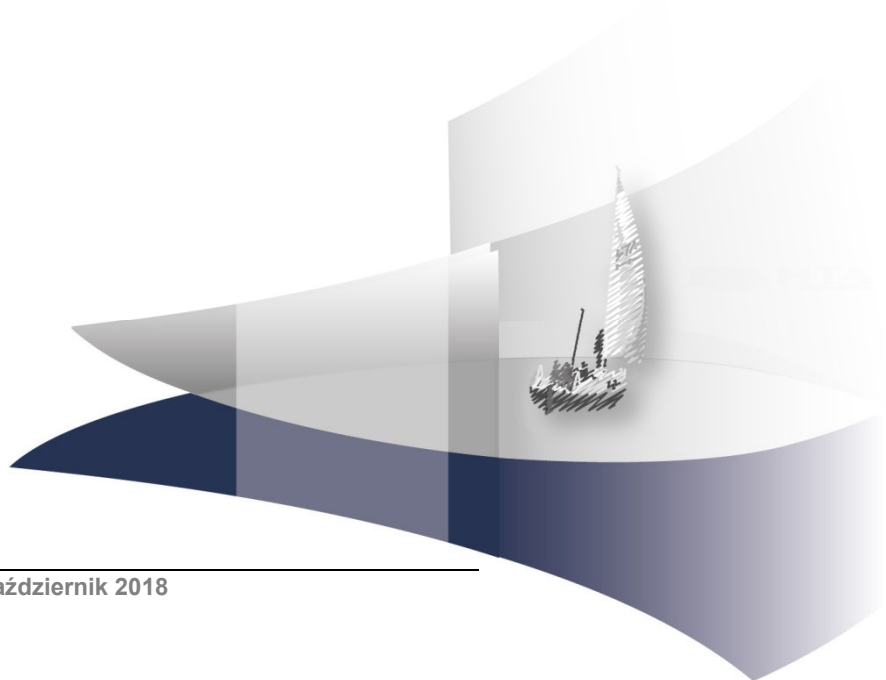


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

USTEKINUMAB (STELARA®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 3 listopada 2017 (wersja 1.0)

Analizę zmodyfikowano w ramach przeprowadzonej korekty danych oraz aktualizacji danych kosztowych i wyników. Wprowadzanie zmian zakończono 6 lipca 2018 roku.

4 października 2018 roku przygotowano wersję 2.0 analizy w ramach uzupełnienia zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	12
1.4. Interwencja oceniana	17
1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej	20
1.6. Założenia analizy	21
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	26
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	26
2.2. Forma analizy	26
2.3. Perspektywa analizy	27
2.4. Horyzont czasowy analizy	27
2.5. Efektywność	27
2.6. Populacja docelowa	34
2.7. Rozpowszechnienie uwzględnionych opcji terapeutycznych	55
2.8. Dawkowanie	59
2.9. Koszty	60
2.10. Obliczenia	66
2.11. Analiza wrażliwości	69
3. WYNIKI ANALIZY	71
3.1. Populacja docelowa	71
3.2. Scenariusz istniejący	73
3.3. Scenariusz nowy	76
3.4. Wydatki inkrementalne	79
3.5. Podsumowanie	81
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	83
4.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	83
4.2. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	95
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	107
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	107
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	107

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
anty-TNFα	Inhibitor czynnika martwicy nowotworów (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CDAI	Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (<i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
INF	Infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PL	Program Lekowy
PsA	Łuszczycowe zapalenie stawów (<i>Psoriatic Arthritis</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
UST	Ustekinumab

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ustekinumabu (Stelara®) w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia dorosłych pacjentów z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anti-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy łącznej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ustekinumabu będzie on finansowany w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia ChLC po wprowadzeniu odpowiednich zmian w jego opisie umożliwiających zastosowanie UST w drugiej lub trzeciej linii leczenia biologicznego. Projekt programu lekowego uwzględniający zmienione zapisy stanowi załącznik przedłożonego wniosku refundacyjnego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anti-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. Aktualnie finansowanie leków anti-TNF α ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ChLC odbywa się w ramach programu lekowego B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*. W ramach programu finansowane są dwa leki z grupy anti-TNF α – infliksymab (INF) i adalimumab (ADA). [1] Populacja docelowa obejmować będzie zatem pacjentów po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem co najmniej jednego z nich.

Leki anti-TNF α w leczeniu ChLC są finansowane ze środków publicznych w Polsce od 2008 roku. W ramach programu finansowano terapię INF i ADA – początkowo bez sztywnych ograniczeń dla czasu trwania terapii (z wyjątkiem kryteriów wyłączenia zdefiniowanych w oparciu o stan kliniczny pacjenta), od 2010 roku przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania leczenia INF i ADA w ramach programu równego 12 miesięcy, a od 2017 roku odpowiednio 24 miesiące dla INF (preparaty biopodobne INF Inflectra® i Remsima®) lub 12 miesięcy dla INF (preparat oryginalny Remicade®) i ADA. Wytyczne leczenia ChLC nie wskazują, który lek (ADA czy INF) należy stosować w pierwszej kolejności, a ich skuteczność w indukcji i podtrzymaniu jest podobna. W związku z tym w analizie przyjęto, że do roku 2016 INF i ADA stosowano zamiennie. Rozpowszechnienie infliksymabu i adalimumabu wśród pacjentów, którzy po raz pierwszy zostali zakwalifikowani do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego leczenia ChLC po 1 stycznia 2017 roku, określono zgodnie [redacted]. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie u pacjenta dokonywana jest zmiana stosowanej terapii biologicznej. W przypadku nawrotu choroby po zakończeniu terapii biologicznej w związku z osiągnięciem maksymalnego czasu jej trwania założono, że pacjenci otrzymują leczenie tym samym preparatem, który okazał się uprzednio skuteczny.

Liczebność populacji docelowej została wyznaczona w wyniku kompilacji danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.32, danych o efektywności terapii biologicznych w leczeniu populacji

docelowej, informacji o zasadach refundacji rozważanych leków w terapii ChLC w Polsce [REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków biologicznych,
- koszty podania leków biologicznych,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii w programie lekowym,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty BSC,
- koszt zabiegów chirurgicznych.

W scenariuszu istniejącym (negatywna decyzja refundacyjna) założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania ustekinumabu w leczeniu ChLC. Natomiast w scenariuszu nowym (pozytywna decyzja refundacyjna) założono, że ustekinumab będzie finansowany w leczeniu ChLC w ramach programu lekowego B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* po uwzględnieniu odpowiednich zmian w jego zapisach.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [REDACTED]

■ Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ustekinumabu (Stelara®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką (>300 pkt. w skali CDAI, ang. *Crohn's Disease Activity Index*) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC, ang. *Crohn's disease*), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

1.2. Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC, ang. *Crohn's disease*) jest zaliczana do nieswoistych chorób zapalnych jelit. To ogniskowe, pełnościenne, przeważnie ziarniniakowe zapalenie przewodu pokarmowego, mogące dotyczyć zarówno wszystkich warstw ściany, jak i odcinków przewodu pokarmowego. Najczęściej zlokalizowane jest w końcowym odcinku jelita cienkiego (jelito kręte) lub na początku jelita grubego (obszar krętniczo-kątnicy). [2]

W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ChLC odcinkowego zapalenia jelit określana jest kodem ICD–10 K50. W ramach klasyfikacji wyodrębniono:

- ChLC jelita cienkiego (K50.0): odcinkowe zmiany w dwunastnicy, jelicie krętym (również dotyczy odcinka końcowego) oraz w jelicie czczym,
- ChLC jelita grubego (K50.1): dotyczy obszarów jelita krętego, okrężnicy (zarówno odcinkowe, jak i ziarniniakowe) oraz prostnicy,
- inne postacie ChLC (K50.8),
- nieokreślona postać ChLC (K50.9). [2]

Ogólnoświatowe dane epidemiologiczne wskazują na duże zróżnicowanie zapadalności i chorobowości ChLC związane z m.in. miejscem zamieszkania, płcią i wiekiem. Zapadalność w Europie wynosi od 0,5 do 11,4 przypadków na 100 000 ludności rocznie, a chorobowość zawiera się w przedziale 1,5–322 na 100 000 ludności. Największą zapadalność obserwuje się w Europie Północnej i Europie Zachodniej a najniższą w Europie Środkowo-Wschodniej i Europie Południowej. W regionach charakteryzujących się wysoką zapadalnością pozostaje ona na niezmiennym poziomie w czasie. Ogólna sytuacja epidemiologiczna ChLC w Polsce nie jest dokładnie poznana. Ocenę sytuacji epidemiologicznej ChLC w Polsce utrudnia brak pełnych i aktualnych danych. Odnalezione informacje, dotyczące szacunkowej liczby chorych na ChLC w Polsce, są niejednoznaczne. Szacuje się, że obecnie w Polsce na ChLC choruje od około 2 tys. do 30 tys. osób. W Krajowym Rejestrze ChLC w Polsce jest zarejestrowanych 6294 chorych w 95 różnych ośrodkach (stan na dzień 2 czerwca 2017 roku), lecz nie są to wszyscy pacjenci w Polsce. [2]

Pierwotna przyczyna ChLC nie została do końca poznana. ChLC to przewlekła choroba wieloczynnikowa, a mechanizm jej rozwoju uwzględnia współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych. U pacjentów z genetyczną predyspozycją w kontakcie z czynnikiem środowiskowym może dojść do rozwoju procesu zapalnego. [2]

ChLC to przewlekła choroba zapalna z okresami zaostrzeń i remisji. Obraz kliniczny choroby zależy od lokalizacji zmian, ponieważ proces zapalny może dotyczyć każdego z poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu. Najczęściej choroba zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego (łac. *ileitis terminalis*), jelicie cienkim i grubym (łac. *ileocolitis*) oraz samym jelicie grubym. Zmiany w jamie ustnej, górnej części przewodu pokarmowego występują u niewielkiego odsetka pacjentów. Do ogólnych, nieswoistych objawów ChLC należą uczucie dyskomfortu, osłabienie organizmu, gorączka o nieznanym przyczynie (u 30% chorych) oraz utrata masy ciała spowodowana utratą apetytu. Bardziej swoiste objawy ChLC zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. ChLC jest uznawana za chorobę nieuleczalną, wpływającą na jakość życia pacjentów, ich zdrowie psychiczne i fizyczne. [2]

ChLC związana jest z ryzykiem wystąpienia zarówno powikłań jelitowych, jak i pozajelitowych. Głównymi powikłaniami jelitowymi związanymi z chorobą są przetoki, ropnie oraz zwężenia. Powikłania pozajelitowe (20–30% przypadków) dotyczą najczęściej: układu kostnego (osteopenia, osteoporoza), układu krążenia (zakrzepica żylna, zatory), wątroby (stłuszczenie wątroby, rak wątroby), stawów (zapalenie stawów), skóry (rumień guzowaty, zgorzelińowe zapalenie skóry), oczu (zapalenie spojówek, zapalenie tęczówki). [2]

W przebiegu ChLC z powodu zaostrzenia lub powikłań przynajmniej połowa chorych musi być operowana. W ciągu 10 lat trwania ChLC 60% chorych będzie musiało przejść przynajmniej jedną operację, która daje szansę na uzyskanie remisji. Jednakże co drugi chory leczony chirurgicznie będzie wymagać reoperacji. [2]

Diagnostyka ChLC jest trudna, ponieważ obecnie nie ma jednego badania umożliwiającego rozpoznanie choroby. Czas rozpoznania ChLC pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów a postawieniem diagnozy może wynosić aż 5 lat. W 15% przypadków stwierdza się obecność powikłań charakterystycznych dla ChLC jak zwężenia, ropnie i przetoki. Często wyniki badań dodatkowych są niejednoznaczne, a typowym objawom klinicznym towarzyszą objawy nieswoiste. Dlatego w celu ustalenia diagnozy ważne jest połączenie objawów klinicznych choroby z wynikami badań laboratoryjnych, radiologicznych, endoskopowych oraz histopatologicznych. Rutynowe postępowanie diagnostyczne obejmuje wywiad medyczny, badania pomocnicze oraz rozpoznanie różnicowe. [2]

Do oceny aktywności klinicznej choroby najczęściej stosowany jest wskaźnik aktywności ChLC - CDAI (ang. *Crohn's disease activity index*). Sposób obliczania i interpretacji wskaźnika opiera się na najważniejszych objawach klinicznych, wynikach badań laboratoryjnych i obecności powikłań. Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 600. Wzrost sumy uzyskanych punktów oznacza nasilenie choroby. Zakres skali CDAI pozwala odróżnić aktywną postać choroby

(>150 pkt.) od remisji (<150 pkt.). Ze względu na nasilenie objawów klinicznych skala wyróżnia chorobę o małej (150–220 pkt.), umiarkowanej (220–450 pkt.) i dużej aktywności (>450 pkt.). Spadek wskaźnika CDAI o ≥ 100 pkt. lub o ≥ 70 pkt. oznacza pozytywną odpowiedź kliniczną na zastosowaną terapię. [2]

Aktualnie nie ma skutecznego sposobu całkowitego wyleczenia ChLC. Celem terapii powinno być zarówno ustąpienie objawów, jak i długotrwałe utrzymanie okresu remisji klinicznej i endoskopowej. Leczenie jest długotrwałe i wieloletnie, opierające się na ograniczeniu procesu zapalnego, zapobieganiu powikłaniom, rozwoju nowotworów i łagodzeniu przebiegu zaostrzeń. Istnieją dwie strategie leczenia: *step-up* oraz *top-down*. Pierwsza zakłada, że w razie nieskuteczności pierwszej terapii możliwe jest stosowanie coraz bardziej agresywnego leczenia. Druga zakłada stosowanie leczenia agresywnego od momentu diagnozy.

Postępowanie terapeutyczne zależy od lokalizacji zmian, nasilenia choroby i wystąpienia powikłań. Metody leczenia ChLC dzieli się na:

- leczenie zachowawcze nefarmakologiczne (leczenie niedoborów oraz leczenie żywieniowe dojelitowe lub pozajelitowe),
- leczenie zachowawcze farmakologiczne:
 - leczenie konwencjonalne (leki przeciwzapalne i immunosupresyjne),
 - antybiotykoterapię,
 - leczenie objawowe,
 - leczenie biologiczne (adalimumab – ADA, infliksymab – INF, ustekinumab – UST),
- leczenie operacyjne.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.3. Stan aktualny

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie liczebności trzech poniższych populacji zgodnie ze stanem aktualnym (za rok 2018):

- populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana,
- populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

W ostatnim podrozdziale przedstawiono oszacowanie aktualnych (za rok 2018) wydatków płatnika publicznego w ocenianej populacji chorych.

1.3.1. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego Stelara®

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Stelara® [3], Stelara® 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii. Natomiast wskazania do stosowania preparatów Stelara® 45 oraz 90 mg roztworu do wstrzykiwań obejmują, poza ChLC, łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów.

Szczegółowe wskazania rejestracyjne preparatów Stelara® przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Stelara® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Populacja	Wskazanie
Stelara®, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
Stelara®, 45 / 90 mg, roztwór do wstrzykiwań	
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
Łuszczycyca plackowata	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).
Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.
Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)	Produkt Stelara® w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca.

Chorobowość łuszczycy (2%) zaczerpnięto z analizy wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 100/2015 [4]. Zgodnie z dokumentem NICE 2012 [5] przyjęto, że 3% pacjentów z łuszczycą kwalifikuje się do terapii biologicznej. Na podstawie powyższych danych oraz danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [6] wyznaczono liczbę pacjentów dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 r.ż. z łuszczycą kwalifikujących się do terapii biologicznej, wynoszącą 20 233 osób (Tabela 2).

Tabela 2.
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – łuszczyca plackowata

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski w wieku ≥ 12 r.ż.	33 721 256	GUS 2016 [6]
Chorobowość łuszczycy	2%	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 100/2015 [4]
Liczba pacjentów z łuszczycą	674 425	–
Odsetek chorych z łuszczycą kwalifikujących się do terapii biologicznej	3%	NICE 2012 [5]
Liczba pacjentów dorosłych i dzieci z łuszczycą kwalifikujących się do terapii biologicznej	20 233	–

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie NICE 2012 [5] chorobowość dla łuszczykowego zapalenia stawów (PsA, ang. *psoriatic arthritis*) wynosi 0,65%, co przekłada się na liczbę 204 958 dorosłych pacjentów z PsA w Polsce [6]. Odsetek chorych z PsA kwalifikujących się do terapii biologicznej wynosi 2,4%. [5] Na podstawie powyższych danych liczba pacjentów dorosłych z PsA w Polsce kwalifikujących się do terapii biologicznej została oszacowana na 4 920 osób (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – dorośli z łuszczykowym zapaleniem stawów

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski w wieku ≥ 18 r.ż.	31 537 114	GUS 2016 [6]
Chorobowość łuszczykowego zapalenia stawów	0,65%	NICE 2012 [5]
Liczba dorosłych pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów	204 991	–
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii biologicznej	2,4%	NICE 2012 [5]
Liczba pacjentów dorosłych z łuszczykowym zapaleniem stawów kwalifikujących się do terapii biologicznej	4 920	–

W celu wyznaczenia całkowitej liczby dorosłych pacjentów z ChLC w Polsce skorzystano z danych NFZ zaprezentowanych w analizie weryfikacyjnej AOTM do zlecenia 138/2014 [7] z podziałem na grupy wiekowe „6.-18. r.ż.” oraz „<6. r.ż. lub >18. r.ż.” (Tabela 4). Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia liczebności dzieci w wieku <6. r.ż. przyjęto konserwatywnie liczebność dorosłych pacjentów z ChLC jako równą liczbie pacjentów raportowanej dla grupy wiekowej „<6. r.ż. lub >18. r.ż.”. W celu wyznaczenia aktualnej liczby pacjentów w rozważanej populacji do danych raportowanych dla lat 2011–2013 zastosowano prognozę na lata 2014–2018 przy uwzględnieniu trendu logarytmicznego.

Tabela 4.
Liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna

Parametr	2011	2012	2013	2014 ^a	2015 ^a	2016 ^a	2017 ^a	2018 ^a
Liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 K50								
6.-18. r.ż.	2 393	2 546	2 693	2 755	2 815	2 863	2 905	2 940
<6. r.ż. lub >18. r.ż.	23 812	25 188	25 587	26 169	26 538	26 840	27 095	27 316
Razem	26 205	27 734	28 280	28 924	29 353	29 703	30 000	30 256

a) prognoza logarytmiczna na podstawie dostępnych danych dla lat 2011–2013

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumencie NICE 2012 [5] odsetek pacjentów z ChLC kwalifikujących się do leczenia biologicznego wynosi 13%. Na podstawie powyższych danych liczba dorosłych pacjentów z ChLC kwalifikujących się do terapii biologicznej została oszacowana na 3 551 osób (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba dorosłych z ChLC	27 316	Dane NFZ (analiza weryfikacyjna AOTM do zlecenia 138/2014 [7])
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii biologicznej	13%	NICE 2012 [5]
Liczba dorosłych chorych z ChLC kwalifikujących się do terapii biologicznej	3 551	–

Całkowita liczba pacjentów w Polsce, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, została oszacowana na 28 704 osób (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana - ogółem

Wskazanie	Liczba pacjentów
Łuszczyca plackowata Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyicy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub metodą PUVA.	20 233
Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyicy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.	
Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA) Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca.	4 920
Choroba Leśniowskiego-Crohna Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii anti-TNF α , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.	3 551
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	28 704

1.3.2. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie ustekinumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*. [1] Zgodnie z danymi przedstawionymi w Uchwale Nr 2/2018/III Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. [8] w 2017 roku 272 pacjentów otrzymało leczenie ustekinumabem w ramach tego programu.

Preparat Stelara® nie jest obecnie refundowany w żadnym innym wskazaniu niż łuszczycy plackowata. Z uwagi na wysoki koszt terapii ustekinumabem należy przypuszczać, iż liczebność populacji pacjentów obecnie leczonych preparatem Stelara® we wskazaniach nieobjętych refundacją, w tym również w populacji docelowej analizy, jest równa 0.

Przyjęto, że całkowita liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, jest zatem równa liczbie pacjentów leczonych ustekinumabem w programie B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* w 2017 roku, tj. 272 osoby.

1.3.3. Liczebność populacji docelowej

Populację docelową dla ustekinumabu stanowią dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. w skali CDAI) postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (w 2018 roku) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy (rozdz. 2.5). Z oszacowań tych wynika, że aktualna liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii leczenia biologicznego po raz pierwszy w roku 2018 wynosi ■■■ pacjentów. Dodatkowo do leczenia w III linii leczenia biologicznego po raz pierwszy kwalifikuje się ■■■ pacjentów oczekujących na leczenie biologiczne po niepowodzeniu INF i ADA, którzy zakończyli leczenie w latach 2008-2017. Łączna liczebność populacji docelowej w 2018 roku wynosi ■■■ pacjentów (Tabela 7).

Tabela 7.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	2018
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia biologicznego (po raz pierwszy w 2018 roku)	■■■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego (po raz pierwszy w 2018 roku)	■■■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii leczenia biologicznego (po raz pierwszy w 2018 roku)	■■■
Liczba pacjentów oczekujących na leczenie biologiczne po niepowodzeniu INF i ADA w latach wcześniejszych (liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia w latach 2008-2017)	■■■
Liczebność populacji docelowej	■■■

1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualnie płatnik publiczny nie ponosi żadnych kosztów związanych z refundacją ustekinumabu w populacji pacjentów z ChLC.

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do wyznaczenia wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w scenariuszu istniejącym.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej wynoszą około ██████████ w 2018 roku (Tabela 8).

Tabela 8.
Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wartość
Koszty leków	████████
Adalimumab	████████
Inflixymab	████████
Koszty podania	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie	████████
Koszty leczenia działań niepożądanych	████████
Koszty terapii standardowej	████████
Koszty zabiegów chirurgicznych	████████
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	████████

1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05. [3]

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny

IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL-12 i IL-23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i ChLC. [3]

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i ChLC przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób. [3]

U pacjentów z ChLC leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. [3]

Wskazania do stosowania

Tabela 9.
Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Stelara® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3]

Populacja	Wskazanie
Stelara®, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
Stelara®, 45 / 90 mg, roztwór do wstrzykiwań	
Łuszczyca plackowata	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A).
Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.
Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)	Produkt Stelara® w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , DMARD) jest niewystarczająca.
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF α lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Stelara® u pacjentów z ChLC rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała pacjenta. Roztwór do infuzji należy przygotować, wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara® 130 mg zgodnie z tabelą poniżej (Tabela 10). [3]

Tabela 10.
Początkowe dożylnie dawkowanie produktu Stelara®

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka ^a	Liczba fiolek produktu Stelara® 130 mg
≤55 kg	260 mg	2
>55 kg do ≤85 kg	390 mg	3
>85 kg	520 mg	4

a) około 6 mg/kg masy ciała

Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara® 90 mg należy podać w 8. tygodniu po podaniu dawki dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od podania pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów nie wykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach leczenia lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie co 8 tygodni.

Podczas leczenia ustekinumabem (produktem leczniczym Stelara®) można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Stelara®, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania.

W razie przerwania leczenia wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tyg. jest bezpieczne i skuteczne.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Stelara® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 16 stycznia 2009 roku. Pozwolenie to zostało przedłużone 19 września 2013 roku. [3] Preparat Stelara® otrzymał rejestrację we wskazaniu: umiarkowana do ciężkiej czynna ChLC u osób dorosłych 11 listopada 2016 roku. [9]

Status refundacyjny w Polsce

Obecnie ustekinumab jest refundowany w Polsce jedynie w ramach programu lekowego B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci tłuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*. [1]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku [1], ustekinumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu ChLC.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie ustekinumab jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*. [1] Aktualnie refundowane jest jedno opakowanie ustekinumabu: *Stelara®*, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909997077505. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1107.0, *Ustekinumab*.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [10] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ustekinumabu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

- posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania;
- podobna skuteczność.

Każda z substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego leczenia ChLC finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji (Tabela 11). [1] Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych (Tabela 11).

Tabela 11.
Grupy limitowe dla preparatów INF i ADA

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.35.; B.36.; B.33.; B.47.; B.32.
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksymab	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.; B.32.; B.32.a; B.55.

Nazwa grupy limitowej 1107.0, *Ustekinumab*, do której należy ustekinumab, również nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że decyzja o refundacji ustekinumabu w leczeniu ChLC - analogicznie jak w przypadku pozostałych rozważanych leków - spowoduje zakwalifikowanie wnioskowanych opakowań: *Stelara®*, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji oraz *Stelara®*, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań do istniejącej grupy limitowej 1107.0 i rozszerzenie zakresu refundacji w ramach tej grupy o program B.32. Z tego względu wnioskuje się o refundację nowych opakowań ustekinumabu w leczeniu ChLC w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej 1107.0, *Ustekinumab*.

1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) przeprowadzona została w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja ustekinumabu (UST, preparat Stelara®) w ramach programu lekowego B.32 w populacji docelowej będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie uwzględniono wprowadzenie odpowiednich zmian w opisie programu B.32 umożliwiających zastosowanie UST w drugiej lub trzeciej linii leczenia biologicznego. Projekt programu lekowego uwzględniający zmienione zapisy stanowi załącznik przedłożonego wniosku refundacyjnego.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki, jakie będą ponoszone w populacji docelowej w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania leczenia ChLC (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem UST w ramach programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków biologicznych (UST, ADA, INF),
- koszt podania leków biologicznych,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii w ramach programu lekowego,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty najlepszej terapii podtrzymującej,
- koszty zabiegów operacyjnych.

