



Infliksymbab (Inflectra[®]) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, wrzesień 2018

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Alvogen Poland sp. z o.o.
ul. Książnica 4a
01-607 Warszawa
Tel. +48 22 460 92 00
Fax +48 22 869 07 15

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Alvogen Poland sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	12
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	13
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	14
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	15
2.2 Opis modelu	15
2.3 Perspektywa analizy	16
2.4 Horyzont czasowy analizy	16
2.5 Analizowane koszty	16
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	17
2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych	18
2.5.3 Koszty podania leczenia	23
2.5.4 Koszty monitorowania leczenia	24
2.5.5 Koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych	25
2.6 Scenariusze analizy	26
2.6.1 Scenariusz istniejący	26
2.6.2 Scenariusze nowe	27
3 Wyniki	28
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	28
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	28
3.3 Wariant minimalny	30
3.4 Wariant maksymalny	32
4 Analiza racjonalizacyjna	34
4.1 Założenia analizy	34
4.2 Przedmiot analizy	37
4.3 Metodyka	37
4.4 Wyniki analizy	39
5 Ograniczenia i dyskusja	41
6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływna organizację udzielania świadczeń	43

7 Wnioski	44
Spis rysunków	45
Spis tabel	46
Bibliografia	47

Wykaz skrótów i akronimów

ABC	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BSC	leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GKS	glikokortykosteroidy
IFX	infliksymab
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Złoty
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflixtra[®]) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u do rosytych. [redacted]

[redacted] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Inflectra[®] przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w horyzoncie 4 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o liczebność populacji w programie lekowym B.32 oraz udział pacjentów z CDAI 220-300 w całej populacji badania ACCENT I. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, technologii opcjonalnych (BSC w niskich i wysokich dawkach), podania oraz monitorowania leczenia (w programie lekowym i poza programem lekowym). Nie analizowano kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ analiza kliniczna wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku oraz refundowanych opcji terapeutycznych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia docelowej populacji w przypadku braku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii, oraz scenariusz nowy pokazujący koszty leczenia docelowej populacji w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii. Zarówno scenariusz nowy, jak i scenariusz obecny przedstawiono w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których różnicowano liczebność populacji objętej leczeniem oraz kluczowy parametr wpływający na koszty, tj. masę ciała leczonych pacjentów. Koszty szacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.129) oraz dane DGL NFZ z dn. 23.08.2018. W analizie przedstawiono wariant, w którym produkt Inflectra[®] jest refundowany w grupie 1050.3, blokery TNF - infliksimab, w kategorii dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego.

[redacted]

Wyniki

[redacted]

[redacted]

Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Inflectra® w leczeniu dorosłych z [REDAKTOWANO] chorobą Leśniowskiego-Crohna wiąże się ze wzrostem wydatków refundacyjnych po stronie NFZ. Należy jednocześnie wskazać, że decyzja refundacyjna wpłynie na zwiększenie dostępności leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Dodatkowo, należy przewidywać, że koszty te w przyszłości ulegną redukcji, co jest związane z wprowadzaniem nowych produktów biopodobnych oraz obserwowaną w związku z tym redukcją realnych kosztów refundacji leków biologicznych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. [REDACTED]

[REDACTED] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Inflectra® przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.6.2).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt Inflectra® jest wskazany w leczeniu:

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

Dane epidemiologiczne dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna są zróżnicowane. Szacuje się, że rozpowszechnienie choroby wynosi od około 40-50 do około 100 przypadków na 100 000 osób. W krajach europejskich rozpowszechnienie waha się od 1,5 (w Rumunii) do 213 (w Szwecji) przypadków na 100 000 mieszkańców [Burisch 2013]. Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północy Europy [Shivananda 1996].