W niniejszej analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z ciężką (>300 pkt. w skali CDAI) postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna*, a następnie programu lekowego B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* w latach 2010-2016. Dane te skompilowano z danymi o skuteczności terapii lekami anty-TNF α u pacjentów z ChLC, zasadami refundacji (kryteria włączenia, czas terapii) obowiązującymi w latach 2008-2017 w Polsce oraz [REDAKTOWANE] (patrz rozdz. 2.5), co pozwoliło na wyznaczenie liczby pacjentów po niepowodzeniu I i II linii leczenia z zastosowaniem ADA i/lub INF w kolejnych latach 2008-2020. Następnie na podstawie uzyskanych wartości wyznaczono liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy. W ramach przeprowadzonych oszacowań uwzględniono pacjentów po niepowodzeniu ≥ 1 linii leczenia z zastosowaniem leków anty-TNF α , którzy w latach 2019-2020 rozpoczną leczenie kolejnej linii. Tym samym pacjenci, wchodzący w skład populacji docelowej, którzy rozpoczęli II linię leczenia biologicznego przed 1 stycznia 2019 roku i w roku 2019 kontynuują to leczenie, zostali uwzględnieni w przeprowadzonych oszacowaniach liczebności populacji docelowej

dopiero po niepowodzeniu II linii leczenia. Podobnie postąpiono w przypadku pacjentów, którzy w latach 2019-2020 rozpoczną kolejny cykl leczenia biologicznego w II linii po nawrocie, jeżeli pierwsze podanie leku nastąpiło przed rokiem 2019. Pacjenci z tej grupy w momencie ponownej kwalifikacji do programu po nawrocie otrzymają ten sam lek, który stosowali w II linii przed rokiem 2019. W obu przypadkach zastosowane uproszczenie nie ma wpływu na wyniki analizy, gdyż wydatki płatnika ponoszone w wyszczególnionych grupach pacjentów nie różnicują scenariuszy analizy.

Biorąc pod uwagę charakter ChLC i jej wpływ na życie pacjentów, w analizie założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej są leczeni z zastosowaniem kolejnych linii leczenia biologicznego aż do wyczerpania wszystkich dostępnych opcji, co jest założeniem konserwatywnym.

Z uwagi na różny zakres dostępnych opcji terapeutycznych w zależności od historii leczenia ChLC w populacji docelowej wyróżniono grupę pacjentów kwalifikujących się odpowiednio do II i III linii leczenia biologicznego. W szczególności w przeprowadzonych oszacowaniach wyróżniono pacjentów, u których niepowodzenie terapii obydwoma refundowanymi obecnie lekami anty-TNF α stwierdzono przed 1 stycznia 2019 roku (tj. planowanym momentem objęcia refundacją UST w rozważanym wskazaniu) i dla których nie jest obecnie dostępna skuteczna opcja leczenia ChLC. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku zachowania obecnego sposobu finansowania terapii biologicznych w leczeniu ChLC (scenariusz istniejący) założono, że pacjenci z tej grupy będą poddani najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*) oraz - w uzasadnionych przypadkach - zabiegom operacyjnym. [REDACTED]

Leki biologiczne są refundowane w leczeniu ChLC w Polsce od 2008 roku. Do końca 2016 roku ADA i INF były stosowane na zbliżonych warunkach. Wytyczne leczenie ChLC nie wskazują, który lek (ADA czy INF) należy stosować w pierwszej linii, a ich skuteczność w indukcji i podtrzymaniu oceniono jako podobną. [15] W związku z tym założono, że przed 2017 rokiem w I linii leczenia stosowano zarówno ADA, jak i INF (co potwierdzają pozyskane dane NFZ [16]), a w przypadku braku powodzenia terapii dokonywano zmiany stosowanego leku biologicznego. Na początku 2017 roku wprowadzono zmiany w zapisach programu lekowego B.32 - maksymalny czas trwania terapii z zastosowaniem leków biopodobnych INF, tj. preparatów Inflectra® i Remsima®, wydłużono do 24 miesięcy (przy niezmiennym czasie trwania terapii z zastosowaniem oryginalnego preparatu INF, tj. Remicade®). Ze względu na korzystniejsze warunki stosowania preparatów Remsima® i Inflectra® w leczeniu ChLC w Polsce oraz znikomą sprzedaż preparatu Remicade® w 2016 roku [17] w analizie przyjęto, że od 1

stycznia 2017 roku preparat Remicade® nie jest stosowany w ocenianej populacji. Wydłużenie czasu trwania terapii INF w porównaniu z czasem trwania leczenia ADA może mieć wpływ na wybór leku wśród pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne z powodu ChLC. Rozpowszechnienie INF i ADA wśród pacjentów, którzy po raz pierwszy zostali zakwalifikowani do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego leczenia ChLC po 1 stycznia 2017 roku określono [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku pacjentów po niepowodzeniu I linii anty-TNF α założono stosowanie kolejno pozostałych dostępnych leków biologicznych. W scenariuszu nowym założono, że w II linii leczenia po niepowodzeniu INF pacjenci z jednakową częstością stosują ADA i UST. W przypadku pacjentów w II linii po niepowodzeniu ADA przyjęto częstości stosowania INF i UST zgodnie z rozpowszechnieniem INF i ADA w I linii leczenia anty-TNF α [REDACTED]. W przypadku wyczerpania dostępnych opcji leczenia biologicznego przyjęto stosowanie terapii BSC oraz – w uzasadnionych przypadkach - zabiegów chirurgicznych.

Zgodnie z zapisami programu lekowego, określającymi sposób postępowania w trakcie terapii lekami anty-TNF α , wszyscy pacjenci są leczeni indukcyjnie, a leczenie podtrzymujące trwa do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie lub osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii biologicznej w ramach programu (odpowiednio 12 miesięcy dla ADA i 24 miesiące dla INF), przy czym odpowiedź / brak odpowiedzi nie zostały zdefiniowane. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do II linii leczenia anty-TNF α w latach 2008-2020 oraz kwalifikującej się do III linii w latach 2008-2018¹ uwzględniono odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie indukcyjne zgodny z wynikami badania Kaniewska 2016 [18]. Badanie to przedstawia wyniki kliniczne uzyskane u pacjentów leczonych ADA i INF w ramach programu leczenia ChLC w Polsce w latach 2013–2015. Uznano, że wyniki tego badania najlepiej odpowiadają polskiej rzeczywistości w rozważanym zakresie. Odsetek pacjentów, tracących odpowiedź w trakcie leczenia podtrzymującego, przyjęto na podstawie badania Targownik 2017 [19]. Badanie to uwzględnia wypadanie pacjentów z leczenia nie tylko z powodu utraty odpowiedzi na leczenie, ale także z powodu wystąpienia działań niepożądanych czy decyzji lekarza o przerwaniu leczenia. Uznano, że takie podejście pozwala najlepiej odzwierciedlić proces leczenia pacjentów lekami biologicznymi. Oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego w latach 2018²-2020 przeprowadzono w ujęciu 4-tygodniowych cykli, z wykorzystaniem danych z analizy ekonomicznej [20] oraz liczby pacjentów leczonych w II linii w latach 2017-2020. Podejście takie nie tylko zapewnia zachowanie spójności metodyki oszacowań liczebności populacji docelowej oraz wydatków płatnika w kolejnych latach analizy, ale także precyzyjne ujęcie przepływu pacjentów z populacji docelowej między kolejnymi liniami leczenia biologicznego w horyzoncie czasowym analizy. Szczegółowy sposób oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.6.

¹ dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia przed 2018 rokiem

² dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia w 2018 roku

Do 2012 roku, zgodnie z zapisami obowiązującego wówczas terapeutycznego programu zdrowotnego *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna*, w przypadku stwierdzenia u pacjenta remisji choroby terapia INF i ADA powinna być przerywana. Od 2012 roku w zapisach obowiązującego programu lekowego brak jest informacji o sposobie postępowania w przypadku stwierdzenia remisji choroby. W związku z tym dla uproszczenia obliczeń w analizie założono, że pacjenci, u których w trakcie terapii lekami anty-TNF α stwierdzono remisję choroby, są nadal leczeni z jego zastosowaniem aż do stwierdzenia niepowodzenia lub do osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia. Uwzględnienie przerywania leczenia biologicznego z powodu wystąpienia remisji choroby w latach 2008-2012 prowadziło do zmniejszenia liczebności populacji docelowej, gdyż prowadziło do wydłużenia czasu trwania stosowanych wówczas terapii lekami anty-TNF α , a tym samym opóźnienia momentu wprowadzenia kolejnych linii leczenia biologicznego. Wynika to z faktu, że w przypadku pacjenta, który kontynuuje terapię INF lub ADA pomimo wystąpienia remisji, istnieje ryzyko utraty odpowiedzi jeszcze w trakcie jej trwania, co wiąże się z brakiem możliwości zastosowania tego leku ponownie. Natomiast w przypadku przerwania leczenia biologicznego w momencie remisji, ryzyko wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie biologiczne bądź jej utraty, które skutkowałoby ostatecznym wykluczeniem pacjenta z programu lekowego dla danego leku, zostaje przesunięte na kolejny cykl leczenia tym samym lekiem biologicznym po wystąpieniu nawrotu choroby. Jednocześnie potencjalny wpływ uwzględnienia przerywania terapii z powodu remisji na wydatki płatnika w populacji docelowej byłby niewielki, ponieważ dotyczy jedynie pacjentów leczonych biologicznie w latach 2008-2011.

W analizie założono, że pacjenci z populacji docelowej, u których w danym roku horyzontu czasowego analizy rozpoczęto II linię leczenia biologicznego, są włączani do programu w sposób równomierny w każdym cyklu. Długość jednego cyklu w analizie przyjęto jako 4 tygodnie. Pacjenci kwalifikujący się do III linii leczenia w ramach proponowanego programu lekowego w latach 2019-2020, którzy zakończyli II linię leczenia lekami anty-TNF α w latach 2009-2018 (pacjenci oczekujący na dalsze leczenie biologiczne) włączani są do programu [REDACTED]. Sposób postępowania w trakcie terapii biologicznych, a także stosowanych w dalszej kolejności terapii BSC i zabiegów chirurgicznych, określono na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Przebieg leczenia ChLC z zastosowaniem INF, ADA, UST i BSC określono w analizie na podstawie rozkładów kohorty w kolejnych cyklach leczenia zaczerpniętych z analizy ekonomicznej [20]. Rozkłady dla INF wyznaczono w oparciu o dane dla ADA z uwzględnieniem różnic w sposobie postępowania w trakcie terapii INF i ADA. Na podstawie określonego w ten sposób przebiegu leczenia ocenianymi interwencjami wyznaczono w analizie wydatki ponoszone w populacji docelowej w kolejnych cyklach modelu.

W poniższej tabeli (Tabela 12) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 12.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji docelowej		██████, 16, 18–23]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie ADA, INF w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	Dane NFZ, badania obserwacyjne, analiza ekonomiczna, ██████, założenie	[16]
	Rozpowszechnienie ADA, INF, UST w populacji docelowej w scenariuszu nowym		[16]
	Rozpowszechnienie BSC i zabiegów chirurgicznych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	Analiza ekonomiczna	[20]
Zużycie zasobów	Rozłożenie pacjentów rozpoczynających terapię UST w poszczególnych latach	██████████	██████
	Dawkowanie leków, długość leczenia		
	Występowanie działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna	[20]
	Rozpowszechnienie terapii BSC i zabiegów chirurgicznych		
	Dawkowanie INF	Charakterystyka produktu leczniczego preparatów zawierających INF	[24–26]
	Masa ciała pacjentów z ChLC	Analiza ekonomiczna	[20]
Koszty	Koszty UST	Dane od Zamawiającego	-
	Koszt ADA	Dane DGL, obwieszczenie MZ	[1, 20]
	Koszt INF	Dane z przetargów, obwieszczenie MZ	[1, 27–35]
	Koszty podania leków biologicznych		
	Koszty monitorowania terapii		
	Koszty leczenia działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna	[20]
	Koszty BSC		
	Koszty zabiegów chirurgicznych		

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla UST jako dorosłych pacjentów z ciężką (>300 pkt. w skali CDAI) postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.
2. Na podstawie danych NFZ o liczbie pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w latach 2010-2016, danych o efektywności poszczególnych leków biologicznych w terapii ChLC, informacji o zasadach refundacji tych leków w latach 2008-2020 [REDACTED] określono liczebność populacji docelowej w latach 2019–2020.
3. Określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem poszczególnych leków biologicznych w scenariuszu nowym i istniejącym.
4. Określono koszty leków biologicznych, koszty podania tych leków, koszty monitorowania terapii w ramach programu lekowego, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty BSC i zabiegów chirurgicznych w kolejnych 4-tygodniowych cyklach horyzontu czasowego analizy.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 w przypadku utrzymania istniejącego statusu refundacyjnego (w scenariuszu istniejącym), czyli w przypadku braku finansowania ustekinumabu ze środków publicznych w populacji docelowej.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2020 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ustekinumabu ze środków publicznych w populacji docelowej.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do L). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie

prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [36], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że UST będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.32 w leczeniu ChLC począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [37] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [10], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym 2-letni horyzont czasowy analizy można uznać za uzasadniony.

2.5. Efektywność

Efektywność uwzględnionych leków biologicznych została wykorzystana w analizie w sposób dwójaki – do oszacowania liczebności populacji docelowej oraz do oszacowania prognozowanych wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym.

Na potrzeby oszacowań liczebności populacji docelowej określono odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (indukcyjne oraz po roku i 2 latach leczenia) i odsetek pacjentów z nawrotem choroby po zakończeniu terapii w związku z osiągnięciem maksymalnego czasu jej trwania (zgodnie z zapisami PL).

W celu oszacowania prognozowanych wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym skorzystano z wyników analizy ekonomicznej m.in. w zakresie rozkładów kohorty pacjentów między poszczególne linie leczenia i schematy dawkowania leków w kolejnych 4-tygodniowych cyklach horyzontu czasowego analizy. Szczegółowe omówienie uwzględnionych danych i sposobu ich implementacji w analizie przedstawiono w rozdz. 2.10.

Liczebność populacji docelowej kwalifikujących się do II linii w latach 2008-2020 oraz do III linii w latach 2008-2018³, oszacowano przy wykorzystaniu ujęcia rocznego. Tym samym pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku i przerwali je w tym samym roku, zostaną ujęci w liczbie pacjentów leczonych w kolejnej linii dopiero w następnym roku. Przyniesione przesunięcie w czasie zostało uwzględnione dla uproszczenia obliczeń w analizie. Nie wpływa ono istotnie na wynik przeprowadzonych oszacowań liczby pacjentów w populacji docelowej kwalifikujących się do II linii w latach 2008-2020 i do III linii w latach 2008-2018, ma jednak znaczenie dla oszacowań uwzględniających pacjentów, u których leczenie w III linii (w pierwszym lub kolejnym cyklu terapii z zastosowaniem danego leku) rozpoczęte zostało w latach 2018⁴-2020. W związku z powyższym oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego przeprowadzono w ujęciu 4-tygodniowych cykli, z wykorzystaniem danych z analizy ekonomicznej [20]. Podejście takie nie tylko zapewnia zachowanie spójności oszacowań liczebności populacji docelowej oraz wydatków płatnika w kolejnych latach analizy, ale także precyzyjne ujęcie przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia biologicznego w horyzoncie czasowym analizy.

Szczegółowe omówienie źródeł danych o efektywności leków biologicznych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia biologicznego w latach 2008-2020 oraz III linii w latach 2008-2018⁵ przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Przy wyznaczaniu wektorów efektywności zaczerpniętych z analizy ekonomicznej do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego w latach 2018⁶-2020 oraz wydatków płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy uwzględniono definicję odpowiedzi na leczenie biologiczne określoną jako spadek wskaźnika CDAI o ≥ 100 punktów. Przyjęta definicja jest zgodna z definicją uwzględnioną w tym zakresie w analizie ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej na wyniki analizy poprzez uwzględnienie alternatywnych wektorów efektywności zgodnie ze skrajnymi wariantami uwzględnionymi w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej (por. rozdz. 2.10).

2.5.1. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie INF oraz ADA oszacowano w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania (szczegółowy opis przeszukania przedstawiono w aneksie A.2).

Odpowiedź na leczenie w I roku terapii

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono kilkanaście badań, w których oceniano skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem INF lub ADA. Odnalezione badania różniły się w

³ dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia przed 2018 rokiem

⁴ dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia w 2018 roku

⁵ dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia przed 2018 rokiem

⁶ dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia w 2018 roku

zakresie definicji odpowiedzi na leczenie, przy czym trudno stwierdzić, które badanie najlepiej odzwierciedla sytuację w Polsce, gdyż aktualny program lekowy leczenia ChLC, jak również projekt programu lekowego, nie definiuje odpowiedzi / braku odpowiedzi na leczenie biologiczne u osób dorosłych. Brak jest także ogólnych wytycznych wskazujących, jak zdefiniować odpowiedź na leczenie w ocenianej populacji. [38] W większości badań klinicznych definicja odpowiedzi na leczenie wyrażona jest za pomocą zmiany na skali punktowej CDAI. Dlatego w analizie uwzględniono jedynie te publikacje, w których odpowiedź na leczenie biologiczne oceniano w tej skali.

Zgodnie z zapisami programu lekowego leczenie biologiczne rozpoczyna się od terapii indukcyjnej. W przypadku INF terapia indukcyjna trwa 6 tygodni, zaś w przypadku ADA – 12 tygodni. W analizie założono, że terapię indukcyjną, w pełnym wymiarze przewidzianym w programie, otrzymują wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia. Po tym czasie, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, wdrażane jest leczenie podtrzymujące kontynuowane do momentu stwierdzenia niepowodzenia lub do zakończenia czasu trwania leczenia w programie. W związku z tym w modelowaniu przebiegu leczenia pacjentów w analizie uwzględniono dwa rodzaje odpowiedzi na leczenie biologiczne:

- odpowiedź na terapię indukcyjną,
- utrzymanie odpowiedzi w trakcie leczenia podtrzymującego.

Spośród odnalezionych badań do analizy włączono te publikacje:

- w których odpowiedź na leczenie była zdefiniowana z wykorzystaniem skali CDAI,
- na podstawie których możliwa była ocena odpowiedzi po okresie indukcji (tj. dostępne były dane dotyczące odpowiedzi po 6/12 tygodniach terapii indukcyjnej INF/ADA),
- w których odpowiedź na leczenie podtrzymujące (następujące po 6./12. tygodniu terapii INF/ADA) oceniano u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne.

Finalnie w analizie wykorzystano 3 badania: Gecse 2016 [39], Kaniewska 2016 [18] oraz Targownik 2017 [19]. Szczegółowy opis powyższych badań przedstawiono w aneksie A.2. W tabeli poniżej zestawiono dane zaczerpnięte z uwzględnionych badań.

Tabela 13.
Dane z włączonych badań dotyczące odpowiedzi na leczenie INF i ADA

Badanie	Oceniany lek	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię indukcyjną	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię podtrzymującą	Uwagi
Gecse 2016 [39]	INF	78%	67%	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię podtrzymującą po 30 tygodniach terapii
			47%	Wartość przeskalowana - odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię podtrzymującą do końca roku (po 46 tygodniach terapii)
Kaniewska 2016 [18]	INF	87%	-	-
	ADA	74%	-	-
	INF	-	78%	

Badanie	Oceniany lek	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię indukcyjną	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię podtrzymującą	Uwagi
Targownik 2017 [19]	ADA	-	80%	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię podtrzymującą po 46 tygodniach terapii INF i po 40 tygodniach terapii ADA wśród pacjentów leczonych lekami w I lub II linii (szczytane z wykresu)

W analizie wykorzystano odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne w 6. tygodniu terapii INF i 12. tygodniu terapii ADA oraz odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie podtrzymujące do końca pierwszego roku trwania leczenia. W przypadku badania Gecse 2016 w celu wyznaczenia wartości ostatniego parametru konieczne było przeskalowanie wartości raportowanych w badaniu, które odnosiły się tylko do 30. tygodnia terapii – w tym celu przyjęto, że w każdym kolejnym tygodniu odsetek pacjentów z odpowiedzią na terapię podtrzymującą proporcjonalnie maleje, co dało, że do końca roku odpowiedź na leczenie utrzyma się u około 47% pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Wytyczne leczenia pacjentów z ChLC wskazują, iż skuteczność INF i ADA w indukcji i podtrzymaniu jest podobna. [15] Podobne wnioski płyną z wyników badania Kaniewska 2016, zgodnie z którymi brak jest statystycznie istotnych różnic w poziomie CDAI na początku i po roku leczenia ADA i INF. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że skuteczność terapii ADA i INF jest taka sama. Różnica w długości trwania fazy indukcyjnej w terapii INF i ADA oraz rozbieżności w częstotliwości monitorowania terapii tymi lekami w ramach programu lekowego mogą prowadzić jednak do różnych wartości odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne oraz tracących odpowiedź do końca roku dla terapii tymi lekami. Dlatego w niniejszej analizie powyższe parametry dotyczące efektywności INF i ADA zostały rozróżnione.

Finalnie w obliczeniach analizy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie indukcyjne przyjęto zgodnie z wynikami badania Kaniewska 2016, w którym oceniano efekty leczenia biologicznego przeprowadzonego w latach 2013–2015 zgodnie z zasadami obowiązującymi w programie lekowym leczenia ChLC. Uznano, że wyniki badania najlepiej odpowiadają polskiej rzeczywistości.

Odsetek pacjentów tracących odpowiedź w trakcie leczenia podtrzymującego przyjęto na podstawie badania Targownik 2017. W badaniu tym uwzględniono wypadanie pacjentów z leczenia biologicznego nie tylko z powodu utraty odpowiedzi na leczenie, ale także z powodu wystąpienia działań niepożądanych czy decyzji lekarza o przerwaniu leczenia. Uznano, że takie podejście najlepiej odzwierciedla naturalny proces leczenia pacjentów lekami biologicznymi (Tabela 14).

Dane z analizy ekonomicznej nie zostały zastosowane w analizie, ponieważ odnoszą się one do efektywności leków biologicznych stosowanych w \geq II linii, nie oddają zatem efektywności terapii ADA/INF stosowanych w I linii.

Tabela 14
Odpowiedź na leczenie INF i ADA – wartości przyjęte w obliczeniach analizy

	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie indukcyjne		Odsetek pacjentów tracących odpowiedź do końca roku w trakcie leczenia podtrzymującego	
	INF	ADA	INF	ADA
Analiza podstawowa (Dane obserwacyjne)	87%	74%	22%	20%

Odpowiedź na leczenie w II roku leczenia adalimumabem i infliksymabem

Przed rokiem 2010 pacjenci z ChLC mogli być leczeni lekami biologicznymi bez ograniczeń czasowych. W konsekwencji pacjenci rozpoczynający terapię biologiczną w 2008 roku mogli kontynuować leczenie nawet przez 2 lata, aż do momentu wprowadzenia w styczniu 2010 roku ograniczenia maksymalnego czasu trwania leczenia w ramach programu (w znaczeniu ciągłej terapii biologicznej) równego 12 miesięcy. [40] Z kolei od 1 stycznia 2017 roku maksymalny czas leczenia INF został wydłużony z 12 do 24 miesięcy. Konieczne jest zatem określenie efektywności leczenia biologicznego również w II roku terapii.

Dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie w II roku terapii ADA/INF odnaleziono w dwóch badaniach: Targownik 2017 [19] oraz Gonzaga 2009 [41]. W badaniach tych uwzględniono wypadanie pacjentów z leczenia biologicznego nie tylko z powodu utraty odpowiedzi na leczenie, ale także z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz decyzji lekarza o przerwaniu leczenia, co odzwierciedla naturalny proces leczenia pacjentów lekami biologicznymi.

Na podstawie badania Targownik 2017 obliczono, że w drugim roku leczenia około 15% pacjentów leczonych INF oraz 29% pacjentów leczonych ADA traci odpowiedź na leczenie (po roku leczenia 78,3% i 80,5% pacjentów utrzymuje odpowiedź, zaś po dwóch latach leczenia 66,6% i 56,8% pacjentów utrzymuje odpowiedź na leczenie odpowiednio INF i ADA). Zgodnie z badaniem Gonzaga 2009, 92,7% pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią ChLC, którzy otrzymali roczną terapię podtrzymującą INF, otrzymywało tę terapię przez kolejny rok (dane sczytane z wykresu). Na tej podstawie przyjęto, że odsetek pacjentów przerywających leczenie w trakcie II roku terapii INF i ADA wynosi 7,3%. W obliczeniach analizy w wariantcie podstawowym wykorzystano dane z badania Targownik 2017, jako że jest to badanie, z którego skorzystano także do określenia efektywności ADA/INF w I roku leczenia. W ramach analizy wrażliwości rozważany odsetek (równy dla terapii ADA i INF) przyjęto na podstawie badania Gonzaga 2009 (wariant C1) (Tabela 15). Dodatkowo jako wariant C2 dla tego parametru rozważono odsetek pacjentów przerywających leczenie w II roku (niezależnie od zastosowanego leku) wynikający z wektorów efektywności dla INF wygenerowanych w modelu ekonomicznym na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet.