Zapadalność na tę chorobę w krajach europejskich szacowana jest na około 5 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie [Szczeklik 2016]. Zapadalność na chLC waha się w zależności od regionu, w którym jest badana. Wielka Brytania, północna Ameryka i północne części Europy to regiony o największej zapadalności [Hovde 2012]. W duńskim badaniu z 1997 roku pojawia się informacja, że współczynnik zapadalności dla mężczyzn na 100 000 osobolat wzrósł z 3,3 w latach 1981-1984 do 4,1 w latach 1989-1992. W przypadku kobiet na tym samym obszarze i w tych samych przedziałach czasowych współczynnik zapadalności wzrósł z 4,6 do 6,2 [Fonager 1997]. Ostatnie badanie, w którym uwzględniono wszystkie nowe przypadki chLC w Finlandii pomiędzy 2000 i 2007 rokiem, wykazało ogólną zapadalność wynoszącą 9,2 na 100 000 mieszkańców. Współczynnik zapadalności badany w USA, wyniósł 5,7 przypadków na 100 000 osobolat pomiędzy 1940 i 1993 rokiem. W okresie objętym badaniem odnotowano wzrost zapadalności: w 1940-1943 współczynnik zapadalności wynosił 1,0, podczas gdy w latach 1984-1993 wynosił 6,9 [Lofus 1998]. Zapadalność w krajach Azji i Afryki jest niska, jednak badania z tych rejonów sugerują, że zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna wzrasta [Ahuja 2010, Thia 2008]. Dane epidemiologiczne wskazują na ciągły wzrost zapadalności na chLC. Szacuje się, że wzrost ten może wynieść w ciągu dekady nawet około 70% [Lapidus 2006, Loftus 2004].

W Polsce wciąż brakuje dokładnych danych statystycznych z zakresu rozpowszechnienia chLC. Od sierpnia 2005 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-Crohna zbierający najważniejsze dane demograficzne i kliniczne. Zgodnie z danymi z tego rejestru, szacuje się, że obecnie w Polsce dotkniętych tą chorobą jest ponad 6 tys. osób (6 297) [Rejestr chLC].

Na podstawie wyników badania Wiercinska-Drapalo 2005, zapadalność na chLC wśród polskiej populacji oszacowano na 0,1/100 000 rocznie [Lakatos 2006, Wiercinska-Drapalo 2005]. Natomiast w pracy doktorskiej Stochel-Gaudyn, na podstawie ogólnokrajowych rejestrów szpitalnych zachorowalność na chLC oszacowano na poziomie 4,2/100 000 [Stochel-Gaudyn 2015].

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce (w wieku ≥ 18 lat) w grudniu 2016 wynosiła 31 537 114 osób [GUS 2016]. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 40 do 50 przypadków na 100 000 osób, liczba osób z chLC wynosiłaby od 12 614 do 15 768. Natomiast przy uwzględnieniu zapadalności na poziomie 0,1-4,2/100 000, liczba nowych przypadków chLC wynosiłaby od 31 do 678 przypadków rocznie – patrz Tab. 1.

Częstość występowania ciężkiej postaci choroby przytaczana w literaturze jest zróżnicowana. Wg danych z przeglądu systematycznego Clark 2003 wynosi ona od 1-4% w badaniu Andersson 1998 do 25% wg wytycznych British Society of Gastroenterology z 1996 roku. [Clark 2003] W badaniu Munkholm 1987 częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby łącznie wynosi 30%. [Munkholm 1987] Przyjmując powyższe odsetki, występowanie umiarkowanej i ciężkiej postaci chLC w Polsce można oszacować na około 3150-4730 osób. Zakładając, że około 50-80% pacjentów wymaga w którymś momencie leczenia chirurgicznego (populacja, w której leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne), liczba pacjentów potencjalnie wymagających leczenia lekami biologicznymi wynosi od 1580 do 3780. W 2017 roku w ramach programu lekowego B.32 Leczenie choroby Leśniowskiego-Cohna leczonych było 1350 pacjentów (pacjenci z CDAI > 300).

Tab. 1. Epidemiologia chLC w Polsce.

Parametr	Liczba ludności w Polsce w wieku ≥ 18 lat	Dane literaturowe	Liczba pacjentów z chLC	Źródło
Zapadalność	31 537 114	0,1-4,2/100 000,	31-678	Lakatos 2006, Wiercinska-Drapalo 2005, Stochel-Gaudyn 2015
Chorobowość		brak danych specyficznych dla populacji polskiej, przyjęto chorobowość na poziomie 40-50/100 000	12 614-15 768	Burisch 2013

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów, w 2016 roku liczba hospitalizacji i zabiegów związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wyniosła 4585 - patrz poniższa tabela.

Tab. 2. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2016 roku wg statystyk JGP.

Grupa	ICD-10	Opis	Liczba hospitalizacji
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	15
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	18
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	7
	K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	13
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	78
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	64
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	91
	K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	111
F58 E Choroby zapalne jelit >65. r.ż.	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	-
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	-
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	-
	K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	117
F58 F Choroby zapalne jelit <66. r.ż.	K50.0	Choroba Crohna jelita cienkiego	412
	K50.1	Choroba Crohna jelita grubego	346
	K50.8	Inne postacie choroby Crohna	1261
	K50.9	Choroba Crohna, nieokreślona	2052
Suma			4585

Zgodnie z ChPL, wnioskowana technologia poza leczeniem chLC może być również stosowana w leczeniu:

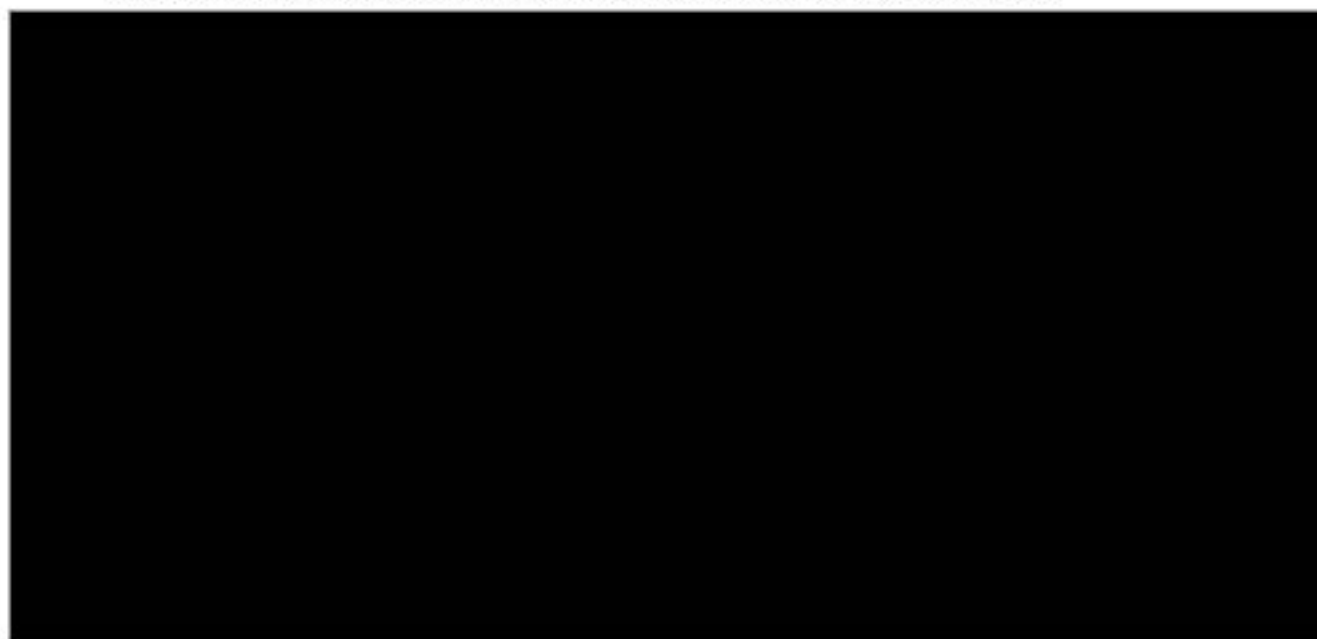
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG);
- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS);
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- tłuszczowego zapalenia stawów (ŁZS);
- łuszczycy.