Tabela 15.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie w II roku terapii ADA/INF

Parametr	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w II roku terapii		Źródło
	INF	ADA	
Analiza podstawowa	14,9%	29,4%	Targownik 2017
Wariant C1	7,3%	7,3%	Gonzaga 2009
Wariant C2	47,5%	47,5%	Model ekonomiczny

2.5.2. Nawrót

Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby w I roku po zakończeniu maksymalnej terapii INF, określono na podstawie badań Waugh 2010 [22] oraz Louis 2012 [23].

W badaniu Waugh 2010 [22] włączono 48 pacjentów z ChLC będących w remisji, którzy przerwali leczenie INF z powodów innych niż utrata odpowiedzi na leczenie lub wystąpienie działań niepożądanych. Średni czas leczenia INF wynosił 15,6 miesięcy.

Badanie Louis 2012 [23] zostało przeprowadzone na 115 pacjentach z ChLC leczonych przez co najmniej rok INF, w tym będących w remisji od co najmniej 6 miesięcy. U pacjentów w badaniu terapia INF została przerwana, a pacjenci poddani obserwacji.

Na podstawie danych sczytanych z wykresów przedstawionych w publikacjach Waugh 2010 oraz Louis 2012 wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w pierwszym roku od przerywania leczenia INF, wynoszące 44% (Tabela 16).

Tabela 16.
Prawdopodobieństwo nawrotu w I roku od zakończenia terapii biologicznej

Publikacja	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów bez nawrotu w I roku od zakończenia terapii INF
Waugh 2010 [22]	48	56%
Louis 2012 [23]	115	56%
Średnia		56%

Wśród pacjentów bez nawrotu w I roku od zakończenia terapii INF w kolejnym roku nawrót wystąpił u 15% pacjentów z badania Louis 2012 i u 24% pacjentów z badania Waugh 2010. Średnia wartość z tych dwóch badań ważona liczbą pacjentów bez nawrotu w I roku od zakończenia terapii wynosi 18% i została uwzględniona w analizie (Tabela 17).

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo nawrotu w II roku od zakończenia terapii INF

Parametr	Louis 2012	Waugh 2010
Liczba pacjentów bez nawrotu w I roku od zakończenia terapii INF ^a	48	27
Odsetek pacjentów bez nawrotu w I roku od zakończenia terapii INF	56%	56%
Odsetek pacjentów bez nawrotu w II roku od zakończenia terapii INF	48%	42%
Odsetek pacjentów bez nawrotu w II roku wśród pacjentów bez nawrotu w I roku po zakończeniu terapii INF	85%	76%
Średnia ważona		82%
Prawdopodobieństwo nawrotu w II roku od zakończenia terapii INF		18%

a) wyznaczona na podstawie odsetka pacjentów bez nawrotu szczytanego z wykresu w badaniu oraz ca kowitej liczby pacjentów w badaniu

Wartość prawdopodobieństwa nawrotu w II roku od zakończenia terapii INF przedstawioną w tabeli powyżej (Tabela 17) jest zbieżna z wynikami badania Munkholm 1995 [42], które zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej do zlecenia 144/2015 [43]. Zgodne z wynikami tego badania, w przypadku pacjentów pozostających w remisji przez co najmniej 1 rok od zakończenia terapii INF, około 20% utraci ją w roku następnym. Badanie Munkholm 1995 obejmowało pacjentów z nowo zdiagnozowaną ChLC leczonych kortykosterydami w latach 1962–1987. Zgodnie z uwagami analityków AOTM przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 144/2015 [44], populacja ta jest niezgodna z wnioskowaną w znacznym zakresie (w szczególności w zakresie zaawansowania choroby), co sugeruje, że prawdopodobieństwo nawrotu w populacji pacjentów z ciężką ChLC powinno być wyższe niż 20%. Ze względu jednak na brak innych danych dotyczących prawdopodobieństwa nawrotu wśród pacjentów uprzednio leczonych INF, w analizie uwzględniono średnią wartość z badań Louis 2012 oraz Waugh 2010.

Ze względu na brak danych w rozważanym zakresie dla ADA i UST przyjęto, że prawdopodobieństwo nawrotu choroby po zakończeniu terapii biologicznej jest takie samo w przypadku wszystkich uwzględnionych leków biologicznych (Tabela 18). Ponadto założono, że prawdopodobieństwo nawrotu jest niezależne od długości uprzednio stosowanej terapii biologicznej.

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo nawrotu po zakończeniu leczenia biologicznego

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo nawrotu w I roku od zakończenia leczenia biologicznego	44%	Waugh 2010 [22], Louis 2012 [23]
Roczne prawdopodobieństwo nawrotu w kolejnych latach (>I roku) od zakończenia leczenia biologicznego	18%	

2.5.3. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania UST, ADA i BSC została przyjęta zgodnie z analizą ekonomiczną [20] (Tabela 19).

W przypadku INF przyjęto częstość występowania działań niepożądanych taką jak dla ADA ze względu na brak innych danych w tym zakresie. Jest to założenie upraszczające, jednak nie ma ono istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy (por. rozdz. 2.9.2).

Tabela 19.
Częstość występowania działań niepożądanych

Działanie niepożądane	UST	ADA	INF	BSC
Zakażenia	40%	45%	45%	38%
Zaostrzenie choroby Crohna	12%	19%	19%	25%
Ból brzucha	8%	8%	8%	9%
Ból stawów	10%	11%	11%	9%
Ból głowy	11%	11%	11%	8%
Nudności	6%	7%	7%	7%
Zapalenie nosogardzieli	9%	11%	11%	6%
Gorączka	7%	6%	6%	6%

2.6. Populacja docelowa

Populację docelową dla UST stanowią dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. w skali CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anti-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Aktualnie finansowanie leków anti-TNF α ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ChLC odbywa się w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) [45] oraz programu lekowego B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* [46]. Dostępne informacje (m.in. dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z ChLC leczonych biologicznie opublikowane w AWA do zlecenia 144/2015, które nie obejmują pacjentów leczonych w ramach JGP, a także zapisy programu lekowego B.32, dopuszczające kwalifikację pacjentów pediatrycznych, u których dotychczasowe leczenie ADA było finansowane w ramach JGP – brak analogicznego zapisu dla dorosłych z ChLC [44, 46, 47]) sugerują, że w ramach JGP finansowana jest głównie terapia u dzieci z ChLC. W związku z powyższym w analizie założono, że dorośli z ChLC są leczeni biologicznie w ramach programu lekowego B.32. W ramach programu finansowane są dwa leki z grupy anti-TNF α – INF i ADA. [1] Populacja docelowa obejmować będzie zatem pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednego z tych leków.

Leki anti-TNF α (preparaty Remicade® i Humira®) w leczeniu ChLC są finansowane ze środków publicznych w Polsce od listopada 2007 roku, kiedy wprowadzono terapeutyczny program zdrowotny (TPZ) *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna*. [48] W ramach programu finansowano terapię INF i ADA aż do uzyskania remisji choroby, stwierdzenia braku efektów leczenia, pogorszenia stanu chorego lub wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia. Terapie biologiczne początkowo stosowano w ramach programu bez odgórnych ograniczeń dla czasu jej trwania, a od 2010

roku przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania leczenia w ramach programu (w znaczeniu ciągłej terapii biologicznej) równego 12 miesięcy. [40] W 2012 roku TPZ *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna* został zastąpiony przez program lekowy (PL) B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* o zbliżonym (z wyjątkiem braku zapisu o konieczności przerywania leczenia w przypadku uzyskania remisji choroby) do dotychczasowego sposobie postępowania w trakcie leczenia biologicznego u dorosłych z ChLC. 1 stycznia 2014 roku listę leków finansowanych w ramach programu poszerzono o leki biopodobne zawierające INF – preparaty Inflectra® i Remsima®, a 1 stycznia 2017 roku maksymalny czas trwania terapii z ich zastosowaniem w ramach programu wydłużono do 24 miesięcy (przy niezmiennym czasie trwania terapii z zastosowaniem oryginalnego preparatu INF - Remicade® oraz ADA). [49, 50]

Wytyczne leczenia ChLC wskazują na równoważność ADA i INF w leczeniu ChLC. [15] W związku z tym przyjęto, że przed 2017 rokiem leki te stosowano zamiennie (co potwierdzają pozyskane dane NFZ [16]), a w przypadku braku powodzenia terapii z zastosowaniem jednego z nich (w trakcie pierwszego lub kolejnych cykli leczenia) dokonywano zmiany na drugi. Na początku 2017 roku wprowadzono zmiany w zapisach programu lekowego B.32 - maksymalny czas trwania terapii z zastosowaniem leków biopodobnych INF, tj. preparatów Inflectra® i Remsima®, wydłużono do 24 miesięcy (przy niezmiennym czasie trwania terapii z zastosowaniem oryginalnego preparatu INF, tj. Remicade®). Ze względu na korzystniejsze warunki stosowania preparatów Remsima® i Inflectra® w leczeniu ChLC w Polsce oraz znikomą sprzedaż preparatu Remicade® w 2016 roku [17] w analizie przyjęto, że od 1 stycznia 2017 roku preparat Remicade® nie jest stosowany w ocenianej populacji. Wydłużenie czasu trwania terapii INF w porównaniu z czasem trwania leczenia ADA może mieć wpływ na wybór leku u pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne z powodu ChLC. Dlatego rozpowszechnienie INF i ADA wśród pacjentów, którzy po raz pierwszy zostali zakwalifikowani do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego leczenia ChLC po 1 stycznia 2017 roku

W przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, u których terapię INF lub ADA zakończono z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu jej trwania, założono, że pacjenci są ponownie włączani do leczenia w ramach programu lekowego B.32 z zastosowaniem preparatu, którym byli leczeni uprzednio.

W przypadku pacjentów z populacji docelowej założono stosowanie kolejno wszystkich dostępnych leków biologicznych. W przypadku wyczerpania dostępnych opcji leczenia biologicznego przyjęto zastosowanie terapii BSC oraz – w uzasadnionych przypadkach - zabiegów chirurgicznych.

W związku z powyższym liczebność populacji docelowej dla UST będzie stanowić sumę:

- liczby pacjentów kwalifikujących się do II linii po niepowodzeniu jednego z leków anti-TNF α (tj. ADA lub INF),
- liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii po niepowodzeniu dwóch leków anti-TNF α (tj. ADA i INF).

W przeprowadzonym przeszukaniu baz informacji medycznych nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie wielkości populacji docelowej (rozd. A.1). Bazowano zatem na dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych biologicznie w Polsce w programie lekowym B.32. Poniżej przedstawiono źródła danych oraz sposób przeprowadzenia oszacowań liczebności populacji docelowej w niniejszej analizie.

Zidentyfikowano następujące źródła danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych biologicznie w Polsce w ramach PL, a wcześniej TPZ:

- analiza weryfikacyjna (AWA) do zlecenia nr 103/2012 [21],
- AWA do zlecenia 144/2015 [44],
- Uchwała Nr 4/2017/III Rady NFZ [51],
- Uchwała Nr 2/2018/III Rady NFZ [8],
- pismo DAIS.052.1.2017 2017.30183.BAK [16].

Dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów leczonych biologicznie w Polsce w okresie od 2010 roku do połowy 2012 roku zaprezentowano w analizie weryfikacyjnej (AWA) do zlecenia nr 103/2012 [21] (Tabela 20). Ponieważ dane dla roku 2012 obejmowały tylko jedno półrocze, nie zostały one uwzględnione w analizie.

Tabela 20.
Liczba dorosłych pacjentów z ChLC leczonych ADA, INF w latach 2010–2012

Populacja	Substancja czynna	2010	2011	I połowa 2012
Pacjenci dorośli	INF	267	302	225
	ADA	249	328	251

Dane dotyczące liczby pacjentów w programie lekowym leczenia ChLC w latach 2012-2015 zaprezentowano w AWA do zlecenia 144/2015 [44] (Tabela 21). Opublikowane dane dotyczą liczby pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) leczonych w programie w latach 2012-2014 oraz w niepełnym okresie 2015 roku. Ponieważ dane za rok 2015 nie obejmują pełnego roku, a w dokumencie źródłowym nie określono, jakiego okresu dotyczą, nie zostały one uwzględnione w dalszych obliczeniach.

Tabela 21.
Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) z ChLC leczonych ADA, INF w latach 2012–2015

Populacja	Substancja czynna	2012	2013	2014	2015 ^a
Pacjenci dorośli (>18. r.ż.)	INF	317	376	497	383
	ADA	353	382	471	435
Pacjenci w wieku 6.–18. r.ż.	INF	121	151	178	152
	ADA	13	11	18	22
Razem		804	920	1164	992

a) dane za 2015 nie obejmują pełnego roku

W uchwałach Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności NFZ za rok 2016 i później raportowana jest liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w ramach programów lekowych. Dane na temat liczby pacjentów leczonych INF i ADA w ramach programu lekowego B.32 w 2016 roku zaczerpnięto z Uchwały Nr 4/2017/III Rady NFZ [51] (Tabela 22). Sposób raportowania liczby pacjentów w ramach programu lekowego pozwolił na określenie rzeczywistej liczby pacjentów leczonych danym lekiem w ciągu roku. Ponadto Uchwała Nr 2/2018/III Rady NFZ [8] prezentuje dane o liczbie pacjentów stosujących INF i ADA w ramach programu lekowego B.32 w 2017 roku (Tabela 23), tj. po zamianie treści programu lekowego dotyczącej czasu trwania terapii INF.

Tabela 22.
Liczba pacjentów ChLC leczonych ADA, INF w 2016 roku

Parametr	ADA	INF
Liczba pacjentów leczonych w programie	572	778
Odsetek pacjentów stosujących substancję czynną	42,4%	57,6%

Tabela 23.
Liczba pacjentów z ChLC leczonych ADA, INF w 2017 roku

Parametr	ADA	INF
Liczba pacjentów leczonych w programie	582	923
Odsetek pacjentów stosujących substancję czynną	38,7%	61,3%

Dane dotyczące liczby pacjentów z ChLC leczonych w ramach programu lekowego prezentowano także w ramach uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności NFZ za lata wcześniejsze niż 2016 rok. Liczebności pacjentów leczonych w ramach programów lekowych były tam jednak przedstawiane z podziałem na komórki organizacyjne. [52] Jeden pacjent mógł być leczony w kilku różnych komórkach organizacyjnych i w związku z tym mógł być liczony kilka razy, co powoduje przeszacowanie liczby pacjentów w danym programie lekowym. W związku z powyższym, w analizie nie wykorzystano danych raportowanych w uchwałach Rady NFZ sprzed roku 2016.

W otrzymanym od Narodowego Funduszu Zdrowia piśmie DAIS.052.1.2017 2017.30183.BAK [16] raportowano dane o liczbie unikatowych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia

choroby Leśniowskiego-Crohna z podziałem na dorosłych i dzieci oraz zastosowane leczenie (Tabela 24).

Tabela 24.
Liczba unikatowych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia ChLC – pismo NFZ DAIS.052.1.2017.2017.30183.BAK

Grupa chorych	Lek	2012	2013	2014	2015	2016
Dorośli ≥19 lat	INF	■	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■	■
Dzieci ≤18 lat	INF	■	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■	■
Razem		■	■	■	■	■

Powyższe dane różnią się od danych zaprezentowanych w AWA do zlecenia 144/2015 [44]. Liczba pacjentów w programie w 2012 roku według danych z pisma NFZ jest wyższa w porównaniu z danymi raportowanymi w AWA do zlecenia 144/2015. Natomiast dane za rok 2016 z pisma NFZ są zbieżne z wartościami przedstawionymi w Uchwale Nr 4/2017/III Rady NFZ [51], przy czym podają dodatkowo rozkład liczby pacjentów na dorosłych i dzieci.

W analizie podstawowej wykorzystano najbardziej aktualne i kompletne dane dla lat 2012–2016 dotyczące liczby pacjentów w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna, tj. dane z pisma NFZ DAIS.052.1.2017.2017.30183.BAK [16]. W analizie wrażliwości uwzględniono dane NFZ z analizy weryfikacyjnej do zlecenia 144/2015 [44] dla lat 2012–2014. Ze względu na brak danych dla roku 2015 i 2016 w analizie weryfikacyjnej, liczebność pacjentów w tych latach przyjęto zgodnie z pismem NFZ. Dodatkowo w obu wariantach obliczeń uwzględniono dane o liczbie pacjentów dorosłych w latach 2010–2011 zgodnie z AWA do zlecenia nr 103/2012 [21] (Tabela 25). Liczba pacjentów w programie lekowym w 2017 roku raportowana w Uchwale Nr 2/2018/III Rady NFZ [8] nie została uwzględniona w analizie, ponieważ wartości w niej przedstawione częściowo obejmują wzrost liczby pacjentów w programie lekowym wynikający z wydłużenia maksymalnego czasu trwania leczenia INF do 24 miesięcy, podczas gdy dane z lat 2010–2016 stanowią liczbę pacjentów leczonych biologicznie przy założeniu maksymalnie 12 miesięcy terapii INF. Ponadto wnioskowanie o liczbie pacjentów w programie lekowym w kolejnych latach na podstawie danych tylko dla jednego roku po zmianie treści programu lekowego byłoby obciążone dużą niepewnością. W niniejszej analizie wpływ wydłużenia maksymalnego czasu terapii INF na liczbę pacjentów w programie lekowym został uwzględniony poprzez odpowiednie modelowanie, a wynikająca stąd liczba pacjentów w programie w roku 2017 zostanie w dalszej części rozdziału zestawiona z liczbą raportowaną przez NFZ w celu walidacji.

Tabela 25.
Liczba pacjentów w programie – dane uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Dane uwzględnione w analizie podstawowej							
Liczba pacjentów w programie	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)							
Liczba pacjentów w programie	–	–	804	920	1 164	1 252	1 350
Liczba pacjentów leczonych INF	–	–	438	527	675	689	778
Liczba dorosłych pacjentów leczonych INF	267	302	317	376	497	525	587
Liczba pacjentów leczonych ADA	–	–	366	393	489	563	572
Liczba dorosłych pacjentów leczonych ADA	249	328	353	382	471	558	563

Dane raportowane przez NFZ za lata 2012-2016 obejmują wszystkich pacjentów w programie z podziałem na dzieci i dorosłych, natomiast za lata 2010-2011 – tylko dorosłych. W celu zachowania spójności zakresów uwzględnionych danych na podstawie przytoczonych danych NFZ dla lat 2012-2016 w pierwszej kolejności wyznaczono liczbę wszystkich pacjentów (dzieci i dorosłych) leczonych z zastosowaniem ADA i INF w latach 2010-2011. Należy wziąć pod uwagę, że część spośród dzieci leczonych w programie w horyzoncie czasowym analizy mogła osiągnąć pełnoletniość i zostać zakwalifikowana do leczenia ustekinumabem w latach 2017-2020, co zostało uwzględnione w analizie wrażliwości. Z tego względu prognozę liczebności populacji leczonych w programie lekowym w latach 2017-2020 oparto na liczbie wszystkich pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w poprzednich latach.

W tym celu wyznaczono średnie udziały dorosłych w populacjach pacjentów leczonych danym lekiem biologicznym w latach 2012-2016 (Tabela 26).

Tabela 26.
Średni odsetek pacjentów dorosłych wśród pacjentów leczonych INF i ADA

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	Średni odsetek pacjentów dorosłych w latach 2012-2016
Dane uwzględnione w analizie podstawowej						
Liczba pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	
Odsetek dorosłych pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■	■	
Odsetek dorosłych pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■	■	■

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	Średni odsetek pacjentów dorosłych w latach 2012-2016
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)						
Liczba pacjentów leczonych INF	438	527	675	689	778	
Odsetek dorosłych pacjentów leczonych INF	72,4%	71,3%	73,6%	76,2%	75,4%	73,8%
Liczba pacjentów leczonych ADA	366	393	489	563	572	
Odsetek dorosłych pacjentów leczonych ADA	96,4%	97,2%	96,3%	99,1%	98,4%	97,5%

Uzyskane wartości zastosowano do oszacowania liczby wszystkich pacjentów leczonych ADA i INF w latach 2010-2011.

W następnym kroku obliczeniowym na podstawie danych dla lat 2010-2016 dokonano prognozy liczby wszystkich pacjentów leczonych ADA i INF na lata 2008-2009, 2017-2020, tj. lata, dla których nie odnaleziono danych o liczbie pacjentów z ChLC leczonych biologicznie, a które zostały uwzględnione w przeprowadzonym oszacowaniu liczebności populacji docelowej. Ze względu na zmianę sposobu finansowania terapii biologicznych u pacjentów z ChLC w związku z wprowadzeniem programów lekowych w roku 2012, w celu wyznaczenia liczby pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w latach 2008–2009 wykorzystano dane za okres 2010-2011, które ekstrapolowano na wcześniejsze lata metodą regresji logarytmicznej. Następnie na podstawie liczby wszystkich pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w latach 2012-2016 metodą regresji logarytmicznej dokonano prognozy liczby tych pacjentów na lata 2017-2020. W przypadku danych z pisma NFZ (tj. uwzględnionych w analizie podstawowej) w przytoczonej prognozie nie uwzględniono danej raportowanej dla roku 2012, gdyż odbiegała ona od wartości podanych dla kolejnych lat - prawdopodobnie przyczyną tego zaburzenia było wprowadzenie programu lekowego w miejsce obowiązującego do tego czasu TPZ.

W celu wyodrębnienia osobno liczby pacjentów dorosłych i dzieci leczonych INF i ADA z uzyskanych w opisany powyżej sposób liczb pacjentów leczonych biologicznie w latach 2008-2010 i 2017-2020, na podstawie danych z lat 2012-2016 wyznaczono średni odsetek pacjentów stosujących INF (Tabela 27), który przypisano do lat 2008-2010 oraz - niezależnie (z uwagi na odmienne ograniczenia czasu trwania terapii INF i ADA, a przez to najprawdopodobniej udziały tych leków w rozważanym okresie) - określono udziały tych leków w latach 2017-2020.

Tabela 27.
Średni odsetek pacjentów stosujących INF

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	Średni odsetek pacjentów leczonych INF
Dane uwzględnione w analizie podstawowej						
Liczba pacjentów w programie	■	■	■	■	■	
Liczba pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów leczonych INF	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)						
Liczba pacjentów w programie	804	920	1 164	1 252	1 350	
Liczba pacjentów leczonych INF	438	527	675	689	778	
Odsetek pacjentów leczonych INF	54,5%	57,3%	58,0%	55,0%	57,6%	56,5%

W analizie przyjęto rozkład pacjentów stosujących INF i ADA w latach 2017-2019 zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi, tj. dla 2017 roku, raportowanymi w Uchwale Nr 2/2018/III Rady NFZ [8] (Tabela 23).

Tabela 28.
Rozkład pacjentów stosujących INF i ADA w latach 2017-2019

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów leczonych INF	61,3%
Odsetek pacjentów leczonych ADA	38,7%

Przy uwzględnieniu średnich udziałów pacjentów leczonych INF i ADA (Tabela 27, Tabela 28) oraz średnich udziałów dzieci i dorosłych wśród leczonych INF i ADA (Tabela 26) wyznaczono liczby dorosłych i dzieci leczonych z zastosowaniem ADA i INF w latach 2008-2010 i 2017-2020. Uwzględnione wartości i uzyskane wyniki oszacowań w analizie podstawowej i wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 29). Ponieważ preparat Stelara® dopuszczony jest do stosowania tylko u osób powyżej 18. roku życia, w dalszych oszacowaniach wielkości populacji docelowej w analizie podstawowej uwzględniono prezentowane poniżej liczebności pacjentów dorosłych w programie.

Jednocześnie, ze względu na przewlekły charakter choroby Leśniowskiego-Crohna oraz stosunkowo długi okres istnienia programu leczenia ChLC, część spośród dzieci leczonych w programie w horyzoncie czasowym analizy mogła osiągnąć pełnoletniość i zostać zakwalifikowana do leczenia ustekinumabem w latach 2019-2020. Nie zidentyfikowano jednak, jakiej części populacji pediatrycznej leczonej biologicznie w latach 2008-2020 może to dotyczyć. Z tego względu w analizie wrażliwości uwzględniono oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie całkowitej liczby pacjentów leczonych biologicznie w Polsce w latach 2019-2020 (wariant B1).

Tabela 29.
Prognoza liczby pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w latach 2008-2019

Parametr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Dane uwzględnione w analizie podstawowej													
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów na INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dzieci na INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych na INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów na ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dzieci na ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba dorosłych na ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)													
Liczba pacjentów	127	436	617	746	804	920	1 164	1 252	1 350	1 391	1 446	1 493	1534
Liczba pacjentów na INF	72	246	362	409	438	527	675	689	778	853	887	915	941
Liczba dzieci na INF	19	65	95	107	121	151	178	164	191	224	232	240	246
Liczba dorosłych na INF	53	182	267	302	317	376	497	525	587	630	654	676	694
Liczba pacjentów na ADA	55	190	255	336	366	393	489	563	572	538	559	577	593
Liczba dzieci na ADA	1	5	6	8	13	11	18	5	9	13	14	14	15
Liczba dorosłych na ADA	54	185	249	328	353	382	471	558	563	525	545	563	578

Wartości zaprezentowane na szarym tle stanowią wartości prognozowane.

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz kontynuujących terapię z poprzedniego roku, przyjęto konserwatywnie, że oszacowana liczba pacjentów w programie w latach 2010-2020 określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku. Uwzględnia ona zarówno pacjentów w I, jak i w II linii leczenia biologicznego, a także pierwszy raz stosujących terapię daną substancją czynną, jak i ponownie leczonych danym preparatem po nawrocie choroby. W latach 2008-2009 nie obowiązywało ograniczenie dotyczące maksymalnego czasu trwania terapii lekami anty-TNF α , wynoszące 12 miesięcy, dlatego liczebność pacjentów w roku 2009 obejmuje również pacjentów, którzy rozpoczęli terapię biologiczną w poprzednich latach.

Wyznaczona powyżej liczebność dorosłych pacjentów rozpoczynających terapię INF oraz ADA w latach 2017-2020 została określona na podstawie danych dla okresu 2010-2016, kiedy maksymalny czas trwania terapii INF wynosił 12 miesięcy. W związku z tym uzyskane dla lat 2017-2020 liczebności dotyczą sytuacji, w której stan ten byłby zachowany. Od 1 stycznia 2017 roku w przypadku dwóch

preparatów biopodobnych INF finansowanych w ramach PL B.32 – Inflectra® i Remsima® - maksymalny czas trwania terapii z ich zastosowaniem w ramach programu został wydłużony do 24 miesięcy. [53] W przypadku preparatu Remicade® maksymalny czas trwania terapii pozostał niezmienny, równy 12 miesięcy. Aktualne dane sprzedażowe dla 2016 roku oraz początku 2017 [17] obrazują znikomą sprzedaż tego preparatu, co najpewniej wskazuje na jego wypieranie przez preparaty biopodobne Inflectra® i Remsima® we wszystkich wskazaniach, w których są one refundowane. W związku z tym w analizie przyjęto, że od 2017 roku preparat Remicade® nie jest stosowany. Tym samym przyjęto, że wszyscy pacjenci leczeni INF (z zastosowaniem preparatów biopodobnych) w ramach programu po 1 stycznia 2017 roku (w tym pacjenci, którzy rozpoczęli terapię INF w 2016 roku i nadal utrzymywali odpowiedź na leczenie 1 stycznia 2017 roku) mogą go stosować przez maksymalnie 24 miesiące.

Zmiana maksymalnego czasu trwania terapii INF w ramach programu lekowego będzie miała wpływ na liczbę pacjentów rozpoczynających terapię INF oraz ADA w latach 2017–2020. W szczególności pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie INF w 2016 roku i utrzymali odpowiedź na leczenie przez 12 miesięcy stosowania tego leku, w przypadku obowiązywania wcześniejszej wersji programu przerwaliby leczenie i w przypadku nawrotu w 2017 roku zostaliby ponownie włączeni do leczenia INF. Nowa wersja programu umożliwi takim pacjentom kontynuowanie terapii INF rozpoczętej w 2016 roku przez następne 12 miesięcy. Zmiana treści programu lekowego dla INF nastąpiła 1 stycznia 2017 roku, dlatego wzrost liczby pacjentów w programie wynikający z wydłużenia maksymalnego czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy może nie być jeszcze w pełni widoczny w liczbie pacjentów raportowanej przez NFZ w programie lekowym B.32 w 2017 roku. Ponieważ pacjenci leczeni infliksymabem otrzymują dawkę co 8 tygodni, a ostatnia podawana jest w 44 tygodniu terapii, jedynie pacjenci rozpoczynający leczenie INF w pierwszych 8 tygodniach roku 2016 i kwalifikujący się do II roku terapii w roku 2017 będą generować wzrost liczby pacjentów w programie w 2017 roku związany z nowymi zapisami programu lekowego ($\frac{8}{52}$ pacjentów włączanych w 2016 roku do leczenia INF). Pacjenci tacy zakończą roczną terapię na przełomie roku 2016 i 2017 i będą mogli kontynuować leczenie w 2017 w II roku. Realny wpływ wydłużenia maksymalnego czasu trwania terapii INF na liczbę pacjentów w programie lekowym będzie zapewne widoczny w kolejnych latach (od roku 2018).

W celu korekty oszacowanej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne w latach 2017-2020 w związku z wydłużeniem maksymalnego czasu trwania terapii INF, w pierwszej kolejności dokonano oszacowania liczby pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia biologicznego z zastosowaniem ADA i INF w kolejnych latach 2008-2020 przy nieskorygowanych danych. W tym celu wykorzystano dane o efektywności z rozdziału 2.5.

Efektywność terapii ADA i INF w I linii leczenia przyjęto zgodnie z danymi w rozdziale 2.5.1 (Tabela 30, Tabela 31). Dane z analizy ekonomicznej nie zostały zastosowane w analizie, ponieważ odnoszą się one do efektywności leków biologicznych stosowanych w \geq II linii, nie oddają zatem efektywności terapii ADA/INF stosowanych w I linii.

Tabela 30.
Efektywność terapii ADA i INF

	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie indukcyjne		Odsetek pacjentów tracących odpowiedź do końca roku w trakcie leczenia podtrzymującego	
	INF	ADA	INF	ADA
Analiza podstawowa (Dane obserwacyjne)	87%	74%	22%	20%

Tabela 31.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie w II roku terapii ADA/INF

Parametr	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w II roku terapii		Źródło
	INF	ADA	
Analiza podstawowa	14,9%	29,4%	Targownik 2017
Analiza wrażliwości (wariant C1)	7,3%	7,3%	Gonzaga 2009
Analiza wrażliwości (wariant C2)	47,5%	47,5%	Analiza ekonomiczna

Zgodnie z podejściem opisanym w rozdziale 2.5.2, prawdopodobieństwo nawrotu po zakończeniu terapii INF oraz ADA stosowanych w I linii przyjęto na podstawie danych z badań Waugh 2010 [22] i Louis 2012 [23] (Tabela 32).

Tabela 32.
Prawdopodobieństwo nawrotu po zakończeniu terapii INF i ADA

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo nawrotu w 1. roku po zakończeniu terapii INF i ADA	44%	Waugh 2010 [22], Louis 2012 [23]
Prawdopodobieństwo nawrotu w kolejnych latach po zakończeniu terapii INF i ADA	18%	

Z uwagi na to, że TPZ dla ChLC zaczął obowiązywać w listopadzie 2007 roku, przyjęto, że liczby pacjentów leczonych INF i ADA oszacowane dla roku 2008 dotyczą I linii leczenia anty-TNF α . Na podstawie uwzględnionych wartości oraz przyjętych danych o efektywności ADA i INF w I linii wyznaczono liczbę pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w ciągu roku trwania terapii. Przyjęto, że pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie w I linii kwalifikować się będą do terapii II linii w roku kolejnym. Natomiast pacjenci z odpowiedzią na leczenie będą kontynuować leczenie w roku 2009 (do roku 2010 w TPZ nie obowiązywało odgórne ograniczenie czasu trwania terapii biologicznej). W celu wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii z zastosowaniem danego leku biologicznego w roku 2009 od całkowitej liczby pacjentów leczonych danym lekiem w tym roku (Tabela 29) odjęto liczby pacjentów leczonych w II linii oraz pacjentów kontynuujących z poprzedniego roku leczenie w I linii z zastosowaniem tego leku.

W związku z wprowadzeniem w 2010 roku odgórne ograniczenia czasu trwania terapii biologicznej do 12 miesięcy [40], w obliczeniach przeprowadzonych dla oszacowania liczby pacjentów

kwalfikujących się do II linii leczenia biologicznego w latach 2010-2020 uwzględniono konieczność przerwania terapii u wszystkich pacjentów, u których osiągnięto maksymalny czas jej trwania (co przekłada się na brak pacjentów w kolejnych latach leczenia w danej linii), a następnie możliwość wystąpienia nawrotu i ponownej kwalifikacji do leczenia u tych pacjentów w kolejnych latach. W celu wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii w poszczególnych latach 2010-2020 od liczby pacjentów leczonych INF/ADA w danym roku (Tabela 29) odjęto pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia INF/ADA w tym roku (pacjenci po niepowodzeniu leczenia prowadzonego w roku poprzedzającym) oraz pacjentów z nawrotem po zakończeniu leczenia INF/ADA w poprzednich latach, którzy zostaną ponownie włączeni do programu w tym roku (Tabela 33).

Tabela 33.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia biologicznego – dane nieskorygowane o wydłużenie czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy

Parametr		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Dane uwzględnione w analizie podstawowej														
Liczba nowych pacjentów	INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)														
Liczba nowych pacjentów	INF	53	124	146	128	96	129	207	154	167	173	186	178	168
	ADA	54	136	154	189	179	192	248	268	239	174	182	175	178
Suma		107	260	300	317	275	322	455	422	406	347	368	353	347
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant B1)														
Liczba nowych pacjentów	INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	ADA ^a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) Przed rokiem 2017 w populacji pediatrycznej refundowany był tylko INF, ADA mógł być stosowany tylko u dorosłych. Z tego względu w przypadku uwzględnienia wszystkich pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, zwiększy się całkowita liczba pacjentów leczonych INF przy niemal niezmięnionej liczebności pacjentów leczonych ADA. Wyższa liczebność pacjentów leczonych INF w I linii generuje wyższą liczebność pacjentów stosujących ADA w II linii (po niepowodzeniu INF). W połączeniu z niemal niezmienną całkowitą liczebnością pacjentów leczonych ADA w danym roku, wynikająca z opisaną powyżej metodyki obliczeń liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii ADA jest niższa w porównaniu z wariantem podstawowym analizy.

Przedstawione powyżej wyniki oszacowań opracowano w oparciu o dane NFZ dla lat 2010-2016. W związku z tym nie uwzględniają one zmiany w zapisach PL B.32, jaka weszła w życie z dniem 1 stycznia 2017 roku, polegającej na wydłużeniu maksymalnego czasu trwania leczenia INF (preparaty Remsima® i Inflectra®) do 24 miesięcy. W celu uwzględnienia wpływu tych zmian na liczebności populacji docelowej dokonano korekty przeprowadzonych obliczeń w zakresie zmiany częstości stosowania ADA i INF (wynikającej ze zróżnicowania warunków finansowania terapii tymi lekami) oraz zmiany maksymalnego czasu trwania terapii INF w ocenianej populacji.



Tabela 34.
Rozkład pacjentów leczonych INF/ADA wśród pacjentów z ChLC zakwalifikowanych po raz pierwszy do leczenia biologicznego

Parametr	Wariant analizy	INF	ADA
Rozkład pacjentów leczonych INF i ADA wśród pacjentów z ChLC zakwalifikowanych po raz pierwszy do leczenia biologicznego	Analiza podstawowa	■	■
	Analiza wrażliwości (wariant D1)	■	■
	Analiza wrażliwości (wariant D2)	■	■

Przyjęto, że od 2017 roku wszyscy nowi pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego rozpoczną terapię INF oraz ADA zgodnie (Tabela 34). Uzyskane wartości przedstawiono poniżej (Tabela 35). Szczegółowe uzasadnienie przyjętego założenia przedstawiono w rozdziale 2.7.

Tabela 35.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia biologicznego – dane skorygowane o zmianę udziałów INF i ADA w 2017 roku spowodowaną wydłużeniem czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy

Parametr		2017	2018	2019	2020
Dane uwzględnione w analizie podstawowej					
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii	INF	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)					
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii	INF	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant B1)					
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii	INF	■	■	■	■
	ADA	■	■	■	■
Suma		■	■	■	■

Wartości oszacowane dla lat 2009-2016 nie ulegają zmianie względem wartości z Tabela 33.

Ze względu na przytoczoną powyżej zmianę w zapisach programu lekowego polegającą na wydłużeniu do 2 lat czasu trwania terapii INF, pacjenci stosujący ten lek po 1 stycznia 2017 roku mogą utracić odpowiedź na leczenie również w drugim roku leczenia i w konsekwencji zostać zakwalifikowani do kolejnej linii leczenia biologicznego. Dodatkowo zmiana ta ma wpływ na przesunięcie w czasie momentu wystąpienia nawrotu choroby po zakończeniu terapii INF z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu jej trwania. W przypadku roku 2017 jedynie pacjenci rozpoczynający leczenie INF w pierwszych 8 tygodniach roku 2016 i kwalifikujący się do II roku terapii w roku 2017 będą generować wzrost liczby pacjentów w programie związany z nowymi zapisami programu lekowego. Powyższą zmianę w modelowaniu związaną z wydłużeniem maksymalnego czasu trwania terapii INF zastosowano zatem tylko w odniesieniu do $\frac{8}{52}$ pacjentów włączanych roku do leczenia INF w 2016, dla pozostałych pacjentów rozpoczynających leczenie INF w tym roku przeprowadzono obliczenia takie, jak w poprzednich latach.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty oraz dane o efektywności INF, dokonano kolejnej korekty liczby pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia biologicznego w latach 2017-2020 w celu uwzględnienia zmiany maksymalnego czasu trwania terapii INF w ocenianej populacji od 2017 roku (Tabela 36).

Tabela 36.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia biologicznego – dane skorygowane o zmianę maksymalnego czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy

Parametr	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Dane uwzględnione w analizie podstawowej												
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
po INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
po ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)												
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
po INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
po ADA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant B1)												
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
po INF	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
po ADA ^a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) Niższa liczba pacjentów leczonych ADA w I linii w porównaniu z wariantem podstawowym analizy (por. Tabela 33) generuje niższą liczbę pacjentów kwalifikujących się do II linii po ADA

W następnej kolejności oszacowano liczebność populacji kwalifikujących się do III linii w latach 2008-2020. Liczbę pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia w latach 2008-2018⁷, oszacowano przy wykorzystaniu ujęcia rocznego. Tym samym pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku i przerwali je w tym samym roku, zostaną ujęci w liczbie pacjentów leczonych w kolejnej linii dopiero w

⁷ dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia przed 2018 rokiem

roku następnym. Przytoczone uproszczenie nie wpływa istotnie na wynik oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii w latach 2008-2018 (dla 2018 roku dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia przed 2018 rokiem), ma jednak znaczenie dla oszacowań liczby pacjentów, u których leczenie w III linii rozpoczęte zostało w latach 2018⁸-2020 – wydatki w tej grupie pacjentów naliczane są zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej w ujęciu 4-tygodniowych cykli. W związku z powyższym oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego w tym okresie przeprowadzono w ujęciu 4-tygodniowych cykli, z wykorzystaniem danych z analizy ekonomicznej [20]. Podejście takie nie tylko zapewnia zachowanie spójności oszacowań liczebności populacji docelowej oraz wydatków płatnika w kolejnych latach analizy, ale także precyzyjne ujęcie przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia biologicznego w horyzoncie czasowym analizy.

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia w latach 2008-2018 (dla 2018 roku dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia przed 2018 rokiem) wyznaczono na podstawie danych o liczebności pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia biologicznego (Tabela 36) oraz uwzględnionych danych o efektywności terapii ADA i INF (Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32). Uzyskane wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego w latach 2008-2018

Parametr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018 ^a
Dane uwzględnione w analizie podstawowej											
Liczba pacjentów	–	–	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)											
Liczba pacjentów	–	–	14	42	63	79	86	100	129	146	158
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant B1)											
Liczba pacjentów	–	–	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia przed 2018 rokiem

W celu wyznaczenia liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia anty-TNF α w latach 2018-2020 (dla 2018 roku dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia w 2018 roku) przyjęto, że w latach 2017-2020 włączanie do II linii leczenia anty-TNF α odbywa się w sposób jednostajny, w 4-tygodniowych cyklach. Do liczb pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych cyklach rozważanego okresu zastosowano wektory z modelu ekonomicznego określające odsetki pacjentów przerywających II linię leczenia w programie ze względu na brak odpowiedzi. Podejście takie zapewnia zachowanie spójności oszacowań liczebności populacji docelowej oraz wydatków płatnika w kolejnych latach analizy. Przy zastosowanym podejściu możliwe było także uwzględnienie wymaganej w programie przerwy w leczeniu po ADA (8 tygodni) i INF (16 tygodni). W scenariuszu nowym do wyznaczenia pacjentów kwalifikujących się do leczenia UST w III linii uwzględniono liczby pacjentów

⁸ dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli II linię leczenia w 2018 roku

kwalfikujących się do II linii pomniejszone o pacjentów rozpoczynających terapię UST w II linii zgodnie z rozpowszechnieniem podanym w rozdziale 2.7.

Liczbę pacjentów kwalfikujących się do III linii (po raz pierwszy) w latach 2018-2020 zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 38). Wartość dla roku 2018 uwzględnia liczbę pacjentów po niepowodzeniu II linii leczenia rozpoczętego w 2017 roku wyznaczoną na podstawie danych rocznych (Tabela 37) oraz liczbę pacjentów po niepowodzeniu II linii leczenia rozpoczętego w 2018 roku i kwalfikujących się do III linii w tym samym roku kalendarzowym na podstawie danych z analizy ekonomicznej.

Tabela 38.
Liczba pacjentów kwalfikujących się do III linii w latach 2018-2020

Parametr	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2018 ^a	2019	2020	2018 ^a	2019	2020
Dane uwzględnione w analizie podstawowej						
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)						
Liczba pacjentów	263	322	349	263	292	274
Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant B1)						
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■

a) uwzględnieni pacjenci po niepowodzeniu leczenia rozpoczętego w II linii w 2017 roku na podstawie danych rocznych oraz pacjenci rozpoczynający leczenie w 2018 roku, którzy utracili odpowiedź i kwalfikują się do III linii w 2018 roku

Oszacowane liczby pacjentów kwalfikujących się (po raz pierwszy) do II i III linii leczenia w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39). W analizie założono, że w każdym 4-tygodniowym cyklu leczenie rozpoczyna taka sama liczba pacjentów kwalfikujących się do II linii. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w III linii w danym cyklu horyzontu czasowego analizy określona została na podstawie liczby pacjentów w II linii oraz wektorów efektywności analizy ekonomicznej.

Tabela 39.
Liczba pacjentów kwalfikujących się do II i III linii – analiza podstawowa

Parametr	Dane uwzględnione w analizie podstawowej	
	2019	2020
Scenariusz istniejący		
Liczba pacjentów kwalfikujących się do II linii ^a	■	■
po INF	■	■
po ADA	■	■
Liczba pacjentów kwalfikujących się do III linii ^b	■	■
Razem	■	■

Parametr	Dane uwzględnione w analizie podstawowej	
	2019	2020
Scenariusz nowy		
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii ^a	■	■
po INF	■	■
po ADA	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii ^b	■	■
Razem	■	■

a) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym cyklu rozłożona jednostajnie

b) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie na cykl wyznaczona na podstawie liczby pacjentów w II linii

Tabela 40.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii - analiza wrażliwości

Parametr	Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A1)		Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant B1)	
	2019	2020	2019	2020
Scenariusz istniejący				
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii ^a	251	265	■	■
po INF	161	180	■	■
po ADA	90	85	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii ^b	322	349	■	■
Razem	573	614	■	■
Scenariusz nowy				
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii ^a	251	265	■	■
po INF	161	180	■	■
po ADA	90	85	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii ^b	292	274	■	■
Razem	543	539	■	■

a) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym cyklu rozłożona jednostajnie

b) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie na cykl wyznaczona na podstawie liczby pacjentów w II linii

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do II i III linii na podstawie alternatywnych danych o efektywności w II roku terapii (Tabela 41).

Tabela 41.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii - warianty alternatywne dla efektywności w II roku leczenia

Parametr	Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant C1)		Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant C2)	
	2019	2020	2019	2020
Scenariusz istniejący				
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii ^a	237	259	360	345
po INF	144	171	268	256
po ADA	93	88	92	88
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii ^b	326	348	363	420
Razem	563	608	723	764
Scenariusz nowy				
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii ^a	237	259	360	345
po INF	144	171	268	256
po ADA	93	88	92	88
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii ^b	298	277	315	308
Razem	535	537	675	652

a) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym cyklu rozłożona jednostajnie
b) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie na cykl wyznaczona na podstawie liczby pacjentów w II linii

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do II i III linii na podstawie alternatywnych danych dla rozkładu pacjentów leczonych INF i ADA wśród pacjentów z ChLC zakwalifikowanych po raz pierwszy do leczenia biologicznego (Tabela 41).

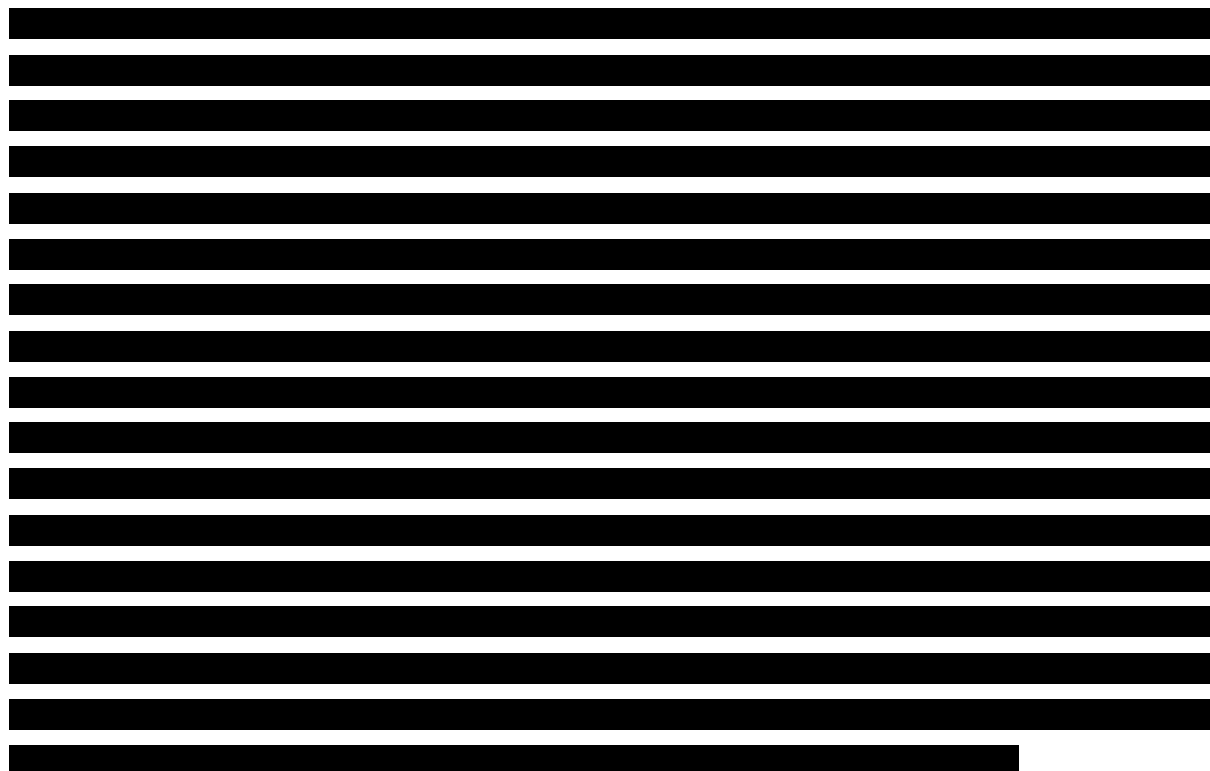
Tabela 42.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii - warianty alternatywne dla rozpowszechnienia INF i ADA w I linii

Parametr	Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant D1)		Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant D2)	
	2019	2020	2019	2020
Scenariusz istniejący				
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii ^a	■	■	■	■
po INF	■	■	■	■
po ADA	■	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii ^b	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

Parametr	Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant D1)		Dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant D2)	
	2019	2020	2019	2020
Scenariusz nowy				
Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii^a	■	■	■	■
po INF	■	■	■	■
po ADA	■	■	■	■
Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii^b	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

a) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym cyklu rozłożona jednostajnie
b) całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie na cykl wyznaczona na podstawie liczby pacjentów w II linii

Pacjenci, którzy byli leczeni zarówno INF, jak i ADA oraz utracili odpowiedź na obie terapie do końca roku 2018, nie mieli dostępnej skutecznej opcji terapeutycznej. Należy się spodziewać, że w momencie podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji UST (w scenariuszu nowym) część z tych pacjentów będzie spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia w projektowanym programie lekowym, a tym samym pacjenci ci będą mogli rozpocząć terapię UST w latach 2019-2020.



Ze względu na zastosowane w modelowaniu ujęcie roczne pacjentów, w pierwszym roku refundacji leczenia biologicznego w Polsce (2008 rok) obecni byli tylko pacjenci leczeni w I linii leczenia INF lub ADA, a pierwsi pacjenci stosujący II linię leczenia biologicznego i przerywający ją z powodu braku efektów leczenia pojawili się w roku następnym. Biorąc pod uwagę długi okres dzielący zakończenie

terapii biologicznej u tych pacjentów od rozważanego w niniejszej analizie momentu rozpoczęcia refundacji UST w 2019 roku (10 lat), założono, że żaden z pacjentów leczonych nieskutecznie II linią w roku 2009 nie będzie kwalifikować się do leczenia UST w latach 2019-2020.