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tab. 3. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
chLC	2680 (od 1580 do 3780)	Dane przedstawione w tekście powyżej
WZJG	248	

Rys. 1. Prognoza liczebności dorosłych pacjentów w programie B.32.



2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ (sprawdzenie NFZ za IV kw. 2017 r.) przy założeniu, że odsetek pacjentów stosujących wnioskowany lek odpowiada obecnej strukturze sprzedaży preparatów infliksymabu (preparat Inflectra stanowi obecnie około 41% rynku infliksymabu). Obliczenia te są jedynie przybliżonymi szacunkami i nie pokazują liczby pacjentów w podziale na wskazania, nie mniej w opinii autorów analizy nie ma to znaczenia dla wiarygodności i informatywności całego raportu. Raport dotyczy wskazania, w którym należy oczekiwać wejścia do refundacji innych leków biopodobnych w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku, stąd bardziej precyzyjne szacunki liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, nie wpłyną na wiarygodność założeń analizy.

Tab. 5. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskaźnik	Liczebność populacji	Źródło
Programy lekowe B.35, B.33, B.36, B.32, B.55., B.47	742	Szacunki własne oparte na danych NFZ (sprawozdanie NFZ za IV kw. 2017 r., DGI)

będzie stosowana, a więc również pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie we wcześniejszych latach). Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie oszacowano w oparciu o funkcję Excel „Szukaj wyniku”, która dopasowuje liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie do liczby pacjentów stosujących leczenie w danym roku - patrz Tab. 7.

Tab. 7. Liczebność nowych pacjentów.

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

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

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

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet opiera się na modelu analizy efektywności kosztowej i został zaimplementowany w tym samym skoroszycie Excel. Dokładny opis modelu ekonomicznego przedstawiono w dokumencie dedykowanym analizie ekonomicznej. Arkusze wykorzystywane w analizie wpływu na budżet to:

Wyniki B/A - arkusz z wynikami analizy oraz możliwością zdefiniowania wariantu analizy (najbardziej prawdopodobny, minimalny, maksymalny) i [Redacted]

Obliczenia B/A - arkusz obliczeniowy;

Populacja B/A - arkusz z szacunkami populacji docelowej;

Prognoza populacji B.32 - arkusz z szacunkiem prognozy liczebności populacji w obecnym programie lekowym B.32.

Jedynym arkuszem, który użytkownik powinien wykorzystywać, jest arkusz *Wyniki B/A*. Przed przystąpieniem do analizy wpływu na budżet należy zresetować ustawienia modelu ekonomicznego (przycisk - „zresetuj ustawienie i dyskontowanie” w arkuszu *Wyniki B/A*).

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W związku z nieistotnym współpłaceniem pacjenta (w analizie efektywności kosztowej różnica w kosztach całkowitych w wariantach obliczeń dla perspektywy wspólnej i płatnika publicznego wynosi <1%) oraz fakt, że wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego, nie przeprowadzono dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta lub analiz z perspektywy wspólnej - płatnika publicznego i pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy



2.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet, podobnie jak w analizie ekonomicznej, uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku,
- technologii opcjonalnych (BSC w niskich i wysokich dawkach),
- podania leczenia,
- monitorowania leczenia (w programie lekowym i poza programem lekowym).

W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ analiza kliniczna wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku oraz refundowanych i tematywnych opcji terapeutycznych.

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej *lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego*.

Zgodnie z ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności *bezpłatnie* leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego, albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

Wniosek obejmuje refundację w ramach programu lekowego, stąd wnioskowana jest kategoria odpłatności: *bezpłatnie*.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1050.3, blokery TNF – infliksymab. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie infliksymab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych

W przypadku leków stosowanych w ramach BSC, ich koszt wyznaczono w oparciu o aktualne obwieszczenie MZ (obwieszczenie z dnia 29.08.2018). Ze względu na zróżnicowane odpłatności w zakresie poszczególnych preparatów (np. sulfasalazyna stosowana w chLC refundowana jest z odpłatnością ryczałtową, natomiast w przypadku innych wskazań sulfasalazyna refundowana jest z odpłatnością 30%, z kolei preparaty zawierające azatioprynę oprócz refundacji z odpłatnością ryczałtową stosowane są również w nowotworach złośliwych z odpłatnością: bezpłatne do limitu finansowania), odstąpiono od analizy kosztów poszczególnych substancji na podstawie DGL (w DGL przedstawione są sumaryczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego zarówno przy odpłatności ryczałtowej, jak i przy odpłatności 30%/bezpłatne do limitu finansowania, zatem analiza danych z DGL mogłaby przyczynić się do nieprawidłowego oszacowania kosztów leków stosowanych w ramach BSC).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych (patrz szczegółowe informacje w APD [APD Inflectra]), w ramach BSC uwzględniono leki przeciwzapalne (glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego) oraz leki immunosupresyjne (pochodne tiopuryny, metotreksat). Szczegółowe informacje z zakresu poszczególnych preparatów refundowanych w wymienionych grupach opracowano na podstawie obwieszczenia MZ oraz informacji przedstawionych w ChPL (w analizie uwzględniono preparaty, które w swoich ChPL bądź w rubrykach z obwieszczenia MZ dotyczących zakresu wskazań objętych refundacją, bądź zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją zawierały informacje dotyczące refundacji w populacji pacjentów z chLC, bądź

ogólne informacje dotyczące refundacji w chorobach autoimmunizacyjnych, bądź chorobach reagujących na leczenie glikokortykosteroidami). W analizie uwzględniono następujące grupy substancji czynnych:

- leki przeciwzapalne:
 - o glikokortykosteroidy – zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Irving 2007, w przypadku chLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jako terapię pierwszego rzutu w celu indukcji remisji stosuje się kortykosteroidy doustne; glikokortykosteroidy podawane pozajelitowo stosuje się w przypadku braku odpowiedzi na kortykosteroidy doustne (po 7-14 dniach terapii) oraz w przypadku ostrego przebiegu choroby; w związku z powyższym, ze względu na fakt, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci z umiarkowaną postacią chLC, w ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie kortykosteroidy podawane doustnie (jest to założenie konserwatywne, glikokortykosteroidy podawane pozajelitowo są droższe):
 - budezonid;
 - metyloprednizolon;
 - prednizolon;
 - triamcynolon;
 - deksametazon;
 - o pochodne kwasu 5-aminosalicyłowego:
 - mesalazyna;
 - sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne:
 - o pochodne tiopuryny:
 - azatiopryna;
 - merkaptopuryna;
 - o metotreksat (stosowany doustnie /podskórnie /domięśniowo /dożylnie).

Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w badaniach ACCENT 1 i Targan 1997 – patrz Tab. 11.

Tab. 11. Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC.

	Leczenie doustne				Leczenie pozajelitowe				Leczenie chirurgiczne	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Nazwa leku	Dawkowanie				Czas trwania				Inne uwagi	
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC wyznaczono w oparciu o dane literaturowe, charakterystyki produktów leczniczych oraz informacje udzielone przez eksperta w dziedzinie leczenia nieswoistych chorób zapalnych. W analizie uwzględniono dwa schematy dawkowania preparatów stosowanych w ramach BSC, tj. BSC w niskich dawkach (dawkowanie BSC w przypadku odpowiedzi na leczenie oraz w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas stosowania BSC w wysokich dawkach) oraz BSC w wysokich dawkach (dawkowanie BSC w przypadku braku odpowiedzi na leczenie) – szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach BSC.