Uwzględnione wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 43).

[Redacted text block]

Tabela 43.
Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia UST spośród pacjentów, u których zakończono leczenie biologiczne (2 inhibitorami TNF-α) w latach 2009- [Redacted]

Parametr	Zakończenie leczenia biologicznego		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia UST w latach 2019-2020 roku spośród pacjentów, u których zakończono leczenie biologiczne (2 inhibitorami TNF-α)	Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]
	Analiza wrażliwości (wariant E1)	[Redacted]	[Redacted]
	Analiza wrażliwości (wariant E2)	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 44.

Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii w latach 2019-2020 (spośród pacjentów, którzy zakończyli leczenie dwoma lekami biologicznymi w latach 2008-2018) – warianty analizy

Wariant analizy	Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii w latach 2019-2020 (spośród pacjentów, którzy zakończyli leczenie dwoma lekami biologicznymi w latach 2008-2018)		
	2019	2020	Razem
Analiza podstawowa	■	■	■
Analiza wrażliwości – dane o liczbie pacjentów programie	Analiza wrażliwości (wariant A1)	■	■
	Analiza wrażliwości (wariant B1)	■	■
Analiza wrażliwości – odpowiedź na leczenie w II roku	Analiza wrażliwości (wariant C1)	■	■
	Analiza wrażliwości (wariant C2)	■	■
Analiza wrażliwości - pacjenci, którzy zakończyli leczenie dwoma lekami biologicznymi w latach 2008-2018	Analiza wrażliwości (wariant E1)	■	■
	Analiza wrażliwości (wariant E2)	■	■
	Analiza wrażliwości (wariant E3)	■	■

W tabeli poniżej zestawiono całkowitą liczbę pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie uwzględnioną w analizie podstawowej oraz wariantach A-E analizy wrażliwości (Tabela 45).

Tabela 45.

Zestawienie zbiorcze całkowitej liczebności pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Wariant analizy	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2019	2020	2019	2020
Analiza podstawowa	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A1)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B1)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant C1)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant C2)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant D1)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant D2)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E1)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E2)	■	■	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E3)	■	■	■	■

Całkowita liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.32 w roku 2017 (dorośli i dzieci na INF lub ADA) wyznaczona na podstawie modelowania analizy podstawowej BIA jest zgodna z danymi przedstawionymi w Uchwale Nr 2/2018/III Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. [8] (Tabela 46).

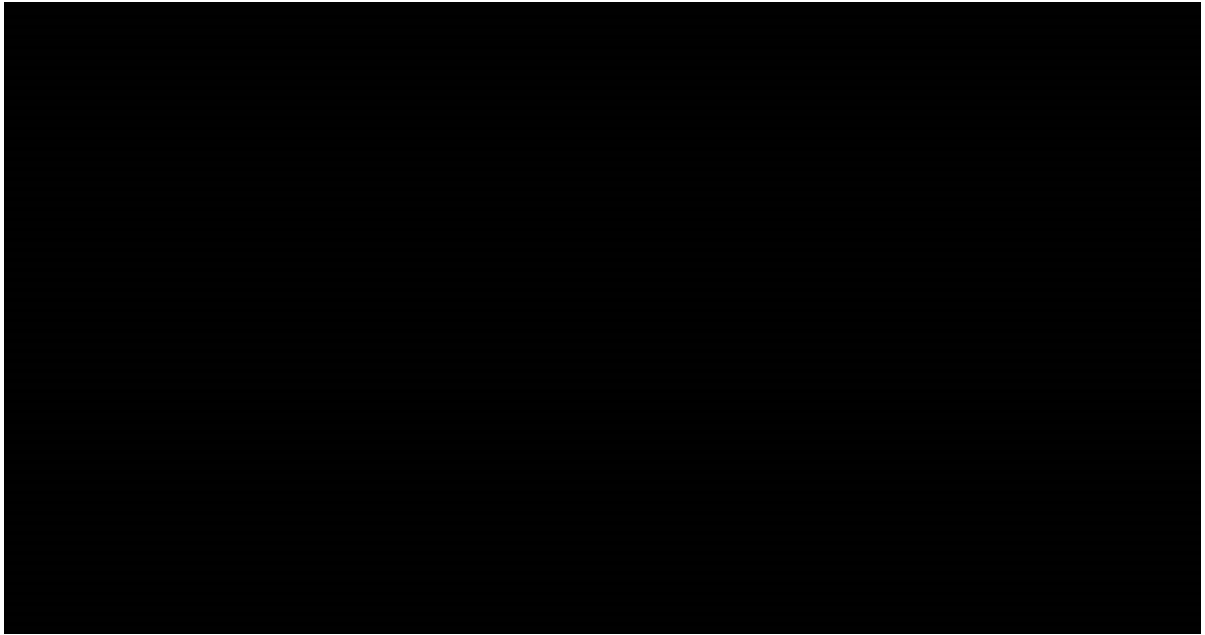
Tabela 46.
Liczba pacjentów w programie lekowym po zmianie zapisów programu lekowego

Liczba pacjentów w programie lekowym po zmianie zapisów PL	2017
Całkowita liczba pacjentów w programie lekowym B.32	1 510
według modelowania BIA	1 510
dane NFZ	1 505

2.7. Rozpowszechnienie uwzględnionych opcji terapeutycznych

[Redacted content]

Rysunek 1.
Ścieżka leczenia pacjentów w scenariuszu istniejącym



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

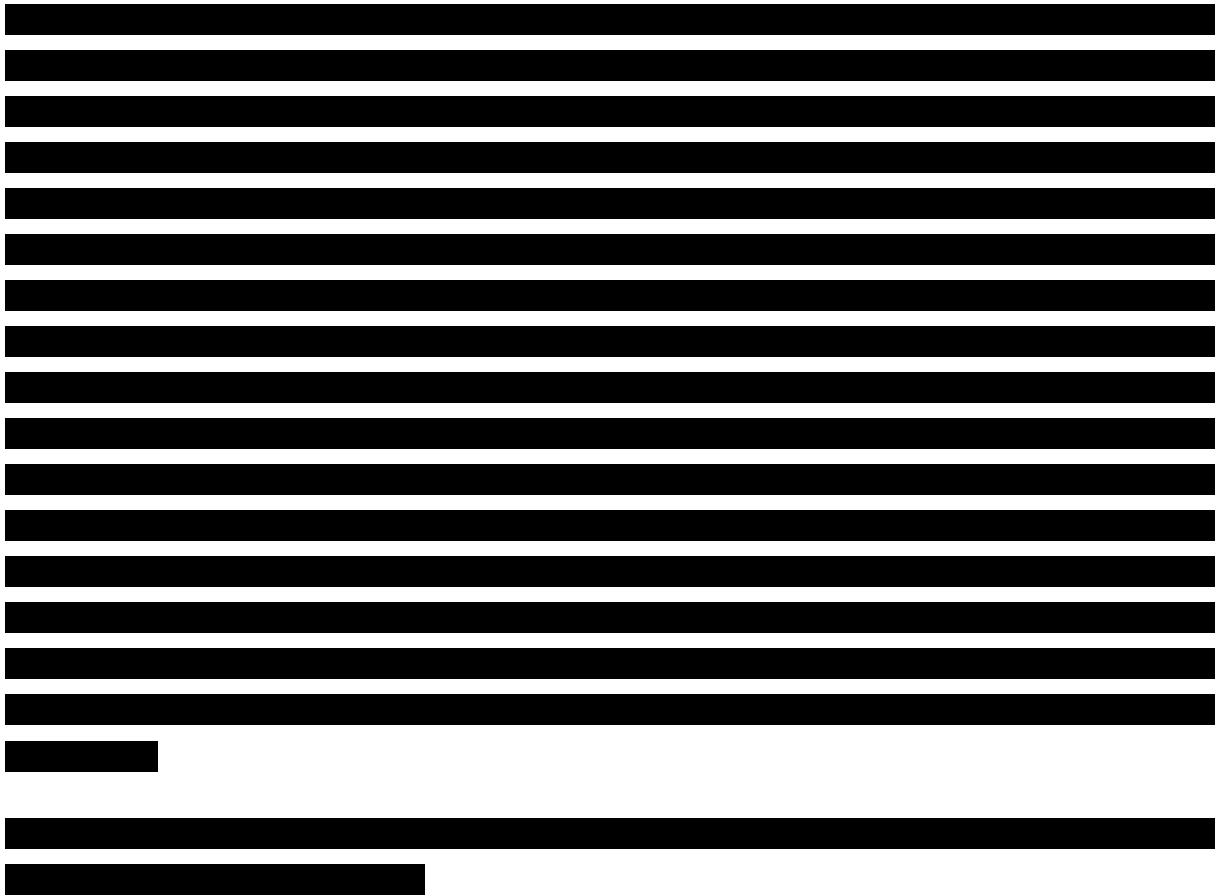
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rysunek 2.
Ścieżka leczenia pacjentów w scenariuszu nowym

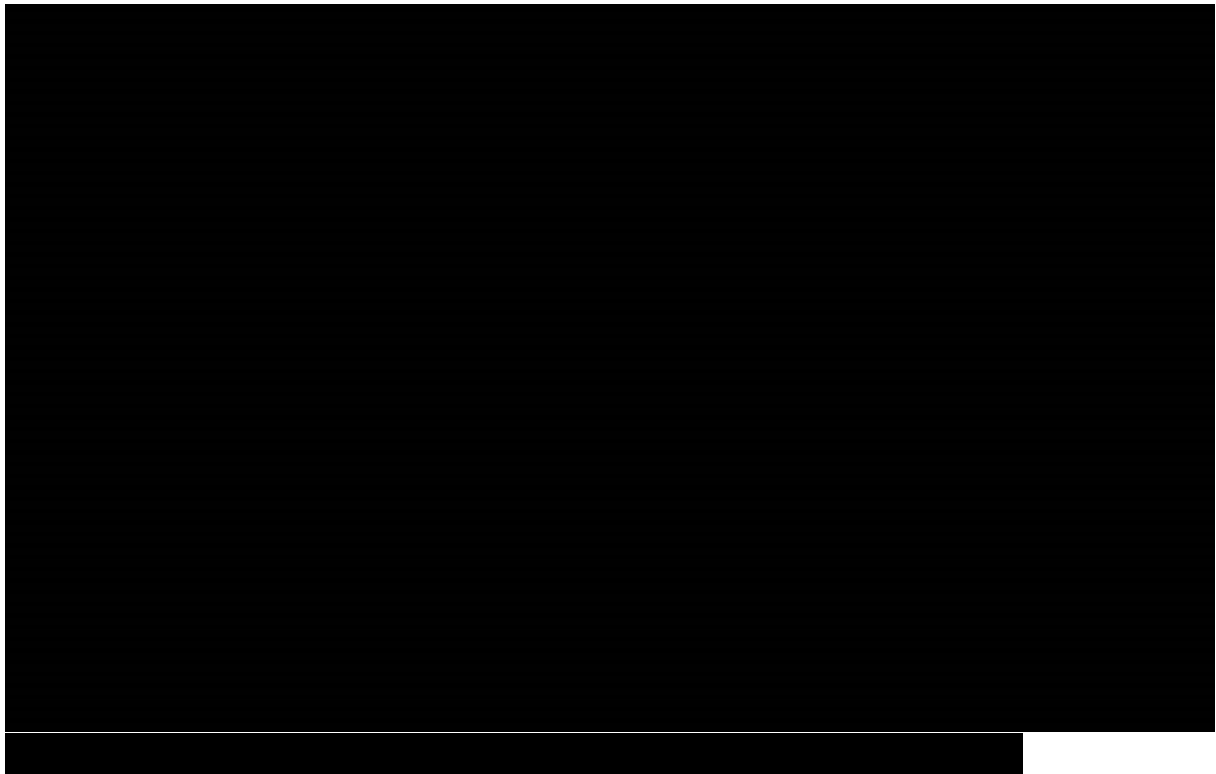


Tabela 47.
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię ustekinumabem w scenariuszu nowym

Wariant analizy	Scenariusz nowy	
	2019	2020
Analiza podstawowa	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A1)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B1)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant C1)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant C2)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant D1)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant D2)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E1)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E2)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant E3)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant F1)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant G1)	■	■

2.8. Dawkowanie

Sposób dawkowania leków biologicznych stosowanych w leczeniu ChLC uzależniony jest od odpowiedzi pacjenta na zastosowaną terapię. Zgodnie z zapisami charakterystyk produktu leczniczego dla preparatów Stelara® [3] i Humira® [55] pacjentom, którzy utracili odpowiedź na leczenie przy ustalonym schemacie dawkowania, w celu osiągnięcia lepszych wyników, można zwiększyć wielkość dawki lub częstość dawkowania leków (patrz Tabela 48). W analizie dane o sposobie dawkowania UST i ADA zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [20], w której uwzględniono możliwość zamiany sposobu dawkowania leków adekwatnie do uzyskiwanych efektów leczenia (Tabela 48).

Tabela 48.
Dawkowanie UST i ADA

Lek	Dawkowanie zgodnie z ChPL			Źródło danych w analizie
	Nr dawki	Sposób podania, wielkość dawki	Częstość podania	
UST	1.	dożylnie, w zależności od masy ciała (Tabela 10)	0. tydzień	Na podstawie danych z analizy ekonomicznej [20] (wektor przedstawiający wielkość dawki w kolejnych cyklach przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane z AE”).
	2.	podskórnice, 90 mg	8. tydzień	
	3.	podskórnice, 90 mg	po 12 tygodniach	
	następne	podskórnice, 90 mg	co 8 tygodni lub co 12 tygodni (na podstawie oceny klinicznej)	

Lek	Dawkowanie zgodnie z ChPL			Źródło danych w analizie
	Nr dawki	Sposób podania, wielkość dawki	Częstość podania	
ADA	1.	podskórnie, 80 mg (160 mg)	0. tydzień	Częstość dawkowania na podstawie danych z analiza ekonomicznej [20] (wektor przedstawiający wielkość dawki w kolejnych cyklach przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce „Dane z AE”). W analizie przyjęto konserwatywnie, że pacjenci otrzymują ADA w schemacie 80/40 mg.
	2.	podskórnie, 40 mg (80 mg)	2. tydzień	
	3. i następane	podskórnie, 40 mg	co drugi tydzień lub co tydzień (na podstawie oceny klinicznej)	

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego preparatów zawierających INF [24–26], leczenie należy rozpocząć od dożyłnej infuzji w dawce 5 mg/kg m.c. leku, następnie po dwóch tygodniach należy podać kolejną dawkę 5 mg/kg m.c. Kolejne dawki 5 mg/kg m.c. należy podać po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następne infuzje należy przeprowadzać co 8 tygodni. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [24, 26], u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg m.c., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. W związku z tym w analizie uwzględniono możliwość zwiększenia dawki INF do 10 mg/kg m.c.

Dawka INF zależna jest od masy ciała pacjenta. Średnią masę ciała pacjentów z ChLC przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [20]. Dawkowanie INF uwzględnione w obliczeniach analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Dawkowanie INF

Lek	Dawka	Średnia masa ciała pacjentów z ChLC	Schemat dawkowania
INF	5 lub 10 mg/kg m.c. (na podstawie oceny klinicznej)	69,8 kg	tydzień 0., 2., 6., następnie co 8 tygodni

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków biologicznych,
- koszty podania leków biologicznych,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii w programie lekowym,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty BSC,
- koszty zabiegów chirurgicznych.

Infliksymab

Koszt INF w analizie BIA oszacowano na trzy sposoby:

- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [1] (Tabela 52),
- na podstawie danych sprzedażowych za okres maj 2017 – kwiecień 2018 (dane DGL) [17] (Tabela 53),
- na podstawie danych z przetargów (Tabela 54).

Tabela 52.
Koszt INF na podstawie obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Odpłatność NFZ / mg
Infliksymab	Infectra	1 fiol. 100 mg	5909991078881	1 436,40 zł	1 508,22 zł	1 048,95 zł	10,49 zł
Infliksymab	Remsima	1 fiol. 100 mg	5909991086305	1 436,40 zł	1 508,22 zł	1 048,95 zł	10,49 zł
Średnia							10,49 zł

Tabela 53.
Koszt INF na podstawie danych sprzedażowych

Lek	Wielkość sprzedaży (mg)	Kwota refundacji	Cena za mg
Infectra®	1 354 993	15 043 374,14 zł	11,10 zł
Remsima®	1 652 527	18 428 141,78 zł	11,15 zł
Średnia	-	-	11,13 zł

W powyższych obliczeniach nie uwzględniono preparatu Flixabi ze względu na jego zerową sprzedaż zgodnie z aktualnymi danymi sprzedażowymi [17].

Tabela 54.
Koszt INF na podstawie danych z przetargów

Województwo	Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Oferta [zł]	Cena brutto za opakowanie 100 mg	Źródło
Dolnośląskie	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego	2017-11-29	370	415 140,44	1 122,00 zł	[29]
Lubelskie	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	2018-05-28	140	151954,49	1 085,39 zł	[30]
Mazowieckie	Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" z Warszawie"	2017-09-28	2753	3086104,19	1 121,00 zł	[27]

Województwo	Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Oferta [zł]	Cena brutto za opakowanie 100 mg	Źródło
Opolskie	Szpital Wojewódzki w Opolu Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	2017-02-02	680	761602,18	1 120,00 zł	[28]
Podkarpackie	Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie	2017-10-17	220	246471,98	1 120,33 zł	[31]
Podlaskie	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2017-08-18	300	327405	1 091,35 zł	[33]
Świętokrzyskie	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	2017-12-15	1030	1 144 859,83	1 111,51 zł	[32]
Wielkopolskie	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	2018-01-10	1200	1332093,6	1 110,08 zł	[34]
Zachodniopomorskie	Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Zdroje"	2018-02-14	95	103 626,00	1 090,80 zł	[35]
Średnia cena za opakowanie					1 115,09 zł	
Średnia cena za mg					11,15 zł	

Uwzględniając dawkowanie INF (5 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c. przy średniej masie ciała pacjentów z ChLC równej 69,8 kg, patrz 2.8) wyznaczono średni koszt na podanie INF. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 66/2016/DGL [56] (par. 15, pkt. 7) świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. W poniższej tabeli (Tabela 55) zestawiono dane w zakresie kosztu INF wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 55.
Koszt za dawkę INF

Lek	Dawka		
INF	5 mg/kg m.c.	3 660,84 zł	3 660,84 zł
	10 mg/kg m.c.	7 321,67 zł	7 321,67 zł

2.9.2. Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszt leczenia poszczególnych działań niepożądanych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [20] (Tabela 56). W analizie podstawowej uwzględniono koszty hospitalizacji na podstawie Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [57]. W analizie wrażliwości przyjęto średnie wyceny grup statystyk JGP 2016 [58].

Tabela 56.
Koszt leczenia działań niepożądanych

Działania niepożądane	Koszt leczenia AE – analiza podstawowa		Koszt leczenia AE – analiza wrażliwości	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Zakażenia	2 501,23 zł	2 501,23 zł	2 412,20 zł	2 412,20 zł
Zaostrzenie choroby Crohn'a	4 326,00 zł	4 326,00 zł	3 822,83 zł	3 822,83 zł
Ból brzucha	1 676,00 zł	1 676,00 zł	1 486,03 zł	1 486,03 zł
Ból stawów	2 711,36 zł	2 711,36 zł	2 605,94 zł	2 605,94 zł
Ból głowy	1 568,00 zł	1 568,00 zł	1 412,75 zł	1 412,75 zł
Nudności	47,63 zł	53,90 zł	47,63 zł	53,90 zł
Zapalenie nosogardzieli	1 190,00 zł	1 190,00 zł	943,43 zł	943,43 zł
Gorączka	1 460,00 zł	1 460,00 zł	1 315,97 zł	1 315,97 zł

Średni koszt leczenia działań niepożądanych na pacjenta w zależności od zastosowanego leku wyznaczono zgodnie z częstością występowania tych działań niepożądanych przedstawioną w rozdziale 2.5.3 (Tabela 57).

Tabela 57.
Średni koszt leczenia działań niepożądanych na pacjenta

Terapia	Koszt leczenia AE – analiza podstawowa		Koszt leczenia AE – analiza wrażliwości	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Średnie koszty roczne				
UST	2 310,00 zł	2 310,35 zł	2 140,78 zł	2 141,14 zł
ADA	2 741,25 zł	2 741,71 zł	2 529,31 zł	2 529,77 zł
INF	2 741,25 zł	2 741,71 zł	2 529,31 zł	2 529,77 zł
BSC	2 678,22 zł	2 678,64 zł	2 458,96 zł	2 459,38 zł
Średnie koszty / cykl				
UST	177,69 zł	177,72 zł	164,68 zł	164,70 zł
ADA	210,87 zł	210,90 zł	194,56 zł	194,60 zł
INF	210,87 zł	210,90 zł	194,56 zł	194,60 zł
BSC	206,02 zł	206,05 zł	189,15 zł	189,18 zł

2.9.3. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie BIA – z wyjątkiem dotyczących terapii INF – zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [20]. Szczegółowy opis danych przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy. Koszt podania dawki INF ze względu na dożylną formę podania tego leku przyjęto zgodnie z uwzględnionym kosztem podania pierwszej dawki UST, która również podawana jest we wlewie dożylnym.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie (Tabela 58).

Tabela 58.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Parametr	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Koszt terapii standardowej	█: 82,04 zł / cykl █: 83,07 zł / cykl	█: 94,62 zł / cykl █: 95,64 zł / cykl
Koszt podania leków	INF, pierwsza dawka UST: 486,72 zł ADA, kolejne dawki UST: 108,16 zł (w trybie ambulatoryjnym)	
Koszt monitorowania leczenia	W programie lekowym: 591,18 zł / cykl Poza programem lekowym: Analiza podstawowa: 880,34 zł / cykl Analiza wrażliwości: 1 091,56 zł / cykl	
Koszt zabiegu chirurgicznego	Analiza podstawowa: 6 728,17 zł Analiza wrażliwości: 6 756,23 zł	

Zgodnie z analizą ekonomiczną [20] przyjęto, że u 60% pacjentów stosujących ADA lub UST do podania w formie wstrzyknięć podskórnych otrzymywać będzie lek w trybie ambulatoryjnym, a 40% przyjmować

go będzie samodzielnie. W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimalną (0%) i maksymalną wartość (100%) tego odsetka (Tabela 59).

Tabela 59.
Odsetek pacjentów, u których wstrzyknięcie podskórne wykonywane jest w trybie ambulatoryjnym

Wariant	Odsetek pacjentów, u których wstrzyknięcie podskórne wykonywane jest w trybie ambulatoryjnym ^a
Wariant podstawowy	60%
Wariant minimalny	0%
Wariant maksymalny	100%

a) pozostali pacjenci wykonują wstrzyknięcia podskórne samodzielnie w warunkach domowych

2.10. Obliczenia

W analizie założono, że pacjenci z populacji docelowej, u których w danym roku horyzontu czasowego analizy rozpoczęto II linię leczenia biologicznego, są włączani do programu w sposób jednostajny (co 4 tygodnie). Liczba pacjentów kwalifikujący się (po raz pierwszy) do leczenia w III linii w danym cyklu horyzontu czasowego analizy określona została na podstawie liczby pacjentów w II linii leczenia biologicznego w cyklach wcześniejszych oraz wektorów efektywności leków biologicznych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. [REDACTED]

Zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej założono, że terapie lekami biologicznymi są kontynuowane do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu pacjenta lub osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii (12 miesięcy dla ADA i UST, 24 miesięcy dla INF). Razem z leczeniem biologicznym pacjentowi podawana jest terapia BSC. W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi u pacjenta podejmowane jest leczenie kolejnej linii zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 2.7. W przypadku osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii u pacjenta leczenie biologiczne jest przerywane aż do momentu wystąpienia nawrotu choroby. W tym czasie pacjent otrzymuje tylko terapię standardową. Założono, że w przypadku nawrotu choroby pacjenci są ponownie włączani do leczenia w ramach programu lekowego B.32 z zastosowaniem preparatu, którym byli leczeni uprzednio. Po wyczerpaniu wszystkich opcji leczenia biologicznego u pacjenta podejmowane jest leczenie BSC kontynuowane aż do jego zgonu.

Przebieg leczenia z zastosowaniem UST, ADA i BSC określony został w kolejnych 4-tygodniowych cyklach na podstawie wyników zaczerpniętych z analizy ekonomicznej [20]. W analizie uwzględniono wektory efektywności dla porównań UST-ADA-BSC vs ADA-BSC oraz UST-BSC vs BSC przeprowadzonych w analizie ekonomicznej w formie analizy kosztów-użyteczności.

Przebieg leczenia z zastosowaniem INF został wyznaczony w ramach modelu ekonomicznego na potrzeby niniejszej analizy wpływu na budżet. Wytyczne leczenia pacjentów z ChLC oraz wyniki badania

Kaniewska 2016 wskazują, iż skuteczność INF i ADA jest podobna. Dlatego wektory dla schematów UST-INF-BSC i INF-BSC wyznaczono przy uwzględnieniu tych samych danych i metodyki co zastosowane w przypadku porównań UST-ADA-BSC vs ADA-BSC oraz UST-BSC vs BSC, przy jednoczesnym uwzględnieniu różnic w długości fazy indukcyjnej, schemacie monitorowania pacjentów oraz maksymalnym czasie trwania terapii między INF i ADA. Ponieważ zastosowany w analizie horyzont 2-letni jest równy maksymalnemu czasowi trwania leczenia INF, nie było konieczności wyznaczenia wektorów uwzględniających nawrót u pacjentów leczonych INF.