Nazwa leku	Dawkowanie		Czas trwania
	1	2	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

W Tab. 13, podsumowano koszty leczenia BSC. W celu wyznaczenia kosztów leczenia BSC wykorzystano również udziały % poszczególnych substancji wykorzystywanych w analizowanych schematach leczenia. Powyższe udziały opracowano na podstawie danych sprzedażowych raportowanych w aktualnym DGL.

Tab. 13. Podsumowanie kosztów leczenia BSC.

Lp.	Nazwa choroby	Leczenie	Koszt		Koszt całkowity	Koszt jednostkowy
			Wzrost	Waga		
1
2
3
4
5
6
7
Suma						
...
...
Suma						

Tab. 14. Koszty podania leczenia.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	

2.5.4 Koszty monitorowania leczenia

2.5.4.1 Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Koszt monitorowania leczenia infliksymabem oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna – procedura nr 5.08.08.0000040 (Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem). Zgodnie z załącznikiem nr 11 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000040 wyceniono na 2920,32 PLN – patrz Tab. 15. Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie i zmieniają się w analizie wrażliwości, gdyż zależą od przyjętych prawdopodobieństw braku odpowiedzi na leczenie/odejścia z programu. Częstotliwość monitorowania leczenia w programie lekowym wyznaczono w oparciu o zapisy wnioskowanego programu, tj. monitorowanie leczenia indukcyjnego u osób dorosłych należy przeprowadzić co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku (w modelu przyjęto 6. tydzień), natomiast monitorowanie leczenia podtrzymującego należy wykonywać co 16 tygodni (w modelu uwzględniono monitorowanie leczenia podtrzymującego co 16 tygodni od tygodnia 14. – tydzień, w którym podawana jest pierwsza podtrzymująca dawka infliksymabu).

Tab. 15. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.

Opis procedury	Numery procedury	Koszt procedury [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem	5.08.08.0000040	2 920,32

2.5.4.2 Monitorowanie leczenia poza programem lekowym

Założenia dotyczące monitorowania stanu pacjentów poza programem oparto na informacjach uzyskanych od eksperta w dziedzinie leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit. Zgodnie z uzyskanymi informacjami, a także kierując się założeniem, iż u pacjentów leczonych poza programem konieczne jest wykonywanie tych samych badań, jakie są objęte monitorowaniem w ramach programu lekowego, przyjęto, że na każde trzymiesiące leczenia poza programem pacjentom należy przypisać jedno świadczenie specjalistyczne 2-go typu (W12).

Koszt jednostkowy monitorowania stanu pacjenta poza programem oszacowano na podstawie załącznika nr 4 do zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 roku, w którym procedura: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o numerze 5.30.00.0000012 wyceniona jest na 65,00 PLN. [REDACTED]

Tab. 16.

Tab. 16. Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym.

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]		
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	530.00.0000012	65,00		

2.5.5 Koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych

Koszty hospitalizacji, w tym hospitalizacji chirurgicznych opracowano w oparciu o dane raportowane w systemie JGP za 2016 rok. Operacyjne leczenie chLC rozliczane jest w ramach grup: F51 – kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit oraz F52 – duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit. Natomiast hospitalizacje zachowawcze rozliczane są w ramach grupy: F58F – choroby zapalne jelit <66r.ż. (ze względu na wejściowy wiek pacjentów na poziomie 37 lat w wariacie podstawowym [48 lat w wariacie maksymalnym], w obliczeniach nie uwzględniono grupy pacjentów F58F – choroby zapalne jelit >65r.ż.).

- patrz Tab. 17.

Tab. 17. Koszty hospitalizacji chirurgicznych oraz zachowawczych.

Nazwa i kod grupy JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [PLN]	Wartość hospitalizacji przyjęta w modelu [PLN]
Hospitalizacje chirurgiczne			
F51 – kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	212	13 191,84	
F52 – duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	1169	8 578,62	
Hospitalizacje zachowawcze			
F58F – choroby zapalne jelit <66r.ż.	11861	4 019,07	

Oszacowane powyżej wartości hospitalizacji przemnożono przez odsetki pacjentów doświadczających danego typu hospitalizacji. Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale 2.3.1.2 AEK Infectra przyjęto, że 23% hospitalizacji występuje w grupie pacjentów z ramienia infliksymabu oraz 38% hospitalizacji w grupie pacjentów z ramienia BSC. [AEK Infectra] Na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Rutgeers 2004 oszacowano, że 2,6% hospitalizacji z ramienia infliksymabu oraz 7,4% hospitalizacji z ramienia BSC są to hospitalizacje chirurgiczne (w powyższej publikacji raportowano punkt końcowy dotyczący liczby pacjentów, u których wykonano zabiegi w obrębie jamy brzusznej. W grupie infliksymabu obserwowano istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie placebo odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny związany z chLC do 54. tygodnia obserwacji [AEK Infectra]. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że 1 pacjent z zabiegiem odpowiada jednej hospitalizacji). Pozostałe hospitalizacje uznano za hospitalizacje zachowawcze. Koszty hospitalizacji w przypadku pacjentów z ramienia infliksymabu

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

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Podobnie jak w scenariuszu obecnym, założono trzy warianty liczebności populacji docelowej (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), zgodnie z opisem w rozdziale 2.1.4. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 20. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

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

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla wariantu maksymalnego scenariusza istniejącego (patrz rozdział 3.4).

Koszt refundacji terapii lekiem Inflectra[®] we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 zł.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

3.3 Wariant minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4 Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Analiza racjonalizacyjna

4.1 Założenia analizy

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
 - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
 - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
 - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
 2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
 - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji - redukcja limitu detalicznego);
 - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
 - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
 3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
 4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze
-

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów,
- podmiotów odpowiedzialnych,
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

1) jej wydanie spowodowałoby:

- a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,
- b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Konkludując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy

limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:

1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;

2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;

3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;

4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wniosek, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. Wnioskodawca może złożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wnioski o:

1) objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;

2) podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;

3) obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;

4) ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;

5) skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków

publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych [Ustawa refundacyjna 2011].

4.2 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu dorosłych [redacted] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

4.3 Metodyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4.4 Wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted Title]

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

5 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Analiza dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego o populację dorosłych [REDACTED] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Analizę kosztów terapii lekiem Inflectra® przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w horyzoncie 4 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o liczebność populacji w programie lekowym B.32 oraz [REDACTED] w całej populacji badania ACCENT I. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, technologii opcjonalnych (BSC w niskich i wysokich dawkach), podania leczenia oraz monitorowania leczenia (w programie lekowym i poza programem lekowym). Nie analizowano kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ analiza kliniczna wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku oraz refundowanych opcji terapeutycznych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia docelowej populacji w przypadku braku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii, oraz scenariusz nowy, pokazujący koszty leczenia docelowej populacji w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii. Zarówno scenariusz nowe, jak i scenariusz obecny przedstawiono w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym), w których różnicowano liczebność populacji objętej leczeniem oraz kluczowe parametry wpływające na koszty, tj. [REDACTED]. Koszty szacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.129) oraz dane DGL NFZ z dn. 23.08.2018. W analizie przedstawiono wariant, w którym produkt Inflectra® jest refundowany w grupie 1050.3, blokery TNF - infliksimab w kategorii dostępności refundacyjnej *lek stosowany w ramach programu lekowego*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest znaczna niepewność co do liczby pacjentów, którzy zostaną objęci leczeniem w horyzoncie analizy. Przy czym większą niewiadomą wydaje się nie tyle liczebność docelowej populacji (szacunki oparte na danych z obecnego programu lekowego B.32 wydają się dość dobrym i wiarygodnym źródłem informacji), a tempo, w jakim docelowa populacja zostanie objęta leczeniem. Wydaje się, że bardziej prawdopodobne jest tempo obserwowane w obecnym programie B.32, przy czym należy zdawać sobie sprawę, że program B.32 był realizowany od 2007/2008 roku i zarówno warunki finansowania służby zdrowia, jak i przede wszystkim ceny leków biologicznych uległy w ciągu tej dekady istotnej zmianie. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym przyjęto pośredni wariant tempa wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym, nie mniej nie można wykluczyć, że w przypadku istotnego wzrostu nakładów finansowych na refundację leków, możliwym jest również wariant przedstawiony w scenariuszu maksymalnym. Innym ograniczeniem jest oparcie analizy na modelowanych danych klinicznych, które mogą odbiegać od rzeczywistych warunków leczenia. Nie mniej, w analizie uwzględniono również skrajne warianty, które w największym stopniu wpływały na koszty leczenia (wariant minimalny i maksymalny), co w pewnym stopniu adresuje niepewność tych szacunków.