Wartości uzyskane z modelu określają rozkłady kohorty pacjentów leczonych z zastosowaniem następujących schematów terapeutycznych: UST-ADA-BSC, UST-INF-BSC, UST-BSC, ADA-BSC, INF-BSC oraz BSC w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia w zakresie (parametry dotyczące poszczególnych leków określono jedynie dla schematów, w których dopuszczono ich zastosowanie):

- odsetka pacjentów, u których podano pierwszą dawkę UST,
- odsetka pacjentów, u których podano kolejną dawkę UST (z uwzględnieniem intensyfikacji dawkowania),
- odsetka pacjentów, u których podano pierwszą dawkę ADA,
- odsetka pacjentów, u których podano kolejną dawkę ADA (podanie co 2 tygodnie),
- odsetka pacjentów, u których podano pierwszą dawkę INF,
- odsetka pacjentów, u których podano kolejną dawkę INF (5 mg/kg m.c. i 10 mg/kg m.c.),
- odsetka pacjentów rozpoczynających terapię ADA po niepowodzeniu UST (bez uwzględnienia odsetka pacjentów rozpoczynających kolejny cykl leczenia ADA po nawrocie),
- odsetka pacjentów leczonych w programie lekowym,
- odsetka pacjentów leczonych poza programem lekowym po terapii UST/ADA/INF(IV linia BSC),
- odsetka pacjentów leczonych poza programem lekowym (III linia BSC),
- odsetek pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

Na podstawie danych uwzględnionych w modelu ekonomicznym na potrzeby analizy wpływu na budżet wyznaczono również wektory określające:

- odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem ADA, u których podanie następuje co tydzień (intensyfikacja dawkowania ADA) w schematach UST-ADA-BSC i ADA-BSC,
- odsetek pacjentów leczonych poza programem lekowym do momentu uzyskania nawrotu choroby po zakończeniu rocznej terapii ADA w schemacie ADA-BSC,
- odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia ADA kwalifikujących się do kolejnej linii w schemacie ADA-BSC.

Uwzględnione rozkłady kohorty pacjentów dla poszczególnych schematów terapeutycznych w kolejnych cyklach analizy zestawione zostały w pliku obliczeniowym analizy BIA na zakładce „Dane z AE”. Wektory te wykorzystano do wyznaczenia kosztów związanych z terapią (koszty leków biologicznych, koszty podania leków biologicznych, koszty kwalifikacji i monitorowania terapii w programie lekowym, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty BSC, koszt zabiegów chirurgicznych) w każdym cyklu leczenia pacjenta danym schematem w horyzoncie 2-letnim.

W analizie oszacowano liczbę pacjentów z populacji docelowej kwalifikujących się do II i III linii leczenia biologicznego w kolejnych latach uwzględnionego horyzontu czasowego. Zgodnie z metodyką przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia uzyskano po zastosowaniu do liczby pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia w kolejnych cyklach odsetków pacjentów, u których stwierdzono jej niepowodzenie. W związku z tym w przeprowadzonych oszacowaniach wydatków płatnika w kolejnych latach analizy do liczby pacjentów kwalifikujących się do II linii z zastosowaniem danego leku zgodnie z określonym rozpowszechnieniem leków biologicznych użyto wyłącznie tych wartości z uwzględnionych rozkładów kohorty pacjentów, które są związane z II linią leczenia biologicznego z zastosowaniem tego leku. Modelowanie przebiegu leczenia w kolejnych liniach zostało przeprowadzone w oparciu o oszacowane liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego.

W obliczeniach analizy – zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej - uwzględniono możliwość wykonania zabiegu chirurgicznego. Odsetek pacjentów, u których zabieg taki zostanie wykonany w kolejnych cyklach leczenia, zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Ze względu na fakt, iż w analizie ekonomicznej wartość omawianego parametru odnosi się do całego życia pacjenta i możliwe jest, że u większości pacjentów zabieg ten nie zostanie wykonany w czasie właściwym dla horyzontu niniejszej analizy, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przyjęto, że żaden z pacjentów z populacji docelowej nie jest leczony chirurgicznie (wariant H1). Obliczenia w tym wariancie analizy wrażliwości przeprowadzono po zaimplementowaniu rozkładu kohorty pacjentów wygenerowanego w analizie ekonomicznej przy uwzględnieniu, że 0% pacjentów zostanie poddanych zabiegowi chirurgicznemu z powodu ChLC.

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant I) uwzględniono alternatywne rozkłady kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym jednokierunkowej analizy wrażliwości opracowanej w ramach analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych dla porównań UST-ADA-BSC vs ADA-BSC i UST-BSC vs BSC. W celu wyznaczenia wariantu minimalnego i maksymalnego dla poszczególnych porównań, rozważono następujące scenariusze analizy ekonomicznej [20]:

- scenariusz 2 - określenie efektywności terapii przy uwzględnieniu definicji odpowiedzi jako poprawy wskaźnika CDAI o co najmniej 70 w porównaniu do wyjściowej wartości CDAI,
- scenariusz 3b - odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu przyjęty na poziomie 60% (w analizie podstawowej – 30%),
- scenariusz 4 - zwiększenie śmiertelności związanej z zabiegami chirurgicznymi z 1,5% do 7,7%.

Zarówno dla porównania UST-BSC vs BSC, jak i UST-ADA-BSC vs ADA-BSC, każdy z powyższych scenariuszy daje różnicę w kosztach wyższą niż w analizie podstawowej, dlatego w niniejszej analizie nie rozważono wariantu minimalnego z analizy ekonomicznej. W przypadku porównania UST-ADA-BSC vs ADA-BSC wariant mający maksymalny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to scenariusz 2, zatem wektory z tego scenariusza zostały przyjęte jako wariant maksymalny dla schematów UST-ADA-BSC

oraz ADA w II linii. Ponieważ efektywności dla INF są określane na podstawie danych dla ADA, w wariantach maksymalnych dla schematów UST-INF-BSC oraz INF w II linii również przyjęto wektory wnikające ze scenariusza 2 analizy ekonomicznej. W przypadku porównania UST- BSC vs BSC wariant mający maksymalny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to scenariusz 3b, zatem wektory z tego scenariusza zostały przyjęte jako wariant maksymalny dla schematów UST-BSC oraz BSC w III linii. Tabele z tymi rozkładami dostępne są w pliku obliczeniowym.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej:
 - wariant A: źródła danych o liczbie pacjentów leczonych w programie lekowym B.32,
 - wariant B: uwzględnienie wszystkich pacjentów leczonych w ramach programu lekowego,
- wariant C: odpowiedź na leczenie w II roku leczenia ADA/INF,
- wariant D: rozkład ADA/INF wśród pacjentów z ChLC zakwalifikowanych po raz pierwszy do leczenia biologicznego,
- wariant E: odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego UST z lat 2009-2018 i sposób ich włączania w latach 2019-2020,
- wariant F: rozpowszechnienie UST w populacji docelowej w II linii,
- wariant G: rozpowszechnienie UST w populacji docelowej w III linii,
- wariant H: rozpowszechnienie zabiegów chirurgicznych z powodu ChLC,
- wariant I: dane z analizy ekonomicznej,
- wariant J: koszt wykonania zabiegu chirurgicznego,
- wariant K: koszt monitorowania poza programem lekowym,
- wariant L: koszt leczenia działań niepożądanych,
- wariant M: odsetek pacjentów, u których wstrzyknięcie podskórne wykonywane jest w trybie ambulatoryjnym.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Ponadto przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości badając, jak na wyniki analizy wpływa zmiana kilku parametrów jednocześnie.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 4.

Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania UST w leczeniu ChLC. W scenariuszu nowym przyjęto, że UST refundowany będzie w leczeniu ChLC w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia ChLC po wprowadzeniu odpowiednich zmian w jego opisie umożliwiających zastosowanie UST w drugiej lub trzeciej linii leczenia biologicznego, począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted content] (Tabela 60).

Tabela 60.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2019-2020 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2019	2020
Pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia biologicznego	■	■
<i>leczeni UST</i>	■	■
<i>leczeni ADA</i>	■	■
<i>leczeni INF</i>	■	■
<i>leczeni BSC</i>	■	■
Pacjenci po niepowodzeniu II linii leczenia biologicznego	■	■
<i>leczeni UST</i>	■	■
<i>leczeni ADA</i>	■	■
<i>leczeni INF</i>	■	■
<i>leczeni BSC</i>	■	■
RAZEM^a	■	■

a) liczba rozpoczętych terapii w danym roku, jeden pacjent może występować w II i III linii w danym roku

3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted content]

(Tabela 61).

Tabela 61.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2019-2020 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2019	2020
Pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia biologicznego	■	■
<i>leczeni UST</i>	■	■
<i>leczeni ADA</i>	■	■
<i>leczeni INF</i>	■	■
<i>leczeni BSC</i>	■	■
Pacjenci po niepowodzeniu II linii leczenia biologicznego	■	■
<i>leczeni UST</i>	■	■
<i>leczeni ADA</i>	■	■
<i>leczeni INF</i>	■	■
<i>leczeni BSC</i>	■	■
RAZEM^a	■	■

a) liczba rozpoczętych terapii w danym roku, jeden pacjent może występować w II i III linii w danym roku

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
INF, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
Koszty podania leków biologicznych	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	██████	██████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████	██████
Koszty BSC	██████	██████
Koszt zabiegów chirurgicznych	██████	██████
Razem	██████	██████

Tabela 65.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący, ██████████

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych	██████	██████
UST, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
ADA, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
INF, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
Koszty podania leków biologicznych	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	██████	██████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████	██████
Koszty BSC	██████	██████
Koszt zabiegów chirurgicznych	██████	██████
Razem	██████	██████

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 66.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, [REDACTED]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>UST, w tym:</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>II linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>III linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>ADA, w tym:</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>II linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>III linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>INF, w tym:</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>II linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>III linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków biologicznych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt zabiegów chirurgicznych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 67.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, [REDACTED]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
INF, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
Koszty podania leków biologicznych	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	██████	██████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████	██████
Koszty BSC	██████	██████
Koszt zabiegów chirurgicznych	██████	██████
Razem	██████	██████

Tabela 69.

Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, ██████████

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych	██████	██████
UST, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
ADA, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
INF, w tym:	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
Koszty podania leków biologicznych	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	██████	██████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████	██████
Koszty BSC	██████	██████
Koszt zabiegów chirurgicznych	██████	██████
Razem	██████	██████

3.4. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

3.4.1. Wydatki [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 70.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, [REDACTED]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>UST, w tym:</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>II linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>III linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>ADA, w tym:</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>II linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>III linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>INF, w tym:</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>II linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>III linia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków biologicznych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia działań niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt zabiegów chirurgicznych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 71.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, [REDACTED]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
UST, w tym:		
II linia		
III linia		
ADA, w tym:		
II linia		
III linia		
INF, w tym:		
II linia		
III linia		
Koszty podania leków biologicznych		
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL		
Koszty leczenia działań niepożądanych		
Koszty BSC		
Koszt zabiegów chirurgicznych		
Razem		

3.4.2. Wydatki

Tabela 72.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa,

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych		
UST, w tym:		
II linia		
III linia		
ADA, w tym:		
II linia		
III linia		
INF, w tym:		

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
Koszty podania leków biologicznych	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	██████	██████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████	██████
Koszty BSC	██████	██████
Koszt zabiegów chirurgicznych	██████	██████
Razem	██████	██████

Tabela 73.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, ██████████

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Koszty leków biologicznych	██████	██████
<i>UST, w tym:</i>	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
<i>ADA, w tym:</i>	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
<i>INF, w tym:</i>	██████	██████
<i>II linia</i>	██████	██████
<i>III linia</i>	██████	██████
Koszty podania leków biologicznych	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	██████	██████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████	██████
Koszty BSC	██████	██████
Koszt zabiegów chirurgicznych	██████	██████
Razem	██████	██████

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 74.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie UST w II lub III linii		
Scenariusz istniejący	█	█
Scenariusz nowy	████████	████████
Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w II lub III linii		
Scenariusz istniejący	██	██
Scenariusz nowy	██	██

Tabela 75.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2019	2020
Wydatki płatnika publicznego		
Scenariusz istniejący (████████████████████)	████████	████████
Scenariusz istniejący (████████████████████)	████████	████████
Scenariusz nowy (████████████████████)	████████	████████
Scenariusz nowy (████████████████████)	████████	████████
Wydatki inkrementalne (████████████████████)	████████	████████
Wydatki inkrementalne (████████████████████)	████████	████████
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
Scenariusz istniejący (████████████████████)	████████	████████
Scenariusz istniejący (████████████████████)	████████	████████
Scenariusz nowy (████████████████████)	████████	████████
Scenariusz nowy (████████████████████)	████████	████████
Wydatki inkrementalne (████████████████████)	████████	████████
Wydatki inkrementalne (████████████████████)	████████	████████

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

4.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

4.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 76.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2019	2020	
Liczba pacjentów z ChLC leczonych w programie lekowym	Wariant A0	Dane NFZ zawarte w AWA do zlecenia nr 103/2012 (dla lat 2010-2011) oraz piśmie DAIS.052.1.2017 2017.30183.BAK (dla lat 2012-2016)		Rozdz. 2.5
	Wariant A1	Dane NFZ prezentowane w AWA do zlecenia nr 103/2012 (dla lat 2010-2011), AWA do zlecenia 144/2015 (dla lat 2012-2015) oraz piśmie DAIS.052.1.2017 2017.30183.BAK (dla roku 2016)		
Liczebność populacji docelowej	Wariant B0	Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych o liczbie dorosłych leczonych w programie lekowym w latach 2008-2020.		Rozdz. 2.5
	Wariant B1	Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych o liczbie dzieci i dorosłych leczonych w programie lekowym w latach 2008-2020.		
Odpowiedź na leczenie w II roku leczenia ADA/INF	Wariant C0	Na podstawie danych z badania Targownik 2017		Rozdz. 2.5.1
	Wariant C1	Na podstawie danych z badania Gonzaga 2009		
	Wariant C2	Na podstawie danych z analizy ekonomicznej		
Rozkład pacjentów leczonych INF i ADA w I linii leczenia biologicznego od 2017 roku	Wariant D0	[REDAKTOWANE]		Rozdz. 2.5.1
	Wariant D1	[REDAKTOWANE]		
	Wariant D2	[REDAKTOWANE]		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2019	2020	
Liczebność populacji docelowej – pacjenci u których zakończono leczenie biologiczne w latach 2008-2018	Wariant E0			Rozdz. 2.5.1
	Wariant E1			
	Wariant E2			
	Wariant E3			
Rozpowszechnienie UST w II linii po niepowodzeniu INF	Wariant F0			Rozdz. 2.7
	Wariant F1			
Rozpowszechnienie UST w III linii (pacjenci kwalifikujący się po raz pierwszy w latach 2019-2020)	Wariant G0			Rozdz. 2.7
	Wariant G1			
Rozpowszechnienie zabiegów chirurgicznych z powodu ChLC	Wariant H0	Uwzględnienie wykonania zabiegu chirurgicznego po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia biologicznego		Rozdz. 2.10
	Wariant H1	Brak uwzględnienia wykonania zabiegu chirurgicznego po wyczerpaniu dostępnych opcji leczenia biologicznego		
Dane z analizy ekonomicznej	Wariant I0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej [20]		Rozdz. 2.10
	Wariant I1	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie		
Koszt wykonania zabiegu chirurgicznego	Wariant J0	Wariant podstawowy analizy ekonomicznej		
	Wariant J1	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej		
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym	Wariant K0	Wariant podstawowy analizy ekonomicznej		
	Wariant K1	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej		
Koszty leczenia działań niepożądanych	Wariant L0	Wariant podstawowy analizy ekonomicznej		
	Wariant L1	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej		
Odsetek pacjentów, u których wstrzyknięcie podskórne wykonywane jest w trybie ambulatoryjnym	Wariant M0	60%		Rozdz. 2.9.3
	Wariant M1	0%		
	Wariant M2	100%		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości

4.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 77.
Całkowite wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz nowy,

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant C2	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant D2	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant E2	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant E3	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant H1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant I1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant J1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant K1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant L1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Tabela 78.
Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz nowy, ██████████
██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E3	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant G1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant H1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant I1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant J1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant K1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant L1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Tabela 79.
 Inkrementalne wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant E2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E3	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant G1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant H1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant I1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant J1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant K1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant L1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Tabela 80.
Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, ██████████
 ████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant C2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E3	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant G1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant H1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant I1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant J1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant K1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant L1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

4.1.3. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 81.
Całkowite wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany,

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant C2	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant D2	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant E2	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant E3	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant G1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant H1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant I1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant J1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		
Wariant K1	Wydatki na UST		
	Wydatki całkowite		

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant L1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Tabela 82. Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz nowy, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E3	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant G1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant H1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant I1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant J1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant K1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant L1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant M2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Tabela 83.
 Inkrementalne wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D2	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na UST	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Wariant E2	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E3	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant F1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant G1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant H1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant I1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant J1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant K1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant L1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant M1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant M2	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Tabela 84.
 Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
Analiza podstawowa	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na UST	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1. Wyniki analizy wrażliwości [Redacted]

4.2.1.1. Wariant minimalny

Tabela 85. Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy, [Redacted]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 86. Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 87. Inkrementalne wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████

Tabela 88.
 Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████
██████████	██████████	██████	██████
	██████████	██████	██████

4.2.1.2. Wariant maksymalny

Tabela 89.

Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, scenariusz nowy, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████

Tabela 90.

Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, scenariusz nowy, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]

4.2.2.1. Wariant minimalny

Tabela 93.
Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy, [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 94.
Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████

Tabela 95.
Inkrementalne wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████

Tabela 96.
Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2.2. Wariant maksymalny

Tabela 97.
Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, scenariusz nowy, [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 100. Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		2019	2020
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.3. Podsumowanie wielokierunkowej analizy wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii ustekinumabem odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego na zasadach analogicznych do aktualnie funkcjonującego programu leczenia ChLC. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

W ramach aktualnego programu lekowego leczenia ChLC infliksymab podawany jest w formie wlewu dożylnego, natomiast adalimumab – we wstrzyknięciu podskórnym. [1] Ustekinumab podawany jest pacjentom zarówno dożylnie, jak i w formie wstrzyknięcia podskórnego. Podawanie ustekinumabu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Podjęcie decyzji o finansowaniu ustekinumabu ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ustekinumabu zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie ustekinumabu w populacji pacjentów z ChLC.

Tabela 101.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ustekinumabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie pacjenci z ChLC po niepowodzeniu dwóch linii leczenia z zastosowaniem leków anti-TNFα (tj. po niepowodzeniu terapii infliksymabem oraz adalimumabem) nie mają dostępu do skutecznych terapii. Ustekinumab, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów po niepowodzeniu dwóch linii leczenia z zastosowaniem leków anti-TNFα. W przypadku pacjentów po niepowodzeniu jednej linii leczenia z zastosowaniem leków anti-TNFα, refundacja ustekinumabu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja ustekinumabu pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z ChLC z otrzymywanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ustekinumabu (Stelara®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy łącznej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ustekinumabu będzie on finansowany w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia ChLC po wprowadzeniu odpowiednich zmian w jego opisie umożliwiających zastosowanie UST w drugiej lub trzeciej linii leczenia biologicznego. Projekt programu lekowego uwzględniający zmienione zapisy stanowi załącznik przedłożonego wniosku refundacyjnego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anty-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia. Aktualnie finansowanie leków anty-TNF α ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ChLC odbywa się w ramach programu lekowego B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*. W ramach programu finansowane są dwa leki z grupy anty-TNF α – infliksymab (INF) i adalimumab (ADA). [1] Populacja docelowa obejmować będzie zatem pacjentów po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem co najmniej jednego z nich.

Leki anty-TNF α w leczeniu ChLC są finansowane ze środków publicznych w Polsce od 2008 roku. W ramach programu finansowano terapię INF i ADA – początkowo bez sztywnych ograniczeń dla czasu trwania terapii (z wyjątkiem kryteriów wyłączenia zdefiniowanych w oparciu o stan kliniczny pacjenta), od 2010 roku przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania leczenia INF i ADA w ramach programu równego 12 miesięcy, a od 2017 roku odpowiednio 24 miesiące dla INF (preparaty biopodobne INF Inflectra® i Remsima®) lub 12 miesięcy dla INF (preparat oryginalny Remicade®) i ADA. Wytyczne leczenia ChLC nie wskazują, który lek (ADA czy INF) należy stosować w pierwszej kolejności, a ich skuteczność w indukcji i podtrzymaniu jest podobna. W związku z tym w analizie przyjęto, że do roku 2016 INF i ADA stosowano zamiennie. Rozpowszechnienie infliksymabu i adalimumabu wśród pacjentów, którzy po raz pierwszy zostali zakwalifikowani do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego leczenia ChLC po 1 stycznia 2017 roku, określono zgodnie [redacted]. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie u pacjenta dokonywana jest zmiana stosowanej terapii biologicznej. W przypadku nawrotu choroby po zakończeniu terapii biologicznej w

związku z osiągnięciem maksymalnego czasu jej trwania założono, że pacjenci otrzymują leczenie tym samym preparatem, który okazał się uprzednio skuteczny.

Liczebność populacji docelowej została wyznaczona w wyniku kompilacji danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.32, danych o efektywności terapii biologicznych w leczeniu populacji docelowej, informacji o zasadach refundacji rozważanych leków w terapii ChLC w Polsce [REDACTED].

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków biologicznych,
- koszty podania leków biologicznych,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii w programie lekowym,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty BSC,
- koszt zabiegów chirurgicznych.

W scenariuszu istniejącym (negatywna decyzja refundacyjna) założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania ustekinumabu w leczeniu ChLC. Natomiast w scenariuszu nowym (pozytywna decyzja refundacyjna) założono, że ustekinumab będzie finansowany w leczeniu ChLC w ramach programu lekowego B.32 *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* po uwzględnieniu odpowiednich zmian w jego zapisach.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

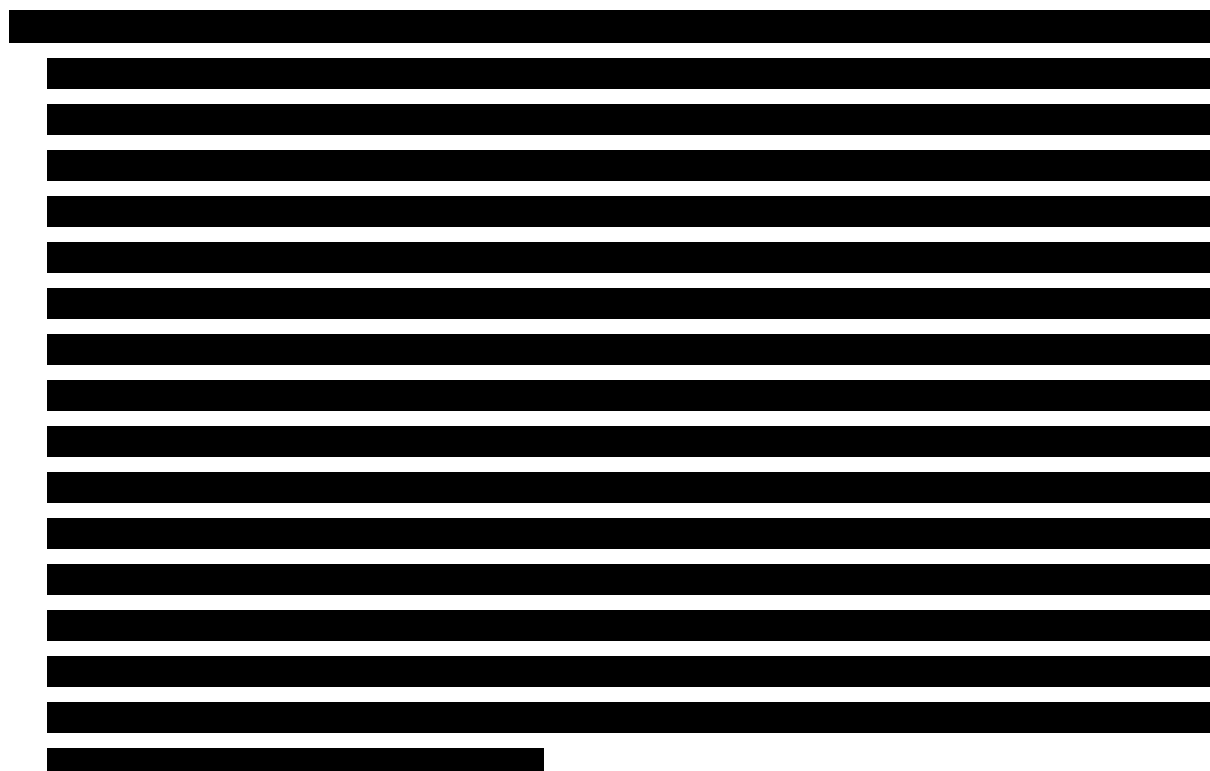
[Redacted]

[Redacted text block]

7. OGRANICZENIA

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających określić liczebność populacji docelowej w Polsce. Została ona określona na podstawie danych NFZ o liczbie pacjentów otrzymujących terapię anty-TNF α w ramach programu lekowego oraz odnalezionych danych o efektywności terapii biologicznych w leczeniu ChLC. W toku szacowania wielkości populacji docelowej konieczne było przyjęcie szeregu założeń i zastosowanie danych pochodzących z różnych źródeł, co może obniżyć pewność uzyskanego wyniku. Jednocześnie starano się korzystać z danych o możliwie najwyższej jakości i najlepiej odzwierciedlających warunki polskie, posiłkując się w wybranych obszarach założeniami konserwatywnymi.
- Biorąc pod uwagę charakter ChLC i jej wpływ na życie pacjentów, w analizie założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej są leczeni z zastosowaniem kolejnych linii leczenia biologicznego aż do wyczerpania wszystkich dostępnych opcji, co jest założeniem konserwatywnym.
- Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz kontynuujących terapię z poprzedniego roku, przyjęto konserwatywnie, że oszacowana w analizie liczba pacjentów w programie w latach 2010-2020 określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.
- W oszacowaniu liczebności populacji docelowej założono, że pacjenci, którzy rozpoczęli II linię leczenia biologicznego przed 1 stycznia 2019 roku i w roku 2019 kontynuują to leczenie zaliczają się do populacji docelowej dopiero po niepowodzeniu II linii leczenia. Powyższy sposób szacowania nie ma wpływu na wyniki analizy, gdyż wydatki płatnika ponoszone w wyszczególnionej grupie pacjentów kontynuujących leczenie II linii rozpoczęte przed 1 stycznia 2019 roku nie różnicują scenariuszy analizy. Podobnie pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie biologiczne w II linii przed rokiem 2019, w momencie ponownej kwalifikacji do programu w przypadku nawrotu (niezależnie od refundacji UST) otrzymają ten sam lek, który stosowali w II linii przed rokiem 2019, a zatem uwzględnienie kosztów ich leczenia nie wpłynęłoby na wyniki inkrementalne.
- Aktualny program lekowy ani wytyczne leczenia ChLC nie definiują odpowiedzi na leczenie lekami anty-TNF. W analizie, w celu oceny skuteczności ADA i INF, przyjęto definicję odpowiedzi jako poprawa wskaźnika CDAI o co najmniej 70 w porównaniu do wyjściowej wartości CDAI dla danych obserwacyjnych oraz jako poprawa wskaźnika CDAI o co najmniej 100 punktów w przypadku danych z analizy ekonomicznej (zgodnie z podejściem zastosowanym w tej analizie). Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości. W rzeczywistości decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta.

- Ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto takie samo prawdopodobieństwo nawrotu zarówno po 12-miesięcznej jak i 24-miesięcznej terapii INF. W rzeczywistości prawdopodobieństwo to może się różnić.
- W analizie nie uwzględniono możliwości przerywania terapii z powodu uzyskania remisji. Brak takiego uwzględnienia wynika z braku informacji w zapisach aktualnego / projektu programu lekowego dotyczącego sposobu postępowania w przypadku stwierdzenia remisji choroby. Rozważanie możliwości przerywania leczenia w przypadku uzyskania remisji wynika z faktu, iż w przeszłości można było zawiesić leczenie u pacjentów z remisją. Nieuwzględnienie przerywania leczenia prowadzi najpewniej do zawyżenia wyniku oszacowania liczebności populacji docelowej co jest zgodne z podejściem konserwatywnym.
- Dane o skuteczności terapii INF i ADA, wykorzystane w oszacowaniu liczebności populacji docelowej, zaczerpnięto z badań klinicznych i obserwacyjnych. Przyjęto, że efektywność INF i ADA jest taka sama niezależnie od linii leczenia w latach 2008-2018. Efektywność w II i III linii leczenia dla lat 2018-2020 przyjęto zgodnie z wektorami efektywności z modelu ekonomicznego. Podejście takie nie tylko zapewnia zachowanie spójności oszacowań liczebności populacji docelowej oraz wydatków płatnika w kolejnych latach analizy, ale także precyzyjne ujęcie przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia biologicznego w horyzoncie czasowym analizy. Efektywność INF w II i III linii wyznaczono na podstawie danych dla ADA z modelu ekonomicznego.



- Dawkowanie leków biologicznych przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. W rzeczywistości w polskiej praktyce klinicznej wielkość stosowanej dawki uwzględnionych leków może się różnić.

8. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ustekinumabu (Stelara®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii ≥ 1 lekiem anti-TNF α lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dla lat 2010-2011 zawarte w AWA do zlecenia nr 103/2012 oraz dane dotyczące liczby pacjentów z unikalnymi numerami PESEL leczonych w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w latach 2012–2016, które zaczerpnięto z pisma NFZ z dnia 6 czerwca 2017 roku (znak: DAIS.052.1.2017.2017.30183.BAK) [16]. Liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego lekami biologicznymi (ADA lub INF) skompilowano z danymi dotyczącymi skuteczności terapii tymi lekami oraz danymi o występowaniu nawrotów choroby po przerwaniu leczenia biologicznego, a także informacjami o sposobie finansowania tych leków w ocenianej populacji w Polsce [REDACTED], uzyskując liczebność populacji docelowej. Liczbę pacjentów z populacji docelowej ujęto jako sumę:

- liczby pacjentów kwalifikujących się do II linii po niepowodzeniu jednego z leków anti-TNF α (tj. ADA lub INF),
- liczby pacjentów kwalifikujących się do III linii po niepowodzeniu dwóch leków anti-TNF α (tj. ADA i INF).

W oszacowaniu liczebności populacji przyjęto, że skuteczność ADA i INF jest taka sama. Dane o skuteczności terapii ADA i INF, wykorzystane w oszacowaniu liczebności populacji docelowej, zaczerpnięto z odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących leczenia pacjentów z ChLC z zastosowaniem leków anti-TNF α . Od 1 stycznia 2017 roku obowiązują nowe zasady stosowania leków biologicznych w ramach programu B.32 – pacjenci, u których terapia INF jest skuteczna, nie muszą jej przerywać po roku (jak w przypadku terapii ADA), lecz mogą kontynuować leczenie do 24 miesięcy. W związku z powyższym w oszacowaniu liczebności przyjęto następujące założenie: przed 1 stycznia 2017 roku terapię rozpoczynano zamiennie od ADA lub INF, a w przypadku braku powodzenia terapii z zastosowaniem jednego z nich dokonywano zmiany na drugi. Wydłużenie czasu trwania terapii INF w porównaniu z czasem trwania leczenia ADA w ramach programu lekowego może mieć wpływ na wybór leku wśród pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne z powodu ChLC. [REDACTED]

Pacjenci, którzy w latach 2008-2018 byli leczeni zarówno INF, jak i ADA oraz utracili odpowiedź na obie terapie, nie mają obecnie dostępnej skutecznej opcji terapeutycznej. Należy się spodziewać, że w momencie podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji UST część z tych pacjentów nadal będzie spełniać kwalifikacji do leczenia biologicznego, a tym samym pacjenci ci będą mogli otrzymać nową opcję

leczenia.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zmiana treści programu lekowego dla INF nastąpiła 1 stycznia 2017 roku, dlatego wzrost liczby pacjentów w programie lekowym wynikający z wydłużenia maksymalnego czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy może nie być jeszcze w pełni widoczny w liczbie pacjentów w programie lekowym w 2017 roku. Ponieważ pacjenci leczeni infliksymabem otrzymują dawkę co 8 tygodni, a ostatnia podawana jest w 44 tygodniu terapii, w analizie przyjęto, że jedynie pacjenci rozpoczynający leczenie INF w pierwszych 8 tygodniach roku 2016 i kwalifikujący się do II roku terapii w roku 2017 będą generować wzrost liczby pacjentów w programie w 2017 roku związany z nowymi zapisami programu lekowego. Pacjenci tacy zakończą roczną terapię na przełomie roku 2016 i 2017 i będą mogli kontynuować leczenie w 2017 w drugim roku. Można się spodziewać, że rzeczywisty wpływ wydłużenia maksymalnego czasu trwania terapii INF na liczbę pacjentów w programie lekowym będzie widoczny w kolejnych latach (od roku 2018). Całkowita liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.32 w roku 2017 (dorośli i dzieci na INF lub ADA) wyznaczona na podstawie modelowania analizy BIA (1510) jest zgodna z danymi przedstawionymi w Uchwale Nr 2/2018/III Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. [8] (1505).

Kluczowe założenia zastosowane w niniejszej analizie przy szacowaniu liczebności populacji docelowej są konserwatywne. Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz kontynuujących terapię z poprzedniego roku przyjęto, że wyznaczona w obliczeniach liczba pacjentów w programie lekowym w latach 2010-2020 określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku. Ponadto, biorąc pod uwagę charakter ChLC i jej wpływ na życie pacjentów, w analizie założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej są leczeni z zastosowaniem kolejnych linii leczenia biologicznego aż do wyczerpania wszystkich dostępnych opcji.

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W świetle powyższych uwag oszacowana w analizie liczebność populacji może być zawyżona.

Modelowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym oparto na wynikach analizy ekonomicznej w zakresie rozkładu kohorty pacjentów między poszczególne linie leczenia i schematy dawkowania leków w kolejnych 4-tygodniowych cyklach horyzontu czasowego analizy.

Obecnie pacjenci z ChLC po niepowodzeniu dwóch linii leczenia z zastosowaniem leków anti-TNF α nie mają dostępu do skutecznych terapii. UST, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów po niepowodzeniu dwóch linii leczenia z zastosowaniem leków anti-TNF α . Natomiast, w przypadku pacjentów po niepowodzeniu jednej linii leczenia z zastosowaniem leków anti-TNF α , refundacja UST pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Aktualnie nie ma skutecznego sposobu całkowitego wyleczenia ChLC. Celem terapii jest długotrwałe utrzymanie okresu remisji klinicznej i endoskopowej. Leczenie jest wieloletnie, a rozszerzenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pozwoli na wydłużenie czasu leczenia, co jest szczególnie ważne z punktu widzenia poprawnej kontroli choroby – ograniczenia procesu zapalnego, zapobiegania powikłaniom i rozwojowi nowotworów. Leczenie biologiczne jest obecnie najskuteczniejszą dostępną formą osiągnięcia tych celów. W związku z powyższym dopuszczenie refundacji preparatu Stelara® w leczeniu ChLC i poszerzenie spektrum dostępnych leków biologicznych w rozważanym wskazaniu wydaje się uzasadnione.

19. Targownik LE, Tennakoon A, Leung S, Lix LM, Nugent Z, Singh H, Bernstein CN. (2017) Factors Associated with Discontinuation of Anti-TNF Inhibitors Among Persons with IBD: A Population-Based Analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 23(3):409–420.
20. ██████████ (2017) Analiza ekonomiczna. Ustekinumab (Stelara®) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. HTA Consulting 2017.
21. Analiza weryfikacyjna do zlecenia nr 103/2012. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/AWA/12_OT_4351_22_Humira_adalimumab_chL_C.pdf.
22. Waugh AWG, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, Millan M, Bailey R, Todoruk D, Cherry R, Teshima CW, Dieleman L, Fedorak RN. (2010) Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 32(9):1129–1134.
23. Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, Grimaud J-C, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas J-L, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, i in. (2012) Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 142(1):63-70.e5; quiz e31.
24. Inflectra - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
25. Remicade - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
26. Remsima - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf.
27. ZP/CZD/116/2017 Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: http://www.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=2497:2017-07-28-13-17-03&catid=154:postpowania-powyzej-30-tys-euro-od-01012016&Itemid=540 (26.10.2017).
28. PN.D.AS.20.18 Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych - Biuletyn Informacji Publicznej Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o. Dostęp: <http://bip.szpital.opole.pl/art,328,pndas2018-zakup-wraz-z-dostawa-produktow-leczniczych>.
29. PN 54/17 - dostawa leków: stosowane w SM, immunoglobuliny, infliksymab - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Dostęp: <http://www.szpital.wroc.pl/zamowienia-publiczne/przetargi/1267-pn-54-17-dostawa-lekow-stosowane-w-sm-immunoglobuliny-infliksymab> (6.7.2018).
30. Dostawa leków onkologicznych i innych do Apteki Szpitalnej (AG.ZP.3320.2.18) - Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu. Dostęp: <http://szpitaljp2.zam.pl/zamowienia-publiczne/zamowienia-aktualne/757-dostawa-lekow-onkologicznych-i-innych-do-apteki-szpitalnej> (6.7.2018).
31. Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych Numer: EZ/215/81/2017 - Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie. Dostęp: <http://www.krosno.med.pl/index.php?menu=zamowienie&id=1999> (6.7.2018).
32. Biuletyn Informacji Publicznej - Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich - Przetarg DSUiZP 252/MS/22/2017r. Dostęp: <http://zoz-konskie.bip.org.pl/?tree=przetarg&id=345> (6.7.2018).
33. Przetargi ogłoszone - Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku. Dostęp: https://www.uskwb.pl/pl_PL/przetargi-ogloszone.html (6.7.2018).
34. Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego UM w Poznaniu - Przetarg DZP/73/2018. Dostęp: http://www.spsk2.pl/zp/pokaz2.php?n=73_2018 (6.7.2018).
35. Dostawa leków do obsługi programów lekowych oraz zestawów do dializy otrzewnowej dla SPS ZOZ „Zdroje” - Nr sprawy: 56/2017. Dostęp: <http://zamowienia.szpital-zdroje.pl/ogloszenie/524> (6.7.2018).
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
37. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
38. Ding NS, Hart A, De Cruz P. (2016) Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 43(1):30–51.
39. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Golovics PA, Kristóf T, Lakatos L, Csontos AA, Juhász M, Nagy F, Palatka K, Papp M, Patai Á, i in. (2016) Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-

- P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *Journal of Crohn's and Colitis* 10(2):133–140.
40. Zarządzenie Nr 8/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-82010dgl,3999.html> (20.6.2017).
41. Gonzaga JE, Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Zadvornova Y, Johnson K, Otterson MF, Binion DG. (2009) Durability of infliximab in Crohn's disease: A single-center experience. *Inflammatory Bowel Diseases* 15(12):1837–1843.
42. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. (1995) Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 30(7):699–706.
43. (2015) Inflectra®(infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/AW/144_AW_OT_4351_49_INFLECTRA_\[infliksymab\]_AE_2015.12.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/AW/144_AW_OT_4351_49_INFLECTRA_[infliksymab]_AE_2015.12.10.pdf) (22.6.2017).
44. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2015) Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 144/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/AWA/144_AWA_OT_4351_49_INFLECTRA_infliksymab_2015.12.10.pdf (24.3.2017).
45. Prace _ Komisje senackie _ Senat Rzeczypospolitej Polskiej (Zapis stenograficzny z Posiedzenia Komisji Zdrowia w dniu 16-02-2016).
46. Program Lekowy B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/04/b.32.-nowy-od-01.2017.doc>.
47. LIST OTWARTY Dotyczy dzieci dotkniętych chorobą Leśniowskiego-Crohna, które wymagają leczenia Humirą (Adalimumabem), jak także wszystkich innych dzieci z NZJ pozostających na terapii biologicznej i leczonych w ramach JGP. Dostęp: <http://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2017/01/List-otwarty-ws-biologicznego-leczenia-dzieci-z-chorob%C4%85-Le%C5%9Bniowskiego-Crohna.pdf>.
48. Zarządzenie Nr 101 /2007/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 listopada 2007 r. zmieniające zarządzenie w sprawie przyjęcia „Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne”. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1012007dgl,2961.html> (12.6.2017).
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2013/12/2obwieszczenie_llr_23122013.pdf.
50. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2016/133/> (12.6.2017).
51. 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. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html> (24.3.2017).
52. 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. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html> (27.3.2017).
53. Lista leków refundowanych – obwieszczenia Ministra Zdrowia | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (24.3.2017).
54. Niemczyk-Szechowska P, Chlebda D, Jagielska J, Kałuża K, Ryś P. Analiza kliniczna. Ustekinumab (Stelara®) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. HTA Consulting 2017.
55. Humira - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
56. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662016dgl,6508.html> (23.6.2017).
57. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (6.7.2018).
58. (2016) NFZ - Statystyka JGP (Katalog grup). Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>.
59. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

60. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (13.4.2017).
61. Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. (2015) Biological therapy in inflammatory bowel diseases: Access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 21(6):1728–1737.
62. Chojecki Z. (1964) Epidemiology of Ulcerative Colitis in Poland. *Pol Med Sci Hist Bull* 7:53–56.
63. Jakubowski A, Zagórowicz E, Kraszewska E, Bartnik W. (2014) Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 124(4):180–190.
64. Zagórowicz E. (2013) Czy leczenie wpływa na przebieg nieswoistych chorób zapalnych jelit? *Gastroenterologia Kliniczna* 5(4):176–183.
65. Kierzkiewicz M, Stępień B, Rydzewska. (2000) Leczenie nieswoistych zapalnych chorób jelit. *Gastroenterologia* 7(2):226–230.
66. Wojtuń S, Gil J, Wichan P, Chojnacki J. (2004) Nieswoiste choroby zapalne jelit - podstawowe wykładniki etiopatogenetyczne i kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* XVII(Suppl. 1):9–13.
67. Trzciński R, Sygut A, Dziki A. (2005) Leczenie chirurgiczne choroby Leśniowskiego-Crohna. *Gastroenterologia* 6(50–52):.
68. Szczepanik M, Cichy W, Raniszewska M, Krawczyński M. (2006) Wybrane zagadnienia epidemiologii i etiopatogenezy choroby Leśniowskiego-Crohna. *Ped. Pol.* 81(3):164–170.
69. Lakatos L, Lakatos PL. (2006) Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 82(967):332–337.
70. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. (2005) Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J. Gastroenterol.* 11(17):2630–2633.
71. Demling L. (1994) Terapia przewlekłych schorzeń zapalnych jelit. *Nowiny Lekarskie* 63(3):6–12.
72. Gonciarz M, Mularczyk A. (2006) Nieswoiste zapalenie jelita grubego w codziennej praktyce lekarskiej. *Lekarz* (1):60, 62–67.
73. Ciećko-Michalska I. (2007) Choroby zapalne jelit - patogeneza, diagnostyka i terapia. *Lekarz* (1/2):76, 78–80, 82–89.
74. Muszyński J. (2001) Nieswoiste zapalenia jelit. *Przew. Lek.* (6):22, 24, 26–30.
75. Skrzydło-Radomańska B, Radwan P, Radwan-Kwiatk K. (2008) Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000- 2006. *Ann Agric Environ Med* 15(2):193–197.
76. Dudarewicz M, Rychlik-Sych M, Barańska M, Wojtczak A, Trzciński R, Dziki A, Skrętkowicz J. (2014) Significance of the genetic polymorphism of CYP2D6 and NAT2 in patients with inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep* 66(4):686–690.
77. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M, Pilc A. (2016) Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland. *PLoS One* 11(12):.
78. Salkic NN, Adler G, Zawada I, Alibegovic E, Karakiewicz B, Kozłowska-Wiechowska A, Wasilewicz M, Sulzyc-Bielicka V, Bielicki D. (2015) NOD2/CARD15 mutations in Polish and Bosnian populations with and without Crohn's disease: prevalence and genotype-phenotype analysis. *Bosn J Basic Med Sci* 15(2):67–72.
79. Uchwały Rady NFZ / Zarządzenia Prezesa / Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> (19.4.2017).
80. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. (2013) Meta-analysis/Systematic review Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Archives of Medical Science* 5:765–779.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Stelara® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	13
Tabela 2.	Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – łuszczyca plackowata	14
Tabela 3.	Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – dorośli z łuszczycowym zapaleniem stawów	14
Tabela 4.	Liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna	15
Tabela 5.	Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana – dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna	15
Tabela 6.	Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana - ogółem	
Tabela 7.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	16
Tabela 8.	Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku	17
Tabela 9.	Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Stelara® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3]	18
Tabela 10.	Początkowe dożylne dawkowanie produktu Stelara®	19
Tabela 11.	Grupy limitowe dla preparatów INF i ADA	20
Tabela 12.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	25
Tabela 13.	Dane z włączonych badań dotyczące odpowiedzi na leczenie INF i ADA.....	29
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie INF i ADA – wartości przyjęte w obliczeniach analizy.....	31
Tabela 15.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w II roku terapii ADA/INF	32
Tabela 16.	Prawdopodobieństwo nawrotu w I roku od zakończenia terapii biologicznej.....	32
Tabela 17.	Prawdopodobieństwo nawrotu w II roku od zakończenia terapii INF	33
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo nawrotu po zakończeniu leczenia biologicznego.....	33
Tabela 19.	Częstość występowania działań niepożądanych.....	34
Tabela 20.	Liczba dorosłych pacjentów z ChLC leczonych ADA, INF w latach 2010–2012.....	36
Tabela 21.	Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) z ChLC leczonych ADA, INF w latach 2012–2015	37
Tabela 22.	Liczba pacjentów ChLC leczonych ADA, INF w 2016 roku	37
Tabela 23.	Liczba pacjentów z ChLC leczonych ADA, INF w 2017 roku.....	37
Tabela 24.	Liczba unikatowych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia ChLC – pismo NFZ DAIS.052.1.2017.2017.30183.BAK	38
Tabela 25.	Liczba pacjentów w programie – dane uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.....	39
Tabela 26.	Średni odsetek pacjentów dorosłych wśród pacjentów leczonych INF i ADA.....	39
Tabela 27.	Średni odsetek pacjentów stosujących INF	41
Tabela 28.	Rozkład pacjentów stosujących INF i ADA w latach 2017-2019.....	41
Tabela 29.	Prognoza liczby pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w latach 2008-2019	42
Tabela 30.	Efektywność terapii ADA i INF.....	44
Tabela 31.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w II roku terapii ADA/INF	44
Tabela 32.	Prawdopodobieństwo nawrotu po zakończeniu terapii INF i ADA	44
Tabela 33.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia biologicznego – dane nieskorygowane o wydłużeniu czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy	45
Tabela 34.	Rozkład pacjentów leczonych INF/ADA wśród pacjentów z ChLC zakwalifikowanych po raz pierwszy do leczenia biologicznego	46
Tabela 35.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia biologicznego – dane skorygowane o zmianę udziałów INF i ADA w 2017 roku spowodowaną wydłużeniem czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy.....	46
Tabela 36.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia biologicznego – dane skorygowane o zmianę maksymalnego czasu trwania terapii INF do 24 miesięcy	47

Tabela 37.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii leczenia biologicznego w latach 2008-2018	48
Tabela 38.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii w latach 2018-2020	49
Tabela 39.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii – analiza podstawowa	49
Tabela 40.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii - analiza wrażliwości	50
Tabela 41.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii - warianty alternatywne dla efektywności w II roku leczenia	51
Tabela 42.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do II i III linii - warianty alternatywne dla rozpowszechnienia INF i ADA w I linii	51
Tabela 43.	Odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do leczenia UST spośród pacjentów, u których zakończono leczenie biologiczne (2 inhibitorami TNF- α) w latach 2009-.....	53
Tabela 44.	Liczba pacjentów kwalifikujących się do III linii w latach 2019-2020 (spośród pacjentów, którzy zakończyli leczenie dwoma lekami biologicznymi w latach 2008-2018) – warianty analizy	54
Tabela 45.	Zestawienie zbiorcze całkowitej liczebności pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	54
Tabela 46.	Liczba pacjentów w programie lekowym po zmianie zapisów programu lekowego	55
Tabela 47.	Liczba pacjentów rozpoczynających terapię ustekinumabem w scenariuszu nowym	59
Tabela 48.	Dawkowanie UST i ADA	59
Tabela 49.	Dawkowanie INF	60
	61
Tabela 51.	Koszt ADA	61
Tabela 52.	Koszt INF na podstawie obwieszczenia MZ	62
Tabela 53.	Koszt INF na podstawie danych sprzedażowych	62
Tabela 54.	Koszt INF na podstawie danych z przetargów	62
Tabela 55.	Koszt za dawkę INF	64
Tabela 56.	Koszt leczenia działań niepożądanych	64
Tabela 57.	Średni koszt leczenia działań niepożądanych na pacjenta	65
Tabela 58.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	65
Tabela 59.	Odsetek pacjentów, u których wstrzyknięcie podskórne wykonywane jest w trybie ambulatoryjnym	66
Tabela 60.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2019-2020 – scenariusz istniejący	71
Tabela 61.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2019-2020 – scenariusz nowy	72
Tabela 62.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący,	73
Tabela 63.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący,	73
Tabela 64.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	74
Tabela 65.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący,	75
Tabela 66.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy,	76
Tabela 67.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy,	76
Tabela 68.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy,	77
Tabela 69.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy,	78
Tabela 70.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa,	79
Tabela 71.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa,	79
Tabela 72.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa,	80

Tabela 73.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, [REDACTED]	81
Tabela 74.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	82
Tabela 75.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki	82
Tabela 76.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	83
Tabela 77.	Całkowite wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz nowy, [REDACTED]	85
Tabela 78.	Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz nowy, [REDACTED]	86
Tabela 79.	Inkrementalne wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, [REDACTED]	87
Tabela 80.	Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, [REDACTED]	88
Tabela 81.	Całkowite wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, [REDACTED]	90
Tabela 82.	Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, scenariusz nowy, [REDACTED]	91
Tabela 83.	Inkrementalne wydatki płatnika – jednokierunkowa analiza wrażliwości, [REDACTED]	92
Tabela 84.	Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – jednokierunkowa analiza wrażliwości, [REDACTED]	93
Tabela 85.	Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	96
Tabela 86.	Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	97
Tabela 87.	Inkrementalne wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, [REDACTED]	97
Tabela 88.	Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, [REDACTED]	98
Tabela 89.	Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	99
Tabela 90.	Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	99
Tabela 91.	Inkrementalne wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, [REDACTED]	100
Tabela 92.	Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, [REDACTED]	100
Tabela 93.	Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	101
Tabela 94.	Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	102
Tabela 95.	Inkrementalne wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, [REDACTED]	102
Tabela 96.	Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant minimalny, [REDACTED]	103
Tabela 97.	Całkowite wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	103
Tabela 98.	Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, scenariusz nowy, [REDACTED]	104
Tabela 99.	Inkrementalne wydatki płatnika – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, [REDACTED]	104
Tabela 100.	Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – wielokierunkowa analiza wrażliwości, wariant maksymalny, [REDACTED]	105
Tabela 101.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ustekinumabu ze środków publicznych	107
Tabela 102.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	128
Tabela 103.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed	130

Tabela 104. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	130
Tabela 105. Rozpowszechnienie ChLC – dane polskie i zagraniczne	131
Tabela 106. Dane NFZ – liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna	132
Tabela 107. Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna – dane polskie i zagraniczne.....	132
Tabela 108. Rozkład stopni ciężkości ChLC	133
Tabela 109. Odsetek pacjentów z ChLC otrzymujących leczenie biologiczne	134
Tabela 110. Liczba pacjentów leczonych biologicznie w roku 2014 – Rencz 2015 [61].....	134
Tabela 111. Liczba dorosłych pacjentów z ChLC leczonych ADA, INF w latach 2010–2012.....	135
Tabela 112. Liczby pacjentów w programie lekowym B.32 <i>Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)</i> – dane z uchwał Rady NFZ	135
Tabela 113. Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego leczenia ChLC.....	136
Tabela 114. Strategia doszukania badań klinicznych na podstawie przeglądu systematycznego Kawalec 2013	136
Tabela 115. Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych w bazie Pubmed	137
Tabela 116. Dane dotyczące skuteczności INF – na podstawie badania Gecse 2016	138
Tabela 117. Dane dotyczące skuteczności INF i ADA – na podstawie badania Kaniewska 2016	138
Tabela 118. Dane dotyczące skuteczności INF i ADA – na podstawie badania Targownik 2017	139
.....	140
.....	140
.....	141

10.1. Spis rysunków



Rysunek 1. Ścieżka leczenia pacjentów w scenariuszu istniejącym.....	56
Rysunek 2. Ścieżka leczenia pacjentów w scenariuszu nowym	58

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 102.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania są aktualne na dzień złożenia wniosku (Rozdz. 2.8)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3, 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 2.7, 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz. 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, Rozdz.3

Wymaganie	Rozdział
§ 6.3	
<p>Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	<p>Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)</p>
§ 6.4	
	
§ 6.5	
<p>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.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
§ 6.6	
<p>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</p>	<p>Rozdz. 1.5</p>
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<p>13. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</p>	<p>Rozdz. 9</p>
<p>14. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</p>	<p>Rozdz. 9</p>

ANEKS A.

A.1. Epidemiologia

W celu odnalezienia badań epidemiologicznych oraz obserwacyjnych dotyczących ChLC dokonano przeszukania baz Pubmed [59] oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [60]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 103, Tabela 104). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Tabela 103.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"Crohn disease" OR "Crohn disease"[MeSH] OR "Crohn's disease" OR "Crohns disease" OR "Crohn's enteritis" OR Ileocolitis OR "Ileitis, Terminal" OR "Ileitis, regional" OR "Colitis, granulomatous" OR "Enteritis, granulomatous" OR "Enteritis, regional" OR "Enteritis regionalis" OR "Regional enterocolitis" OR "Inflammatory Bowel Disease"	68 232
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 788 794
#3	Poland OR Polish	312 029
#4	#1 AND #2 AND #3	159
Data ostatniego przeszukania: 2 października 2017		

Tabela 104.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Zapytanie / słowo klucz	Wynik
CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA - EPIDEMIOLOGIA	26
CHOROBY JELIT ZAPALNE - EPIDEMIOLOGIA	23
CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA - FARMAKOTERAPIA OR CHOROBA LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA - LECZENIE	360
Data ostatniego przeszukania: 6 października 2017	

A.1.1. Chorobowość

Jedyną publikacją prezentującą dane na temat rozpowszechnienia ChLC w Polsce odnalezioną w ramach przeprowadzonego przeszukania jest artykuł Rencz 2015 [61], zgodnie z którym chorobowość ChLC w Polsce wynosi 66 / 100 tys. osób. Autorzy opracowania powołują się na badanie Chojecki 1964 przeprowadzone w latach 1951–1960 w Warszawie, jednakże zgodnie z publikacją źródłową [62] dane epidemiologiczne w niej zawarte odnoszą się do wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, nie ChLC, są zatem niezgodne z rozważaną jednostką chorobową.

Ponadto w publikacji Rencz 2015 [61] podano oszacowaną przez autorów na podstawie danych zagranicznych o chorobowości ChLC liczebność populacji Polski z ChLC równą 32 049 osób (Tabela 105).

Odnalezione dane zagraniczne dotyczące rozpowszechnienia ChLC są zależne od regionu, a ich wartość waha się od 1,51 do 322 / 100 tys. osób (Tabela 105). Ze względu na znaczną rozbieżność współczynników chorobowości ich zastosowanie w odniesieniu do Polski byłoby obarczone dużą niepewnością.

Tabela 105.
Rozpowszechnienie ChLC – dane polskie i zagraniczne

Publikacja	Liczba chorych / chorobowość	Dodatkowe informacje
Dane polskie		
Rencz 2015 [61]	32 049	oszacowana liczba wszystkich pacjentów z ChLC ≥ 15 r.ż. w Polsce w 2013 na podstawie danych zagranicznych
Dane zagraniczne		
Rencz 2015 [61]	52,9–115,3 / 100 tys.	Węgry
	10,0 / 100 tys.	Litwa
	1,51 / 100 tys.	Rumunia
	6,75–80,5 / 100 tys.	Słowacja
Jakubowski 2014 [63], Zagórewicz 2013 [64]	322 / 100 tys.	Włochy
	319 / 100 tys.	Kanada
	8,3 / 100 tys.	Chorwacja 1980-1989
	52,9 / 100 tys.	Węgry
Kierzkiewicz 2000 [65]	20–100 / 100 tys.	–
Wojtuń 2004 [66]	20–150 / 100 tys.	–
Trzcinski 2005 [67]	40 / 100 tys.	–
Szczepanik 2006 [68]	43,6 / 100 tys.	USA, rasa biała
	60–133 / 100 tys.	USA, 1980–1991

Według danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 138/2014 [7] liczba wszystkich zarejestrowanych przypadków z rozpoznaniem według ICD-10: K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna wyniosła w 2013 roku 28 280 osób. Dane raportowano z podziałem na grupy wiekowe „6-18 r.ż.” oraz „<6 r.ż. lub >18. r.ż.”. Liczba zarejestrowanych przypadków (zarówno dzieci, jak i dorosłych) wykazuje tendencję wzrostową na przestrzeni lat 2011–2013. Liczba osób dorosłych stanowi ok. 90% liczby wszystkich zarejestrowanych przypadków ChLC w Polsce. Szczegółowe dane NFZ odnośnie liczby osób z rozpoznaniem w zakresie kodu ICD-10: K50 w latach 2011-2014 (dane do maja 2014 r.) przedstawia tabela poniżej (Tabela 106).

Tabela 106.
Dane NFZ – liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 K50 Choroba Leśniowskiego-Crohna

		2011	2012	2013	2014 (dane do maja)
Liczba osób z rozpoznaniem ICD-10 K50 w wieku	6-18 r.ż.	2 393	2 546	2 693	1 474
	<6 r.ż. lub >18. r.ż.	23 812	25 188	25 587	14 438
	Razem	26 205	27 734	28 280	15 912

A.1.2. Zapadalność

Dane na temat zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce zostały odnalezione w publikacjach Lakatos 2006 [69] oraz Rencz 2015 [61]. W obu publikacjach podano współczynnik zapadalności oszacowany na podstawie danych z badania Wiercińska-Drapało 2005 równy 0,1 / 100 tys. osób. Badanie Wiercińska-Drapało 2005 [70] obejmuje pacjentów zdiagnozowanych z nieswoistym zapaleniem jelit z wyszczególnieniem ChLC, którzy byli hospitalizowani w Klinice Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku w latach 1990–2003. Ze względu na ograniczenie do pacjentów hospitalizowanych oraz brak zasięgu ogólnopolskiego oszacowana zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna może być obarczona dużą niepewnością.

Dodatkowo w publikacji Rencz 2015 [61] podano współczynnik zapadalności na chorobę Leśniowskiego-Crohna, wynoszący 0,66 / 100 tys., powołując się na badanie Chojecki 1964 [62] (por. rozdz. A.1.1). Zgodnie z publikacją źródłową dane te dotyczą jednak wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, są więc niezgodne z rozważaną jednostką chorobową.

Ponadto w publikacji Rencz 2015 [61] podano oszacowaną przez autorów na podstawie danych zagranicznych roczną liczebność nowo zdiagnozowanych pacjentów z ChLC w Polsce, równą 1 080 osób.

Podobnie jak w przypadku danych o chorobowości (por. rozdz. A.1.1), odnalezione dane dotyczące zapadalności ChLC są rozbieżne (Tabela 107), a ich zastosowanie do populacji Polski byłoby obciążone dużą niepewnością.

Tabela 107.
Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna – dane polskie i zagraniczne

Publikacja	Liczba chorych / zapadalność	Dodatkowe informacje
Dane polskie		
Lakatos 2006 [69]	0,1 / 100 tys.	1990-2003 Białystok, Wiercińska-Drapało 2005 [70]
Rencz 2015 [61]	0,1 / 100 tys.	1990-2003 Białystok, Wiercińska-Drapało 2005 [70]
	1 080	oszacowana liczba nowych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ≥ 15 r.ż. w Polsce w 2013 na podstawie danych zagranicznych

Publikacja	Liczba chorych / zapadalność	Dodatkowe informacje
Dane zagraniczne		
Rencz 2015 [61]	3,80–5,50 / 100 tys.	Czechy
	0,27–5,20 / 100 tys.	Estonia
	2,23–11,5 / 100 tys.	Węgry
	1,21–2,40 / 100 tys.	Litwa
	0,42–1,70 / 100 tys.	Rumunia
	4,60–6,75 / 100 tys.	Słowacja
Demling 1994 [71]	1–10 / 100 tys.	–
Gonciarz 2006 [72]	3,1–14,6 / 100 tys.	USA
	0,7–9,8 / 100 tys.	Europa
Ciećko-Michalska 2007 [73]	6,0–7,0 / 100 tys.	Kanada, Skandynawia, Islandia, Wielka Brytania, Szkocja
	0,5 / 100 tys.	Azja
	1,6 / 100 tys.	Afryka
	0,03 / 100 tys.	Ameryka Łacińska
Jakubowski 2014 [63]	12,7 / 100 tys.	Europa
	5,0 / 100 tys.	Azja i Bliski Wschód
	20,2 / 100 tys.	Ameryka Północna
	0,7 / 100 tys.	Chorwacja 1980-1989
	0,4–4,7 / 100 tys.	Węgry 1977-1981 w porównaniu do 1997-2001
Kierzkiewicz 2000 [65]	1–10 / 100 tys.	–
Muszyński 2001 [74]	5–7 / 100 tys.	Europa Zachodnia i Ameryka Północna
Wojtuń 2004 [66]	1–10 / 100 tys.	–
Trzcinski 2005 [67]	2–5 / 100 tys.	–

A.1.3. Stopień ciężkości ChLC

Jedyną odnaniezoną polską publikacją prezentującą rozkład stopnia ciężkości ChLC jest publikacja Skrzydło-Radomańska 2008. Publikacja ta opisuje 103 pacjentów z ChLC leczonych w Klinice Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 2000–2006. Zgodnie z wynikami tego badania pacjenci z ciężką ChLC stanowią 20% wszystkich pacjentów z tym schorzeniem (Tabela 108).

Tabela 108.
Rozkład stopni ciężkości ChLC

Badanie	Liczba pacjentów	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Skrzydło-Radomańska 2008 [75]	103	25%	54%	20%

A.1.4. Pacjenci stosujący leczenie biologiczne

Odsetek pacjentów z ChLC w Polsce, którzy otrzymują leczenie biologiczne odnaleziono w trzech publikacjach Dudarewicz 2014 [76], Holko 2016 [77] oraz Salkic 2015 [78]. Dwa pierwsze badania ograniczają się do populacji dorosłych pacjentów, natomiast w populacji pacjentów w badaniu Salkic 2015 11% pacjentów było w wieku poniżej 16 r.ż. Odnalezione dane wskazują na odsetek pacjentów z ChLC leczonych biologicznie w przedziale 6–32% (Tabela 109).

Tabela 109.
Odsetek pacjentów z ChLC otrzymujących leczenie biologiczne

Publikacja	Populacja	Uwzględnione leki biologiczne	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów stosujących leczenie biologiczne	Odsetek pacjentów stosujących leczenie biologiczne
Dudarewicz 2014 [76]	Dorośli pacjenci z ChLC leczeni w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	infl ksymab	50	3	6%
Holko 2016 [77]	Dorośli pacjenci z potwierdzoną ChLC	infliksymab lub adalimumab	200	28	14%
Salkic 2015 [78]	Dorośli i dzieci z ChLC, badanie wielośrodkowe	nie określono	62	20	32%

Zgodnie z danymi w publikacji Rencz 2015 [61] w 2014 roku 888 pacjentów z ChLC otrzymało leczenie biologiczne w Polsce, w tym u 506 pacjentów stosowano infliksymab i u 382 – adalimumab (Tabela 110).

Tabela 110.
Liczba pacjentów leczonych biologicznie w roku 2014 – Rencz 2015 [61]

Liczba pacjentów leczonych biologicznie w roku 2014	
Infliksymab	506
Adalimumab	382
Razem	888

Dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów leczonych biologicznie w Polsce w okresie od 2010 roku do połowy 2012 roku zaprezentowano w analizie weryfikacyjnej (AWA) do zlecenia nr 103/2012 [21] (Tabela 111).

Tabela 111.
Liczba dorosłych pacjentów z ChLC leczonych ADA, INF w latach 2010–2012

Populacja	Substancja czynna	2010	2011	I połowa 2012
Pacjenci dorośli	INF	267	302	225
	ADA	249	328	251

Najbardziej wiarygodnym źródłem danych dotyczących programów lekowych są Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II i IV kwartał [79]. Do 2015 roku Dane z Uchwał Rady NFZ nie raportowały jednak rzeczywistej liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych. [52] Liczby pacjentów przedstawiane były z podziałem na komórki organizacyjne, a ponieważ jeden pacjent mógł być leczony w programie lekowym w kilku różnych komórkach organizacyjnych, w konsekwencji raportowany był kilka razy. Ponadto sposób raportowania danych nie pozwalał na wyodrębnienie pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi dostępnymi w danym programie lekowym. Od 2016 roku uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia raportują rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych z podziałem na stosowanie poszczególnych substancji czynnych. Zestawienie liczby pacjentów w programie lekowym *B.32 Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* na podstawie danych z uchwał Rady NFZ przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 112). Dane od 2017 roku obejmują liczbę pacjentów leczonych biologicznie po zmianie treści programu lekowego związanej z wydłużeniem maksymalnego czasu trwania terapii infliksymabem do 24 miesięcy.

Tabela 112.
Liczby pacjentów w programie lekowym B.32 Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50) – dane z uchwał Rady NFZ

	2013 I półrocze	2013	2014 I półrocze	2014	2015 I półrocze	2015	2016 ^a I półrocze	2016 ^a	2017 ^b
Liczba pacjentów w PL	655	972	833	1 216	999	1 404	983, w tym INF: 536 ADA: 447	1350, w tym INF: 778 ADA: 572	1505, w tym INF: 923 ADA: 582

a) od 2016 roku zmiana sposobu raportowania liczby pacjentów w programach lekowych

b) od 2017 roku wydłużenie maksymalnej długości terapii INF do 24 miesięcy

W analizie weryfikacyjnej AOTMiT do zlecenia 144/2015 [44] raportowano dane otrzymane od NFZ dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów w programie lekowym leczenia ChLC (niepowtarzalne numery PESEL) w latach 2012-2014 oraz z niepełnego 2015 roku (Tabela 113). Zgodnie z danymi NFZ w 2014 roku 1164 pacjentów było leczonych biologicznie, co jest wartością wyższą niż raportowana w publikacji Rencz 2015 [61]. Wartości raportowane w analizie weryfikacyjnej AOTMiT do zlecenia 144/2015 są również niższe od wartości wynikających z uchwał Rady NFZ (por. Tabela 112), co dodatkowo potwierdza przeszacowanie liczby pacjentów w uchwałach.

Tabela 113.
Liczba pacjentów (niepowtarzalne numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego leczenia ChLC

Populacja	Substancja czynna	2012	2013	2014	2015 ^a
Pacjenci dorośli	infliksymab	317	376	497	383
	adalimumab	353	382	471	435
Pacjenci w wieku 6–18 r.ż.	infliksymab	121	151	178	152
	adalimumab	13	11	18	22
Razem		804	920	1164	992

a) dane za 2015 nie obejmują pełnego roku

A.2. Odpowiedź na leczenie

W celu identyfikacji danych klinicznych dotyczących efektywności adalimumabu i infliksymabu uwzględniono publikacje z przeglądu systematycznego Kawalec 2013 [65] odnalezione w ramach przeszukania danych epidemiologicznych (rozdz. A.1). Dodatkowo dokonano doszukania badań, które pojawiły się po zakończeniu procesu przeszukiwania przez autorów tego przeglądu poprzez wykorzystanie tej samej strategii wyszukiwania (Tabela 114).

Tabela 114.
Strategia doszukania badań klinicznych na podstawie przeglądu systematycznego Kawalec 2013

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Adalimumab OR Humira OR trudexa OR D2E7 antibody OR Abbott brand of adalimumab	6 164
#2	Infliximab OR Remicade OR Revellex OR Avakine OR Monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2 OR Schering-Plough brand of infliximab OR Schering brand of infliximab OR Centocor brand of infliximab OR Essex brand of infliximab	14 062
#3	Crohn disease OR Crohn's disease OR Crohns disease OR Ileocolitis OR Ileitis, Terminal OR Ileitis, regional OR Colitis, granulomatous OR Enteritis, granulomatous OR Enteritis, regional OR Enteritis regionalis OR Regional enterocolitis OR Morbus Crohn OR Cleron disease	49 993
#4	#1 OR #2	16 812
#5	#3 AND #4	4 049
#6	#5 Filters: Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial	309
#7	#5 Filters: Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Publication date from 2012/06/01	109
Data ostatniego przeszukania: 29 września 2017		

Dodatkowo dokonano przeszukania badań obserwacyjnych oceniających efektywność infliksymabu, i adalimumabu w leczeniu ChLC. Zastosowaną strategię przedstawiono poniżej (Tabela 115).

Tabela 115.
Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych w bazie Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"Crohn disease" OR "Crohn disease"[MeSH] OR "Crohn's disease" OR "Crohns disease" OR "Crohn's enteritis" OR Ileocolitis OR "Ileitis, Terminal" OR "Ileitis, regional" OR "Colitis, granulomatous" OR "Enteritis, granulomatous" OR "Enteritis, regional" OR "Enteritis regionalis" OR "Regional enterocolitis" OR "Inflammatory Bowel Disease"	68 232
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 788 794
#3	Infliximab OR adalimumab OR ustekinumab	15 590
#4	Effectiveness	367 526
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	128
Data ostatniego przeszukania: 2 października 2017		

Spośród odnalezionych badań do analizy wybrano te:

- na podstawie których można było określić odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii INF i 12 tygodniach terapii ADA,
- w których odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako spadek wskaźnika CDAI o przynajmniej 70/100 punktów,
- w których odpowiedź na leczenie podtrzymujące oceniano u pacjentów z odpowiedzią na leczenie indukcyjne.

Powyższe warunki spełniały 3 badania: Gecse 2016 [39], Kaniewska 2016 [18] oraz Targownik 2017 [19].

Celem węgierskiego badania Gecse 2016 była ocena skuteczności leczenia lekiem biopodobnym INF (Inflixtra®, Hospira®) pacjentów z ChLC lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Badanie przeprowadzono równolegle w 12 ośrodkach na Węgrzech w okresie od maja 2014 roku do maja 2015 roku. Do badania włączono 126 pacjentów z ChLC, z czego u 108 oceniono skuteczność leczenia po 6 tygodniach terapii. Pacjenci otrzymali dawkę leku (5 mg/kg m.c.) w 0, 2 i 6 tygodniu (terapia indukcyjna) a następnie co 8 tygodni (terapia podtrzymująca). Pacjenci kontynuowali leczenie podtrzymujące tylko jeśli uzyskali remisję lub odpowiedź po 14 tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako spadek CDAI o co najmniej 70 punktów lub przynajmniej 50% redukcja w liczbie przetok okołodbytowych. Zgodnie z wynikami badania 78% oraz 81% pacjentów odpowiednio po 6 i 14 tygodniach terapii uzyskało odpowiedź na leczenie. U 67% pacjentów wystąpiło utrzymanie odpowiedzi na leczenie podtrzymujące (30 tydzień leczenia). Szczegółowe wyniki zestawiono w Tabela 116.

Tabela 116.
Dane dotyczące skuteczności INF – na podstawie badania Gecse 2016

Lek	Czas indukcji	Liczba pacjentów	Odpowiedź na indukcję	Całkowity czas leczenia INF	Liczba pacjentów	Odpowiedź na terapię podtrzymującą
INF	6 tygodni	108	78%	30 tygodni	58	67%
	14 tygodni	97	81%			

Poster Kaniewska 2016 zawiera informacje dotyczące leczenia pacjentów z ChLC z zastosowaniem INF (Remicade®, Inflectra®) oraz ADA (Humira®). Do badania włączono 176 pacjentów leczonych w jednym ośrodku w Warszawie w okresie od marca 2013 roku do września 2015 roku, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do aktualnego programu lekowego (CDAI>300 lub aktywne przetoki okołoodbytowe). Zgodnie z wynikami badania 87%, 88% i 74% pacjentów leczonych Remicade®, Inflectra®, Humira® uzyskało odpowiedź na leczenie indukcyjne. Warto zaznaczyć, że nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi w zależności od zastosowanego leku. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 117).

Tabela 117.
Dane dotyczące skuteczności INF i ADA – na podstawie badania Kaniewska 2016

Lek	Liczba pacjentów	Odpowiedź na indukcję
Remicade®	77	87%
Inflectra®	52	88%
Humira®	47	74%

W retrospektywnym badaniu Targownik 2017 zgromadzono i przeanalizowano dane kanadyjskich pacjentów z zapalną chorobą jelit, którzy stosowali leki anty-TNFα (ADA lub INF). Łącznie do analizy włączono 705 pacjentów z ChLC, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ADA lub INF. Fazę indukcji (tj. 3 dawki INF w ciągu 10 tygodni lub 7 dawek ADA w ciągu 6 tygodni) ukończyło 70,9% pacjentów. W publikacji przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera ilustrujące odsetki pacjentów, którzy kontynuują leczenie od momentu otrzymania pierwszej dawki leku anty-TNFα oraz od momentu otrzymania pierwszej dawki leczenia podtrzymującego. Jak podkreślają autorzy badania, istnieje kilka przyczyn przerywania terapii: brak skuteczności terapii, wystąpienie działań niepożądanych, decyzja lekarza o przerwaniu terapii u pacjentów w remisji. W związku z powyższym wyniki badania Targownik 2017 można traktować jako ilustrujące rzeczywisty przeptyw pacjentów w związku z ich wypadaniem z leczenia biologicznego. Szczegółowe wyniki badania zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 118).

Tabela 118.
Dane dotyczące skuteczności INF i ADA – na podstawie badania Targownik 2017

Parametr	Lek	Liczba pacjentów	Czas od otrzymania pierwszej dawki leczenia podtrzymującego				
			12	26	30	40	46
Odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie	INF	290	92,0%	85,6%	82,5%	78,4%	78,3%
	ADA	152	95,1%	89,2%	85,2%	80,5%	74,6%

Wartości sczytane z wykresu

W obliczeniach analizy wykorzystano wartości dotyczące przerwania leczenia od momentu otrzymania pierwszej dawki leczenia podtrzymującego raportowane w tym badaniu. W analizie założono, że pierwszą dawkę leczenia podtrzymującego INF otrzymuje pacjent w 10. tygodniu terapii, zaś pierwszą dawkę leczenia podtrzymującego ADA otrzymuje pacjent w 14. tygodniu terapii. W związku z powyższym, odsetek pacjentów przerywających leczenie do końca roku przyjęto jako wartość z 46. tygodnia dla INF i wartość z 40. tygodnia dla ADA

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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