[REDACTED]

6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

7 Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Inflectra® w leczeniu dorosłych z [REDACTED] chorobą Leśniowskiego-Crohna wiązać się będzie najprawdopodobniej ze wzrostem wydatków refundacyjnych po stronie NFZ. Należy jednocześnie wskazać, że decyzja refundacyjna wpłynie na zwiększenie dostępności leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Prognoza liczebności dorosłych pacjentów w programie B.32. 13

Spis tabel

Tab. 1. Epidemiologia chLC w Polsce.	10
Tab. 2. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2016 roku wg statystyk JGP.	11
Tab. 3. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	11
Tab. 4. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	12
Tab. 5. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	13
Tab. 6. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	14
Tab. 7. Liczebność nowych pacjentów.	15
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	15
.....	18
.....	18
Tab. 11. Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC.	19
Tab. 12. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach BSC.	20
Tab. 13. Podsumowanie kosztów leczenia BSC.	22
Tab. 14. Koszty podania leczenia.	24
Tab. 15. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.	24
Tab. 16. Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym.	25
Tab. 17. Koszty hospitalizacji chirurgicznych oraz zachowawczych.	25
Tab. 18. Ostateczne koszty hospitalizacji.	26
Tab. 19. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.	26
Tab. 20. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	27
.....	29
Tab. 22. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	31
Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	33
.....	38
.....	38
.....	40

Bibliografia

- ACCENT I** Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
- ABK Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Analiza ekonomiczna. HealthQuest 2017.
- Ahuja 2010** Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11:134-147.
- AOTMŹT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- GABIONLINE** <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biologicals-patent-expiries> [Dostęp: 17.09.2018r.]
- BIOSIMILAR DEVELOPMENT** <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-european-biosimilars-landscape-what-to-expect-in-the-year-ahead-0001> [Dostęp: 17.09.2018r.]
- APD Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest 2018.
- Burisch 2013** Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-37.
- ChPL Inflectra** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf [25.09.2015].
- Clark 2003** Clark W, Raftery J, Song F, Barton P, Cummins C, Fry-Smith A, et al. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2003;7(3).
- DGL** http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_7201.html
- Fonager 1997** Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol*. 1997;26:1003-1008.
- GUS 2016** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2016 r.) http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2016-r_6_21.html, dostęp online: 2017.09.13.
- Hovde 2012** Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-1731.
- Lakatos 2006** Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*. 2006 May;82(967):332-7.
- Lapidus 2006** Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol*. 2006;12:75-81.
- Loftus 2004** Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.

Loftus 1998	Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. <i>Gastroenterology</i> . 1998 ;114:1161-1168 .
Mullard 2012	Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> 11, 426-428 (June 2012).
Munkholm 1987	Munkholm P, Langholtz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. <i>Scand J Gastroenterol</i> 1995 ;30 :699-706 .
Rejestr chLC	http://www.chorobacrohna.pl , dostęp online : 20.17.09.19.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
Shivananda 1996	Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). <i>Gut</i> . 1996 ;39:690-7.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2016.
Targan 1997	Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts P.J. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. <i>N Engl J Med</i> . 1997 Oct 9 ;337(15):1029-35.
Thia 2008	Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2008 ;103:3167-3182.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Wiercinska-Drapalo 2005	Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. <i>World J Gastroenterol</i> . 2005 May 7 ;11(17):2630-3.